

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) abrange um conjunto de doenças caracterizadas pela diminuição na produção de cortisol por deficiência de enzimas envolvidas na esteroidogênese.

Introdução

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) abrange um conjunto de doenças caracterizadas pela diminuição na produção de cortisol por deficiência de enzimas envolvidas na esteroidogênese (Figura 1). A tabela 1 mostra as principais características das três principais deficiências que causam HAC. Os testes de estímulo são necessários para auxiliar na definição do diagnóstico, que pode ser confirmado pelo estudo molecular.

Figura 1. Esquema simplificado da esteroidogênese. Modificado de www.medicinanet.com.br



Tabela 1. Características das principais causas de hiperplasia adrenal congênita.

Hiperplasia adrenal congênita	Deficiência 21-hidroxilase (21OHD)	Deficiência 3-beta-hidroxisteroide desidrogenase (3 beta-ol)	Deficiência 11-beta-hidroxilase (11OHD)
Gene	CYP21A2 (P450c21)	HSD3B2 (3βHSD)	CYP11B1 (P450c11)
Forma clássica			
Genitália ambígua	Presente em 46,XX	Presente em 46,XX Presente em 46,XY (raro)	Presente em 46,XX

Perdedora de sal	Sim	Sim	Rara
Hipertensão	Não	Não	Sim
Hipocalcemia	Não	Não	Sim
Forma não clássica			
	Puberdade precoce		
	No sexo 46, XX: hirsutismo, oligomenorreia/amenorrhea, infertilidade		
Principal metabólito elevado	17OHP	17OH-pregnenolona, DHEA	DOC, 11-desoxicortisol (composto S)

Teste de estímulo com ACTH para avaliação da deficiência de 21- α Hidroxilase e 17-OH Progesterona após ACTH*

* Nomes similares: teste da cortrosina, teste para deficiência da 21-hidroxilase (21OHD).

1. Indicação

O teste de estímulo com ACTH sintético (cortrosina) avalia as possíveis deficiências enzimáticas na síntese de esteroides, sendo indicado para:

Investigar casos suspeitos de hiperplasia adrenal congênita (HAC) por deficiência de 21-hidroxilase forma não clássica, onde o defeito enzimático é leve a moderado e as manifestações clínicas são de puberdade precoce na infância ou hiperandrogenismo na fase adulta.

Confirmar o diagnóstico de deficiência de 21-hidroxilase em pacientes com dosagens basais de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) entre 200 e 1.000 ng/dL.

A deficiência da 21-hidroxilase é a mais frequente na HAC, seguida de deficiência de 3 beta-hidroxilase e 11-hidroxilase.

2. Racional

Na deficiência de 21-hidroxilase, a administração de cortrosina leva a elevação importante dos níveis de 17OHP, ocorrendo em até 60 minutos após o estímulo.

3. Modo de execução

3.1 Preparo

- Não há necessidade de jejum para este teste.
- O ACTH sintético* é uma medicação que não está disponível no laboratório, sendo necessário que o paciente adquira em farmácias importadoras e traga no dia agendado da prova.

* Nomes disponíveis: Cortrosina, Cortrosyn®, Synacthene®

3.2 Procedimentos

- Punção venosa com cateter.
- Coleta de amostra basal para dosagem de 17OHP.
- Administração da medicação via endovenosa.
- Mantido repouso.
- Realizar novas coletas de amostras nos tempos descritos (30 min e 60 min após).

3.3 Substância administrada e dose

- ACTH sintético 250 µg por via endovenosa em bolus.

3.4 Tempos de coleta

- Coletas de amostras de 17OHP basal, 30 e 60 minutos após a administração da medicação.

Diferenças regionais no protocolo de execução das provas podem ser observadas. Para mais informações consulte o núcleo de assessoria médica da sua regional.

Escolha sua regional:

Regionais ... ▼

[\(61\) 2323-4301](#) [\(41\) 3013-6424](#) [\(48\) 3952-4242](#) [\(85\) 3003-6063](#) [\(21\) 2672-7001](#) [\(71\) 3338-8555](#) [\(11\) 3047-4484](#)

4. Efeitos adversos

Raros efeitos colaterais como náuseas, rubor facial e sensação de calor durante a infusão podem ocorrer (sintomas leves e transitórios).

5. Contraindicações

Hipersensibilidade ao ACTH

6. Interpretação

Resposta normal: 17OHP pós-estímulo < 1.000 ng/dL (habitualmente < 500 ng/dL).

Forma clássica: Já apresenta níveis basais de 17OHP muito elevados, em geral 20 a 100 vezes o valor máximo de referência (habitualmente >1.000 ng/dL), podendo aumentar ainda mais após o estímulo.

Forma não clássica: 17OHP pós-estímulo > 1.000 ng/dL.

