



Medicina de Precisão na Hiperplasia Adrenal Congênita: Genótipo, Fenótipo e Terapia Gênica

Precision Medicine in Congenital Adrenal Hyperplasia: Genotype, Phenotype, and Gene Therapy

Medicina de Precisión en la Hiperplasia Suprarrenal Congénita: Genotipo, Fenotipo y Terapia Génica

 DOI: [10.5281/zenodo.17957489](https://doi.org/10.5281/zenodo.17957489)

Artigo recebido em 30 de Agosto e publicado em 29 de Novembro de 2025

Lucas Emanuel Couto Vogado

Graduando em Medicina
Universidade Federal do Pará (UFPA)
Belém – PA, Brasil
lucas.vogado@ics.ufpa.br

Eledilton Rocha Vieira

Graduando em Medicina
Universidade Federal do Pará (UFPA)
Belém – PA, Brasil
eledilton.lobes@ics.ufpa.br

Felipe de Castro dos Santos

Graduando em Medicina
Universidade Federal do Pará (UFPA)
Belém – PA, Brasil
felipe.castro.santos@ics.ufpa.br

Fernando Silva Galvão

Graduando em Medicina
Universidade Federal do Pará (UFPA)
Belém – PA, Brasil
fernando.galvao@ics.ufpa.br

Diórgenes Rodrigues Cardoso

Graduando em Medicina
Universidade Federal do Pará (UFPA)
Belém – PA, Brasil
diorgenes.cardoso@ics.ufpa.br



Vítor Rocha Leitão

Graduando em Medicina
Universidade Federal do Pará (UFPA)
Belém – PA, Brasil
vitor.leitao@ics.ufpa.br

RESUMO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) por deficiência de 21-hidroxilase é um distúrbio monogênico complexo, onde a medicina de precisão busca correlacionar genótipo e fenótipo para guiar o manejo clínico. A análise da literatura revela que, embora o genótipo seja útil para estratificação de risco, a correlação não é universal, falhando especialmente em genótipos brandos e variantes específicas, exigindo monitorização fenotípica contínua. As terapias atuais de reposição hormonal são insuficientes para replicar a fisiologia endógena. No campo das terapias gênicas, estudos mostram plausibilidade biológica para restauração enzimática, mas enfrentam desafios críticos de durabilidade devido à alta renovação celular do córtex adrenal. A transição de adição para edição gênica surge como promissora, demandando vetores seguros e estratégias que preservem a função residual e minimizem efeitos off-target. A precisão clínica na HAC depende, portanto, da integração entre genômica, biomarcadores refinados e tecnologias de edição gênica seguras.

Palavras-chave: Hiperplasia Adrenal Congênita; Genótipo-Fenótipo; Terapia Gênica; Medicina de Precisão; Deficiência de 21-Hidroxilase.

ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency is a complex monogenic disorder where precision medicine aims to correlate genotype and phenotype to guide clinical management. Literature analysis reveals that while genotype is useful for risk stratification, the correlation is not universal, failing particularly in mild genotypes and specific variants, thus requiring continuous phenotypic monitoring. Current hormone replacement therapies are insufficient to replicate endogenous physiology. In the field of gene therapies, studies show biological plausibility for enzymatic restoration but face critical durability challenges due to the high cellular turnover of the adrenal cortex. The transition from gene addition to gene editing emerges as promising, demanding safe vectors and strategies that preserve residual function and minimize off-target effects. Clinical precision in CAH therefore depends on the integration of genomics, refined biomarkers, and safe gene editing technologies.

Keywords: Congenital Adrenal Hyperplasia; Genotype-Phenotype; Gene Therapy; Precision Medicine; 21-Hydroxylase Deficiency.



RESUMEN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por deficiencia de 21-hidroxilasa es un trastorno monogénico complejo donde la medicina de precisión busca correlacionar genotipo y fenotipo para guiar el manejo clínico. El análisis de la literatura revela que, si bien el genotipo es útil para la estratificación del riesgo, la correlación no es universal, fallando especialmente en genotipos leves y variantes específicas, lo que exige un monitoreo fenotípico continuo. Las terapias actuales de reemplazo hormonal son insuficientes para replicar la fisiología endógena. En el campo de las terapias génicas, los estudios muestran plausibilidad biológica para la restauración enzimática, pero enfrentan desafíos críticos de durabilidad debido a la alta renovación celular de la corteza suprarrenal. La transición de la adición a la edición génica surge como prometedora, exigiendo vectores seguros y estrategias que preserven la función residual y minimicen los efectos off-target. La precisión clínica en la HSC depende, por lo tanto, de la integración entre genómica, biomarcadores refinados y tecnologías de edición génica seguras.

