

BMJ Best Practice

Hiperplasia adrenal congênita

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Dec 20, 2017

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	9
Diagnóstico	10
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	15
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	17
Diagnóstico diferencial	19
Critérios de diagnóstico	19
Tratamento	23
Abordagem passo a passo do tratamento	23
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	26
Novidades	36
Acompanhamento	37
Recomendações	37
Complicações	37
Prognóstico	38
Diretrizes	39
Diretrizes de diagnóstico	39
Diretrizes de tratamento	39
Recursos online	40
Referências	41
Imagens	45
Aviso legal	52

Resumo

- ◇ Suspeita-se de hiperplasia adrenal congênita (HAC) em mulheres virilizadas ao nascer, que se tornam virilizadas no período pós-natal ou que têm puberdade ou adrenarca precoce.
- ◇ Homens com virilização na infância e bebês de ambos os sexos com uma crise de perda de sal nas primeiras 4 semanas de vida provavelmente estão afetados pela HAC.
- ◇ O diagnóstico é confirmado por achados bioquímicos, como uma inequívoca concentração sérica elevada de 17-hidroxiprogesterona.
- ◇ As concentrações séricas de delta-androstenediona e progesterona são elevadas em homens e mulheres com HAC deficiente em 21-hidroxilase.
- ◇ As concentrações séricas de testosterona e de precursores de androgênio adrenal são elevadas em pessoas do sexo feminino afetadas e do sexo masculino na pré-puberdade.

Definição

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é uma família de deficiências hereditárias de enzimas que prejudicam a síntese normal de corticosteroides pelo córtex adrenal. A deficiência enzimática mais comum é de 21-hidroxilase, a qual é responsável por mais de 90% dos casos. HAC decorrente de deficiência da 21-hidroxilase pode ser classificada em clássica (dos tipos virilizante simples ou perdedora de sal) ou não clássica.

Outras deficiências de enzimas raras que resultam em HAC incluem deficiência de 17-alfa-hidroxilase, deficiência de 11-beta-hidroxilase e deficiência de 3-beta hidroxisteroide desidrogenase.

Epidemiologia

Estudos de rastreamento indicam que a incidência global de hiperplasia adrenal congênita (HAC) clássica deficiente de 21-hidroxilase é de 1 a cada 13,000 a 1 a cada 54,000 nascidos vivos.[2] [National Newborn Screening Information System (NNSIS)] As incidências diferem entre populações distintas, variando de 1 em 600 nascidos vivos nos esquimós Yupik do Alaska, 1 em 5000 nascidos vivos na Arábia Saudita, até 1 em 23,000 nascidos vivos na Nova Zelândia. A frequência de prevalência de HAC não clássica com deficiência de 21-hidroxilase é consideravelmente maior, sendo 1 em 1000 em populações brancas, e ainda mais alta em grupos étnicos selecionados, principalmente judeus asquenazes.[3] [4] A prevalência de HAC não clássica é de 1 em 27 judeus asquenazes, 1 em 40 hispânicos, 1 em 50 iugoslavos, 1 em 300 italianos e 1 em 100 em uma população heterogênea de Nova York.[3] [4] Além disso, existe uma alta frequência de HAC decorrente de deficiência da 21-hidroxilase entre esquimós Yupik do sudoeste do Alaska (1 em 282).[5] Foi relatado que a taxa de fertilidade entre mulheres não tratadas com HAC não clássica é de 50%.[6]

Etiologia

O fator etiológico primário é genético. A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é uma doença autossômica recessiva, e o gene que codifica a enzima 21-hidroxilase, CYP21A2, é mapeado no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3). Até o momento, mais de 100 mutações foram descritas, incluindo mutações pontuais, pequenas deleções, pequenas inserções e rearranjos complexos do gene.[7] Aproximadamente 95% a 98% das mutações que causam deficiência de 21-hidroxilase foram identificadas por meio de estudos de genética molecular de rearranjos gênicos e de microarranjos (arrays) de mutações pontuais.[8] Formas hormonal e clinicamente definidas de HAC deficiente em 21-hidroxilase estão associadas a genótipos distintos.