A figura abaixo mostra o algoritmo para investigação de deficiência de 21-hidroxilase de acordo com as diretrizes da Endocrine Society (2018).

<IMAGEM>

Figura 2. Diagnóstico de deficiência de 21-hidroxilase. A coleta basal de 17OHP deve ser feita preferencialmente pela manhã e em mulheres com ciclos menstruais, deve ser feita na fase folicular. 21OHD: deficiência de 21-hidroxilase. Teste da cortrosina: deve ser feito com 250 µg endovenoso, com coletas até 60 minutos após.

7. Observações

Nos casos de forma clássica, perdedora de sal ou virilizante simples, o diagnóstico pode ser feito através das dosagens basais já bastante elevadas, em média > 1.000 ng/dL, não havendo a necessidade de realização da prova.

Para minimizar a influência da produção ovariana de 17OHP, recomenda-se agendar esta prova preferencialmente na primeira fase do ciclo menstrual (fase folicular precoce).

Não deve ser realizado em quem faz uso de glicocorticoides.

O estudo molecular do gene CYP21 está indicado em caso de resultados duvidosos, na impossibilidade de realizar a prova (por ex, em uso de glicocorticoide) ou para aconselhamento genético.

8. Sugestão de leitura complementar

Choi JH, Kim GH, Yoo HW. Recent advances in biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016 Mar;21(1):1-6.

Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(11):4043-4088.

Teste de estímulo com ACTH para avaliação da deficiência de 3-β Hidroxilase, Deficiência de 3-Beta-Hidroxisteroide Desidrogenase,

3 β -HSD e 17-OH Pregnenolona após ACTH*

* Nomes similares: teste da cortrosina, teste para deficiência da 3 beta-ol (HSD3B2)

1. Indicação

Investigar casos suspeitos de hiperplasia adrenal congênita (HAC) por deficiência de 3 β -hidroxilase ou 3 β -ol. As manifestações clínicas podem ser de genitália ambígua ao nascimento, com ou sem perda de sal. Na infância, pode causar pubarca precoce e avanço de idade óssea.

2. Racional

O teste de estímulo com ACTH sintético (cortrosina) avalia as possíveis deficiências enzimáticas na síntese de esteroides. A deficiência de 21-hidroxilase é a mais frequente, seguida de deficiência de 3 beta-hidroxilase e 11-hidroxilase. Na deficiência de 3 beta-hidroxilase (HSD3B2), a administração de cortrosina leva a elevação importante dos níveis de 17OH-pregnenolona, ocorrendo em até 60 minutos após o estímulo.

3. Modo de execução

3.1 Preparo

- Não há necessidade de jejum para este teste.
- O ACTH sintético* é uma medicação que não está disponível no laboratório, sendo necessário que o paciente adquira em farmácias importadoras e traga no dia agendado da prova.

* Nomes disponíveis: Cortrosina, Corthrosyn®, Synacthene®

3.2 Procedimentos

- Punção venosa com cateter.
- Coleta de amostra basal para dosagem de 17OH-pregnenolona.
- Administração da medicação via endovenosa.
- Mantido repouso.
- Realizar novas coletas de amostras nos tempos descritos (30 min e 60 min após).

3.3 Substância administrada e dose

- ACTH sintético 250 μ g por via endovenosa em bolus.

3.4 Tempos de coleta

- Coletas de amostras de 17OH-pregnenolona basal, 30 e 60 minutos após a administração da medicação.

Diferenças regionais no protocolo de execução das provas podem ser observadas. Para mais informações consulte o núcleo de assessoria médica da sua regional.

Escolha sua regional:

Regionais ... ▼

[\(61\) 2323-4301](#) [\(41\) 3013-6424](#) [\(48\) 3952-4242](#) [\(85\) 3003-6063](#) [\(21\) 2672-7001](#) [\(71\) 3338-8555](#) [\(11\) 3047-4484](#)

4. Efeitos adversos

Raros efeitos colaterais como náuseas, rubor facial e sensação de calor durante a infusão podem ocorrer (sintomas leves e transitórios).

5. Contraindicações

Hipersensibilidade ao ACTH.

6. Interpretação

Forma clássica: Recém-nascidos apresentam valores de 17OH-pregnenolona após estímulo ≥ 12.600 ng/dL.

Forma não-clássica: Crianças com pubarca precoce e adultos apresentam valores de 17OH-pregnenolona após estímulo ≥ 9.620 ng/dL.

Valores de 17 OH-pregnenolona < 5.000 ng/dL após o estímulo com ACTH podem ser encontrados em mulheres com hirsutismo, mas não caracterizam o diagnóstico de deficiência de HSD3B2.