Palabras clave: Hiperplasia Suprarrenal Congénita; Genotipo-Fenotipo; Terapia Génica; Medicina de Precisión; Deficiencia de 21-Hidroxilasa.

1 INTRODUÇÃO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) abrange sete distúrbios endócrinos monogênicos que comprometem a produção de esteroides adrenocorticais e podem culminar em crises adrenais com risco de vida, além de prejuízos persistentes de saúde e qualidade de vida (VAN DIJK et al., 2024). Em mais de 90% dos casos, a HAC decorre da deficiência da enzima 21-hidroxilase, associada a variantes patogênicas no gene CYP21A2 (VAN DIJK et al., 2024).

A deficiência enzimática compromete a síntese de cortisol e aldosterona, eleva precursores como a 17-hidroxiprogesterona e favorece hiperprodução androgênica sob estímulo crônico de ACTH, com hiperplasia e hipertrofia corticais como expressão morfofuncional do eixo de retroalimentação alterado (VAN DIJK et al., 2024).

A estratificação clínica clássica em formas perdedora de sal, virilizante simples e não clássica acompanha o gradiente de atividade residual, mas a própria literatura recente descreve o fenótipo como contínuo e frequentemente composto por heterozigose composta, com tendência do fenótipo acompanhar o alelo menos grave,



o que já antecipa que “genótipo” raramente se traduz em predição determinística em toda a faixa de gravidade (VAN DIJK et al., 2024).

No manejo contemporâneo, a sobrevida e parte do controle clínico derivam de reposição de glicocorticoide e, quando indicado, mineralocorticoide, com esquemas que exigem doses fracionadas e vigilância contínua, mas que não conseguem reproduzir a variabilidade fisiológica endógena do cortisol, expondo o paciente tanto a subtratamento quanto a efeitos adversos por superexposição (SPEISER et al., 2018).

A própria discussão recente sobre limitações terapêuticas enfatiza que biomarcadores disponíveis são insuficientes para monitorização fina da doença e que regimes de dose não replicam a dinâmica endógena, perpetuando uma zona de incerteza clínica que contrasta com a promessa de “precisão” (VAN DIJK et al., 2024).

Em paralelo, a caracterização ampliada das vias esteroideogênicas e androgênicas, incluindo rotas alternativas e 11-oxoandrógenos, reforça que a leitura fenotípica bioquímica depende do caminho metabólico interrogado, ampliando a complexidade de qualquer correlação simples com o genótipo (SPEISER et al., 2018).

Nesse cenário, o pilar conceitual da medicina de precisão na HAC emerge da expectativa de que o genótipo do CYP21A2 antecipe gravidade, risco de crise, necessidade de mineralocorticoide e intensidade de hiperandrogenismo, orientando aconselhamento genético e decisões clínicas sensíveis ao risco (NEW et al., 2013).

Contudo, grandes coortes mostram que a concordância genótipo-fenótipo não é universal: em uma análise familiar de grande escala, múltiplas combinações genotípicas exibiram correlação, mas mutações específicas como P30L, I2G e I172N se associaram a fenótipos diversos, com variabilidade particularmente ampla em apresentações virilizantes simples relacionadas à I172N, desafiando o modelo de previsão linear (NEW et al., 2013).

Em coorte multicêntrica europeia, a correlação global também foi descrita como boa na maioria dos casos, mas com discordâncias concentradas em genótipos mais brandos e diferenças entre indivíduos rastreados e não rastreados, sugerindo que o “fenótipo observado” é, em parte, função do contexto diagnóstico e do tempo de intervenção, e não apenas do alelo (RIEDL et al., 2019).