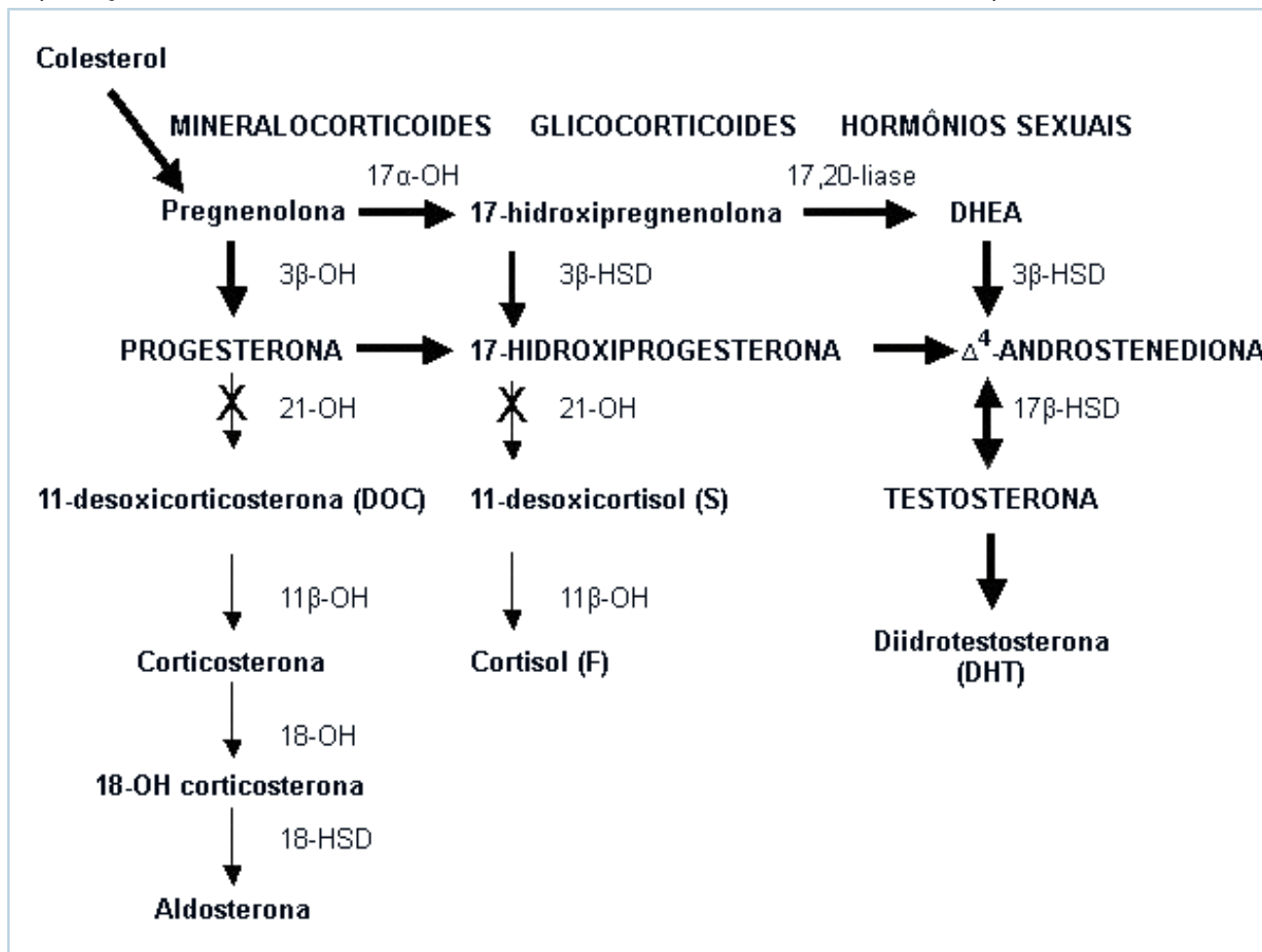
[Fig-1]