7. Observações

Em recém-nascidos com a forma clássica, o diagnóstico pode ser feito através das dosagens basais de 17OH-pregnenolona já bastante elevadas, em média > 2.300 ng/dL, não havendo a necessidade de realização da prova.

Ocorre elevação de concentrações de DHEA durante a prova, mas não existe a padronização dos valores diagnósticos.

Não deve ser realizado em quem faz uso de glicocorticoides.

O estudo molecular do gene HSD3B2 está indicado em caso de resultados duvidosos, na impossibilidade de realizar a prova (por ex, em uso de glicocorticoide) ou para aconselhamento genético.

8. Sugestão de leitura complementar

Lutfallah C, Wang W, Mason JI, Chang YT, et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(6):2611-22.

Mermejo LM, Elias LL, Marui S, Moreira AC, et al. Refining Hormonal Diagnosis of Type II 3β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency in Patients with Premature Pubarche and Hirsutism Based on HSD3B2 Genotyping. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(3):1287-9

Deficiência de 11-Beta-Hidroxilase, 11OHD e Composto S (11 Desoxicortisol) após ACTH*

1. Indicação

Investigar casos suspeitos de hiperplasia adrenal congênita (HAC) por deficiência de 11β-hidroxilase ou 11β (11OHD). As manifestações clínicas podem ser de genitália ambígua ao nascimento (no sexo feminino) e hipertensão arterial. Na infância, pode causar pubarca precoce, com avanço de idade óssea em ambos os sexos.

2. Racional

O teste de estímulo com ACTH avalia as possíveis deficiências enzimáticas na síntese de esteroides. A deficiência da 21-hidroxilase é a mais frequente, seguida de deficiência da 3 beta-hidroxilase e 11-hidroxilase. Na 11OHD, a administração de cortrosina leva a elevação importante dos níveis de composto S (11 desoxicortisol), ocorrendo em até 60 minutos após o estímulo.

3. Modo de execução

3.1 Preparo

- Não há necessidade de jejum para este teste.
- O ACTH sintético* é uma medicação que não está disponível no laboratório, sendo necessário que o paciente adquira em farmácias importadoras e traga no dia agendado da prova.

* Nomes disponíveis: cortrosina, Cortrosyn®, Synacthene®

3.2 Procedimentos

- Punção venosa com cateter.
- Coleta de amostra basal para dosagem de 11 desoxicortisol (composto S).
- Administração da medicação via endovenosa.

- Mantido repouso.
- Realizar novas coletas de amostras nos tempos descritos (30 e 60 min).

3.3 Substância administrada e dose

- ACTH sintético 250 µg por via endovenosa em bolus.

3.4 Tempos de coleta:

- Coletas de amostras de 11 desoxicortisol (composto S) basal, 30 e 60 minutos após a administração da medicação.

Diferenças regionais no protocolo de execução das provas podem ser observadas. Para mais informações consulte o núcleo de assessoria médica da sua regional.

Escolha sua regional:

Regionais ... ▼
[\(61\) 2323-4301](#) [\(41\) 3013-6424](#) [\(48\) 3952-4242](#) [\(85\) 3003-6063](#) [\(21\) 2672-7001](#) [\(71\) 3338-8555](#) [\(11\) 3047-4484](#)

4. Efeitos adversos

Raros efeitos colaterais como náuseas, rubor facial e sensação de calor durante a infusão podem ocorrer (sintomas leves e transitórios).

5. Contraindicações

Hipersensibilidade ao ACTH.

6. Interpretação:

Nas formas graves, as concentrações de composto S estão muito elevadas no basal, associadas às concentrações elevadas de DOC e na presença de concentrações baixas de cortisol e corticosterona.

Valores de composto S > 1.800 ng/dL após o estímulo com ACTH sugerem 11OHD, na presença de cortisol normal ou subnormal.

Na 11OHD, ocorre acúmulo de 17OHP, mas em concentrações menores que na 21OHD.

Conseqüentemente, o diagnóstico diferencial de virilização entre 21OHD, 3beta-ol e 11OHD deve ser feito através das dosagens de composto S (11-desoxicortisol), DOC e 17-hidroxipregnenolona.

7. Observações

Não deve ser realizado em quem faz uso de glicocorticoides.

O estudo molecular do gene CYP11B1 está indicado em caso de resultados duvidosos, na impossibilidade de realizar a prova (por ex, em uso de glicocorticoide) ou para aconselhamento genético.

8. Sugestão de leitura complementar

Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Endocrine*. 2017; 55(1):19-36.

El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017 11;390(10108):2194-2210.

Gomes L, Mermejo LM, Bachega TA, Castro M. Hiperplasia adrenal congênita. *Endocrinologia: princípios e prática*. 2. ed de Saad, Maciel e Mendonça (2017).



© 2021 Dasa - Todos os direitos reservados