A lacuna central, portanto, não é a inexistência de sinal genético, mas a insuficiência da correlação para guiar decisões de alta granularidade, sobretudo quando o objetivo deixa de ser apenas evitar crise e passa a ser otimizar desfechos metabólicos, reprodutivos e psicossociais com mínimo ônus iatrogênico (VAN DIJK et al., 2024).

2 METODOLOGIA

A revisão integrativa foi conduzida como análise qualitativa e interpretativa de um corpus documental composto por estudos e revisões com pertinência direta aos eixos “correlação genótipo-fenótipo” e “terapias gênicas/edição gênica” em HAC por deficiência de 21-hidroxilase, priorizando publicações com descrição explícita de mecanismos, limitações e implicações clínicas ou translacionais. A seleção considerou coerência temática e capacidade de sustentar, com rastreabilidade documental, inferências conservadoras sobre utilidade e limites do genótipo como marcador clínico e sobre requisitos biológicos de durabilidade para intervenções gênicas no córtex adrenal.

3 RESULTADOS

A análise do corpus incluído reúne cinco estudos que se distribuem entre diretrizes clínicas, coortes de correlação genótipo-fenótipo e provas de conceito/translação para terapias gênicas, permitindo mapear, de um lado, onde a predição por genótipo funciona de forma operacional e, de outro, por que falha em subgrupos específicos e quais tecnologias se tornam necessárias quando a meta terapêutica passa a ser restauração durável da esteroidogênese (NEW et al., 2013).

Tabela 1. Estudos incluídos e principais desfechos.

| AUTOR/ANO | TÍTULO | PRINCIPAIS DESFECHOS |
|------------------------|---|---|
| TAJIMA et al., 1999 | Restoration of adrenal steroidogenesis by adenovirus-mediated transfer of human cytochromeP450 21-hydroxylase into the adrenal gland of 21-hydroxylase- | Expressão de hCYP21 mRNA após injeção intra-adrenal com pico de 2–7 dias, aumento de atividade 21OH a níveis de controle, melhora histológica em 7 dias e elevação transitória de corticosterona com declínio |



| AUTOR/ANO | TÍTULO | PRINCIPAIS DESFECHOS |
|-----------------------|--|---|
| | deficient mice | subsequente ao longo de semanas. |
| NEW et al., 2013 | Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency | Em grande coorte, parte dos genótipos exibiu correlação fenotípica, mas mutações como P30L, I2G e I172N se associaram a fenótipos distintos, com variabilidade marcada em apresentações virilizantes simples, especialmente com I172N. |
| RIEDL et al., 2019 | Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients | Correlação global reportada como boa na maioria, porém discordâncias concentradas em genótipos mais brandos e divergências entre rastreados e pré-rastreamento, com impacto na capacidade preditiva do genótipo. |
| SPEISER et al., 2018 | Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline | Diretriz clínica com detalhamento de vias esteroidogênicas e recomendações de manejo e monitorização, evidenciando a complexidade de ajustar reposição para replicar padrões endógenos e controlar hiperandrogenismo. |
| VAN DIJK et al., 2024 | Genome editing in the adrenal gland: a novel strategy for treating congenital adrenal hyperplasia | Limitações de reposição e biomarcadores; justificativa de que adição gênica com rAAV episomal tende a não ser durável no córtex adrenal; proposição de edição gênica no locus CYP21A2 e discussão de segurança e entrega por nanopartículas lipídicas para reduzir risco de off-target. |

Fonte: autores, 2025.

Após a caracterização descritiva, emergem dois padrões convergentes: o primeiro é que a “precisão” baseada em genótipo é robusta para classificação de risco em parte dos casos, mas se degrada exatamente onde decisões clínicas são mais ambíguas, isto é, nos genótipos mais brandos e nas zonas intermediárias do espectro fenotípico, em que variabilidade e contexto de diagnóstico alteram a leitura do fenótipo (RIEDL et al., 2019). O segundo padrão é que, no domínio terapêutico, intervenções gênicas demonstram plausibilidade biológica e melhora fenotípica, mas



a durabilidade se torna o gargalo dominante em órgão de renovação celular elevada, deslocando o foco tecnológico de “adição gênica” para “edição gênica” e para o problema de entrega segura e específica a células-tronco/progenitoras adrenocorticais (VAN DIJK et al., 2024)