Mutações em CYP11B1, o gene que codifica a 11-beta-hidroxilase, levam ao segundo defeito enzimático mais comum a causar HAC. Clinicamente, os neonatos do sexo feminino afetados são profundamente virilizados (e ambos os sexos têm idade óssea avançada e costumam ser hipertensos).[9]

O fenótipo clássico é predito quando um paciente é portador de 2 mutações graves. O fenótipo não clássico é causado por um genótipo leve/leve ou grave/leve, como se espera em uma doença autossômica recessiva. Entretanto, nem sempre é possível prever com precisão o fenótipo com base no genótipo. Tais predições mostraram ser cerca de 50% concordantes.[10] Um estudo demonstrou que a concordância genótipo-fenótipo é de 90.5% para HAC perdedora de sal, 85.1% para HAC virilizante simples e 97.8% para HAC não clássica.[11]

Fisiopatologia

A produção de cortisol ocorre na zona fasciculada do córtex adrenal através de 5 etapas enzimáticas.



Esquema de síntese de corticosteroides adrenais

Criado pelos autores

A deficiência da enzima 21-hidroxilase causa produção insuficiente de cortisol, estimulando produção elevada do hormônio liberador de corticotrofina e de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Altos níveis de ACTH causam hiperplasia adrenal e produção de androgênios em excesso (por exemplo, delta-4-androstenediona), que não precisam de 21-hidroxilase para a síntese. Sintomas do excesso de androgênios são encontrados em graus variados nas formas clássicas e não clássicas da deficiência de 21-hidroxilase e são atribuíveis à gravidade do defeito enzimático.

O trato reprodutivo feminino interno permanece normal, uma vez que os ovários não produzem hormônio antimülleriano. A virilização pós-natal inclui crescimento rápido, desenvolvimento prematuro de pelos púbicos e maturação epifisária avançada que causa puberdade precoce secundária, fusão precoce das epífises e baixa estatura final na fase adulta. A baixa estatura pode ser o resultado combinado de androgênios adrenais elevados que causam maturação epifisária avançada e fusão prematura das epífises. O tratamento com glicocorticoides em excesso causa supressão do crescimento e baixa estatura.[12] Geralmente ocorre disfunção gonadal, pois o excesso de androgênios adrenais suprime as gonadotrofinas hipofisárias e, portanto, prejudica a função e o crescimento da gônadas.

Quando a perda funcional da 21-hidroxilase é grave, a secreção de aldosterona adrenal é insuficiente para estimular a reabsorção de sódio pelos túbulos renais distais, resultando em perda de sal e deficiência de cortisol, além do excesso de androgênio.

Classificação

Características clínicas das diferentes formas de deficiência de enzimas da hiperplasia adrenal congênita (HAC)

Deficiência de 21-hidroxilase^[1]

- HAC clássica: perdedora de sal
 - Forma mais grave da doença
 - Aproximadamente 75% dos casos clássicos
 - Pode se manifestar como órgãos genitais ambíguos em mulheres
 - Caracterizada por deficiência de mineralocorticoides e glicocorticoides, que causa crises adrenais com risco de vida e crises de perda de sal com vômitos e desidratação que ocorrem precocemente na vida do bebê.
- HAC clássica: virilizante simples
 - O defeito na enzima é moderado
 - Aproximadamente 25% dos casos clássicos
 - Mantém a capacidade de conservar sais.
- HAC não clássica
 - Deficiência enzimática leve a moderada
 - Manifesta-se no período pós-natal com sinais de hiperandrogenismo
 - Meninas não apresentam órgãos genitais virilizados ao nascimento
 - Pode se manifestar em uma criança com desenvolvimento precoce de pelos ou odor nas axilas, pelos púbicos, acne ou estatura alta com idade óssea avançada que pode resultar em baixa estatura
 - Pessoas do sexo feminino adolescentes e adultas também podem apresentar oligomenorreia, amenorreia, ovários policísticos, acne, hirsutismo, alopecia e comprometimento da fertilidade.

Deficiência de 17-alfa-hidroxilase

- Hipertensão e hipocalemia
- Puberdade tardia em mulheres e subvirilização em homens
- Não ocorre perda de sal.

Deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase

- Órgãos genitais ambíguos em homens e mulheres
- Perdedora de sal (raro).

Deficiência de 11-beta-hidroxilase

- Hipertensão

- Hiperandrogenismo, que causa órgãos genitais ambíguos em bebês do sexo feminino e adrenarca prematura em ambos os sexos.

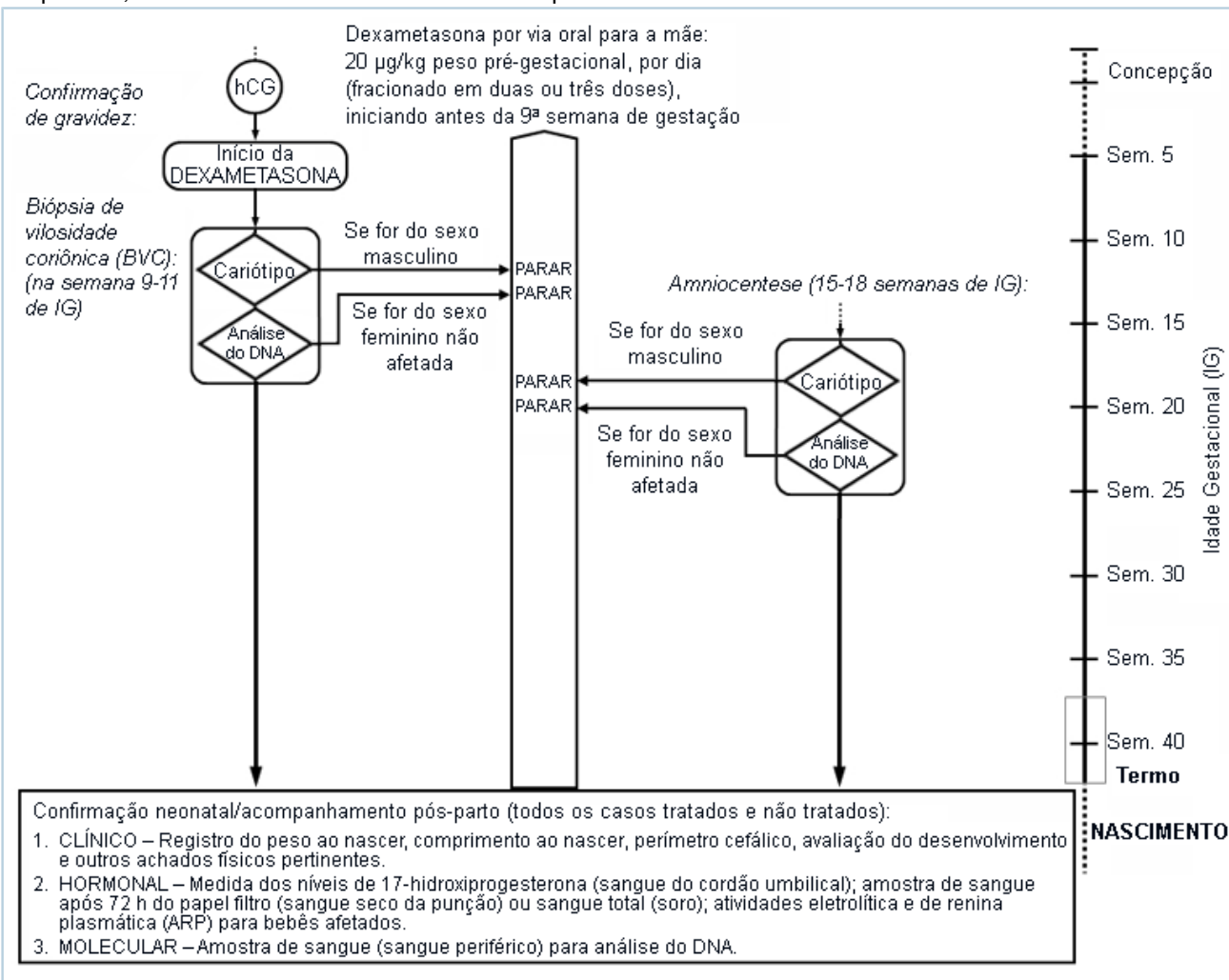
[Fig-1]

Deficiência de oxidoredutase P450

- Apresentação variável de órgãos genitais ambíguos em homens e mulheres
- Perda de sal variável
- Pode estar associada a malformações esqueléticas (síndrome de Antley-Bixler).