4 DISCUSSÕES

A correlação genótipo-fenótipo em HAC por CYP21A2 sustenta uma promessa realista, porém condicionada: em larga escala familiar, a atribuição de fenótipo a genótipo é possível em subconjuntos, mas a identificação de mutações que “escapam” do fenótipo esperado desloca a discussão de um modelo categórico para um modelo probabilístico, em que a mesma variante pode coocorrer com fenótipos diferentes (NEW et al., 2013). Esse achado é particularmente relevante para medicina de precisão porque redefine o papel do genótipo: ele não elimina a necessidade de fenotipagem longitudinal, mas delimita uma faixa de risco e orienta aconselhamento e vigilância, sobretudo quando o objetivo é evitar erro de classificação em indivíduos com potencial de crise ou virilização significativa (NEW et al., 2013).

Em consonância, a coorte multicêntrica de 538 pacientes reforça que a correlação é “boa” em grande parte dos casos, mas explicita que discordâncias se concentram em genótipos mais brandos e variam conforme o cenário de rastreamento, sugerindo que práticas diagnósticas e timing terapêutico se intercalam ao determinante genético na produção do fenótipo observado (RIEDL et al., 2019).

Essa tensão entre previsibilidade e variabilidade se acentua quando a medicina de precisão é entendida não apenas como classificação, mas como otimização terapêutica. A diretriz clínica descreve um manejo que exige reposição e monitorização complexas, com múltiplas doses diárias e necessidade de controlar simultaneamente deficiência de cortisol e excesso androgênico, num quadro em que a reposição não replica a variabilidade fisiológica endógena (SPEISER et al., 2018).

Ao mesmo tempo, a descrição ampliada de rotas androgênicas, incluindo vias alternativas e 11-oxoandrógenos, implica que a expressão bioquímica do hiperandrogenismo não é unidimensional, o que torna inadequado reduzir o “fenótipo



bioquímico” a um único marcador ou a uma única via sem contextualização (SPEISER et al., 2018).

Nessa arquitetura, o genótipo pode ser altamente informativo para o risco basal e para a expectativa de atividade residual, mas a decisão de dose, alvo bioquímico e janela terapêutica permanece dependente de biomarcadores e de uma compreensão integrada da via esteroidogênica, área em que a literatura recente aponta limitações objetivas de monitorização (VAN DIJK et al., 2024).

No eixo translacional, a discussão sobre terapias gênicas expõe um deslocamento paradigmático guiado por biologia de tecido. A prova de conceito com vetor adenoviral intra-adrenal demonstra indução de mRNA, restauração enzimática e melhora histológica com elevação de corticosterona, porém com cinética temporal que declina ao longo de semanas, configurando benefício não durável (TAJIMA et al., 1999).

Esse padrão de “resgate transitório” se torna inteligível quando a revisão sobre edição gênica no córtex adrenal enfatiza que abordagens com vetores episomais tendem a perder efeito em tecidos de alta renovação celular, e que a durabilidade requer modificação estável do genoma, preferencialmente em células-tronco/progenitoras que repovoam o córtex (VAN DIJK et al., 2024).

Assim, a interpretação conjunta desloca a pergunta de “é possível restaurar esteroidogênese?” para “como manter a restauração ao longo do turnover adrenocortical?”, tornando a edição no locus CYP21A2 um requisito lógico quando a meta é benefício de longo prazo (VAN DIJK et al., 2024).

Esse deslocamento, contudo, introduz um novo conjunto de riscos e critérios de rigor. A revisão de estratégias de edição descreve desafios de segurança associados a quebras de dupla fita e eventos off-target com ferramentas como CRISPR/Cas9, além do risco de perda de função residual em alelos hipomórficos quando a eficiência é inadequada, o que é particularmente sensível em uma doença cujo espectro fenotípico é contínuo e muitas vezes composto por heterozigose composta (VAN DIJK et al., 2024).



No mesmo movimento, a proposta de uso de nanopartículas lipídicas para entrega de mRNA de maquinário de edição é apresentada como tendência de redução de risco pela menor persistência celular de reagentes em comparação com plataformas virais persistentes, embora a própria revisão reconheça a escassez de dados diretos de direcionamento adrenocortical para esses vetores (VAN DIJK et al., 2024).