Prevenção primária

O diagnóstico pré-natal pode ser realizado no primeiro trimestre por análise genética molecular do ácido desoxirribonucleico (DNA) fetal por meio de amostras da vilosidade coriônica ou por amniocentese. Quando há detecção precoce, pode haver tratamento com dexametasona do feto feminino afetado, o que pode ajudar a reduzir ou prevenir a masculinização dos órgãos genitais externos. A dexametasona não impede o desenvolvimento da hiperplasia adrenal congênita (HAC), mas evita o desenvolvimento da masculinização pré-natal em meninas afetadas. Devido ao fato de a terapia genética ainda não estar disponível, o tratamento clínico deve continuar após o nascimento.



O algoritmo para diagnóstico e tratamento pré-natal previamente usado para deficiência da 21-hidroxilase será aplicado à deficiência da 11-hidroxilase. A diferença entre os 2 algoritmos é que, em deficiência da 21-hidroxilase, a análise hormonal no pós-parto se concentra na 17-hidroxiprogesterona, enquanto na deficiência da 11-hidroxilase, a desoxicorticosterona e a renina são medidas no pós-parto

Permissão concedida por The Endocrine Society

O rastreamento de neonatos é realizado por medição do precursor da enzima 17-hidroxiprogesterona em uma amostra de sangue obtida em papel filtro pela técnica de punção de calcanhar. O rastreamento tem vários objetivos importantes:

- Identificar a forma clássica de HAC por deficiência em 21-hidroxilase
- Determinar os pacientes em risco de crises de perda de sal com risco de vida
- Acelerar o diagnóstico de bebês do sexo feminino com órgãos genitais ambíguos
- Detectar algumas pessoas (mas nem todas) com a forma não clássica.

Devido à simplicidade do teste e à facilidade de transporte das amostras em papel por correio, o rastreamento de neonatos para HAC é amplamente usado.

Rastreamento

Rastreamento do neonato

O rastreamento foi possibilitado pelo desenvolvimento de um teste para 17-hidroxiprogesterona usando uma amostra de sangue obtida por punção do calcanhar absorvida em papel filtro. Vários programas de rastreamento de neonatos foram desenvolvidos nos EUA, Europa e Japão. Foram relatados mais de 8 milhões de resultados obtidos em neonatos rastreados. A análise de custo-benefício indicou que o rastreamento de neonatos para deficiência da 21-hidroxilase é custo-efetivo.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um neonato com 7 dias de idade é levado ao hospital com vômitos e baixa aceitação alimentar. Ele está desidratado e taquicárdico. A avaliação dos eletrólitos revela hiponatremia e hipercalemia. O paciente demonstra sinais de choque. No exame genital, uma estrutura fálica é observada com hiperpigmentação do escroto, mas nenhum testículo é apalpado.

Caso clínico #2

Uma garota de 16 anos de idade, previamente saudável, apresenta acne, hirsutismo e menstruação irregular. Sua história puberal revela desenvolvimento das mamas aos 9 anos de idade e de pelos púbicos aos 7 anos, além de ter relatado 1 episódio de sangramento vaginal com cerca de 11.5 anos de idade. A história familiar indica alguns parentes do sexo feminino com sintomas de infertilidade, menstruação irregular, síndrome do ovário policístico ou alopecia. Ela é significativamente mais baixa que sua altura ideal.

Outras apresentações

A subvirilização de neonatos do sexo masculino pode ser observada na deficiência da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase e na deficiência de 17-alfa-hidroxilase.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

As características proeminentes da hiperplasia adrenal congênita (HAC) clássica virilizante simples são a virilização pré-natal e masculinização progressiva após o nascimento com crescimento acelerado e idades ósseas avançadas, mas sem evidência de deficiência de mineralocorticoides. Com relação ao equilíbrio de sal e água na HAC clássica perdedora de sal, pacientes com a forma mais grave apresentam, no início da vida, desidratação intensa que tipifica uma crise de perda de sal. O grau de virilização de bebês do sexo feminino afetados pode ser o mesmo na HAC virilizante simples e na HAC perdedora de sal. Portanto, mesmo um neonato levemente virilizado com deficiência de 21-hidroxilase deve ser observado cuidadosamente nas primeiras semanas de vida quanto a sinais de uma crise com potencial risco de vida. HAC não clássica pode manifestar-se a qualquer momento no período pós-natal com sintomas de excesso de androgênios.

Avaliação clínica

HAC clássica virilizante simples

- O diagnóstico ao nascimento de um neonato do sexo feminino em geral é feito imediatamente devido à ambiguidade aparente dos órgãos genitais. Como a diferenciação dos órgãos genitais externos não é afetada em neonatos do sexo masculino, apenas a hiperpigmentação pode sugerir secreção elevada de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O diagnóstico ao nascimento de um neonato do sexo masculino geralmente depende do rastreamento pré-natal ou do recém-nascido.

É comum uma história familiar positiva. Infertilidade, tanto masculina quanto feminina, comumente é identificada quando um casal tenta ter filhos.

- Sinais de hiperandrogenismo em crianças afetadas incluem puberdade precoce ou início precoce de pelos faciais, axilares e púbicos; odor corporal adulto; e rápido crescimento somático. Esse estirão precoce no crescimento é acompanhado por maturação e fechamento prematuros das epífises, resultando em uma altura final abaixo da esperada em relação às alturas dos pais. Pacientes tendem a ser crianças altas, mas adultos baixos. Na adolescência e na idade adulta, os sinais de hiperandrogenismo podem incluir calvície temporal, acne grave, menstruação irregular, hirsutismo e infertilidade.
- Irregularidade menstrual e amenorreia secundária com ou sem hirsutismo ocorrem em um subconjunto de mulheres no período pós-menarca, especialmente naquelas com controle hormonal ruim. Amenorreia primária ou menarca tardia podem ocorrer se uma mulher com HAC clássica não for tratada, se for tratada inadequadamente ou se for tratada com glicocorticoides em excesso.^[12]

HAC clássica perdedora de sal

- Além dos sintomas de excesso de produção de androgênios, os bebês apresentam perda de sal renal. Os sintomas incluem baixa aceitação alimentar, perda de peso, retardo do crescimento pôndero-estatural, vômitos, desidratação, hipotensão, hiponatremia e acidose metabólica hipercalêmica que evolui para crise adrenal (azotemia, colapso vascular, choque e óbito). A crise adrenal pode ocorrer com 1 a 4 semanas de idade.

HAC não clássica

- É comum uma história familiar positiva.
- Os sintomas incluem acne, desenvolvimento prematuro de pelos púbicos, crescimento acelerado, idade óssea avançada e estatura adulta reduzida resultante da fusão prematura das epífises. A acne tende a ser grave, com pústulas e pápulas vermelhas na face, costas e outras regiões do corpo.

[\[Fig-4\]](#)

- Meninas nascem com órgãos genitais normais; os sintomas pós-natais podem incluir hirsutismo, calvície temporal,

[\[Fig-5\]](#)

menarca tardia, irregularidades menstruais e infertilidade. Entre mulheres adultas, a maioria apresenta apenas hirsutismo, enquanto outras apresentam distúrbios menstruais com ou sem hirsutismo.