A implicação prática imediata é que o paradigma “gênico” não pode ser avaliado apenas por plausibilidade molecular, mas por compatibilidade com a ecologia celular do órgão-alvo, e por um balanço de segurança em que a mitigação de off-target deixa de ser detalhe metodológico e passa a ser critério de viabilidade clínica (VAN DIJK et al., 2024).

Sob a lente da medicina de precisão, o elo entre os dois eixos — correlação genótipo-fenótipo e terapias gênicas — é mais do que temático: a variabilidade fenotípica documentada em mutações específicas e em genótipos mais brandos implica que a estratificação por genótipo, por si, não define o “alvo terapêutico”, mas define a tolerância ao erro terapêutico e o risco de intervenções que possam comprometer função residual (NEW et al., 2013).

Em outras palavras, quanto mais o fenótipo se descola do esperado para um genótipo, maior a necessidade de biomarcadores e monitorização refinada, e maior o custo clínico de intervenções permanentes com risco de eventos off-target, porque o paciente pode depender de pequena fração de atividade residual para permanecer em um fenótipo menos grave (VAN DIJK et al., 2024).

Ao mesmo tempo, a evidência de que contextos de rastreamento e práticas diagnósticas modulam discordâncias sugere que “precisão” também é sistema-dependente, pois o fenótipo final é co-produzido por biologia e por trajetória assistencial (RIEDL et al., 2019).

5 CONCLUSÃO

A medicina de precisão na HAC por deficiência de 21-hidroxilase é sustentada pelo uso do genótipo como marcador de estratificação e aconselhamento, mas



encontra seu limite exatamente nos genótipos mais brandos e em variantes com alta variabilidade fenotípica, onde grandes coortes descrevem discordâncias que impedem a tradução do genótipo em predição clínica determinística (NEW et al., 2013; RIEDL et al., 2019).

Na prática imediata, esse limite impõe que decisões finas de dose e metas bioquímicas permaneçam ancoradas em fenotipagem e monitorização, em um contexto em que a própria literatura aponta insuficiência de biomarcadores e incapacidade de regimes de reposição replicarem a dinâmica endógena, reforçando que “precisão” clínica não é alcançável apenas com genética (SPEISER et al., 2018; VAN DIJK et al., 2024).

No horizonte terapêutico, a trajetória das terapias gênicas indica que a restauração de esteroidogênese é biologicamente plausível, mas a durabilidade é o gargalo dominante no córtex adrenal, como exemplificado por benefício transitório em prova de conceito com vetor adenoviral e pela argumentação de que estratégias duráveis exigem edição gênica estável no locus CYP21A2 e entrega compatível com a biologia de renovação do órgão (TAJIMA et al., 1999; VAN DIJK et al., 2024).

A implicação para pesquisa e prática é que o próximo salto de precisão exigirá convergência entre estratificação genômica, desenvolvimento de biomarcadores úteis para monitorização e plataformas de edição/entrega com segurança demonstrável, especialmente quanto a eventos off-target e preservação de função residual em alelos hipomórficos (VAN DIJK et al., 2024).



REFERÊNCIAS

NEW, Maria I. et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 110, n. 7, p. 2611-2616, 2013. DOI:

<https://doi.org/10.1073/pnas.1300057110>.

RIEDL, Stefan et al. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients. *Endocrine Connections*, v. 8, n. 2, p. 86-94, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0281>.

SPEISER, Phyllis W. et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 103, n. 11, p. 4043-4088, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01865>.

TAJIMA, T. et al. Restoration of adrenal steroidogenesis by adenovirus-mediated transfer of human cytochromeP450 21-hydroxylase into the adrenal gland of 21-hydroxylase-deficient mice. *Gene Therapy*, v. 6, n. 11, p. 1898-1903, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3301018>.

VAN DIJK, Eva B. et al. Genome editing in the adrenal gland: a novel strategy for treating congenital adrenal hyperplasia. *Exploration of Endocrine and Metabolic Diseases*, v. 1, p. 101-121, 2024. DOI: <https://doi.org/10.37349/eemd.2024.00011>.