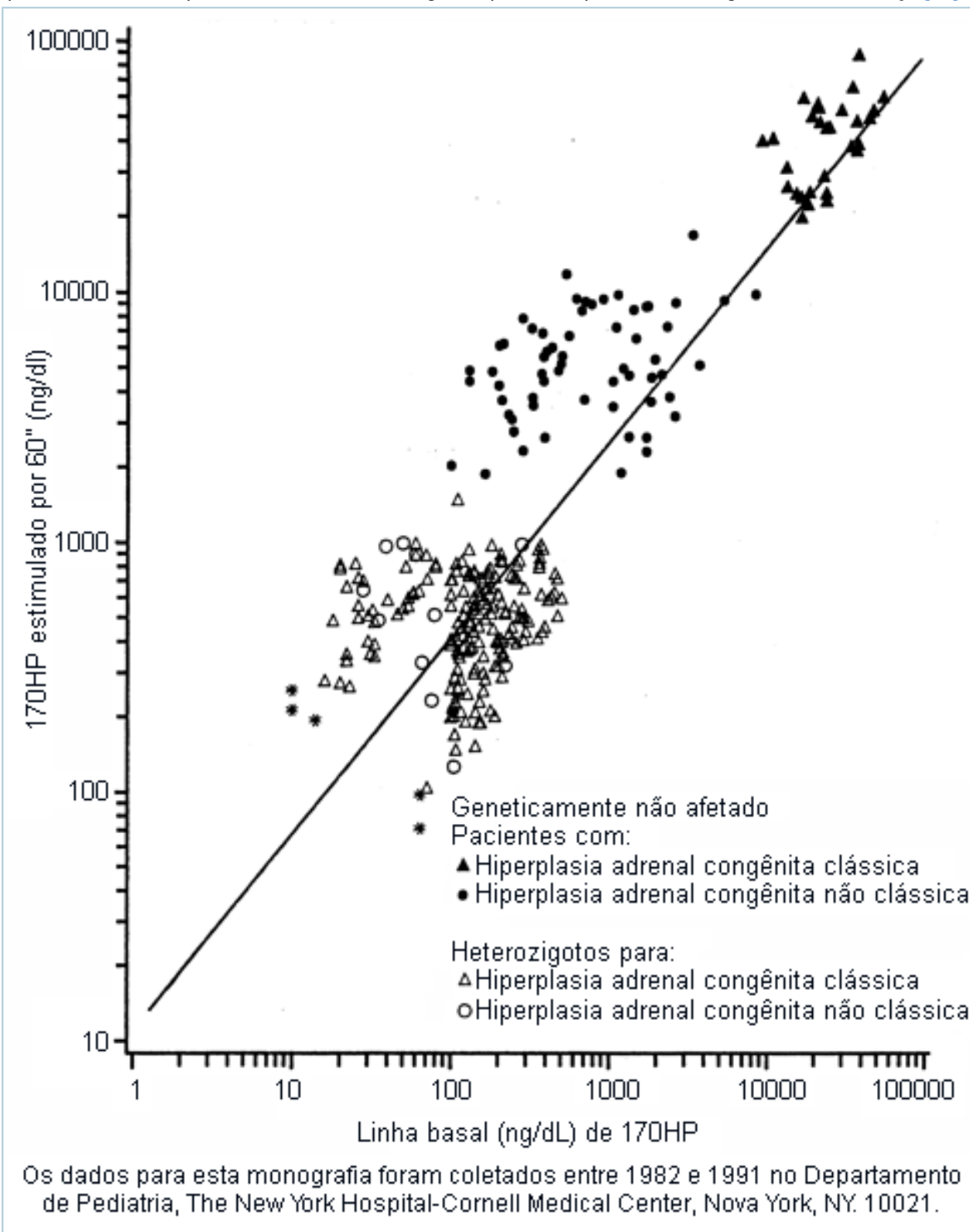
- Os homens podem apresentar crescimento precoce de barba e falo aumentado com testículos relativamente pequenos. Os sintomas em homens adultos podem ser limitados à baixa estatura ou oligozoospermia e fertilidade reduzida.

Exames hormonais e outros testes

O diagnóstico bioquímico da deficiência de 21-hidroxilase é confirmado por uma avaliação hormonal. Uma concentração muito alta de 17-hidroxiprogesterona, o substrato da 21-hidroxilase defeituosa, é diagnóstica de HAC clássica deficiente de 21-hidroxilase.

O melhor exame para estabelecer o diagnóstico hormonal é o teste rápido de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico (250 microgramas de ACTH intravenoso [IV]), medindo os níveis de 17-

hidroxiprogesterona e de delta-4-androstenediona na linha basal e 60 minutos depois. Esses valores podem então ser representados em um nomograma publicado para verificar a gravidade da doença.[13]



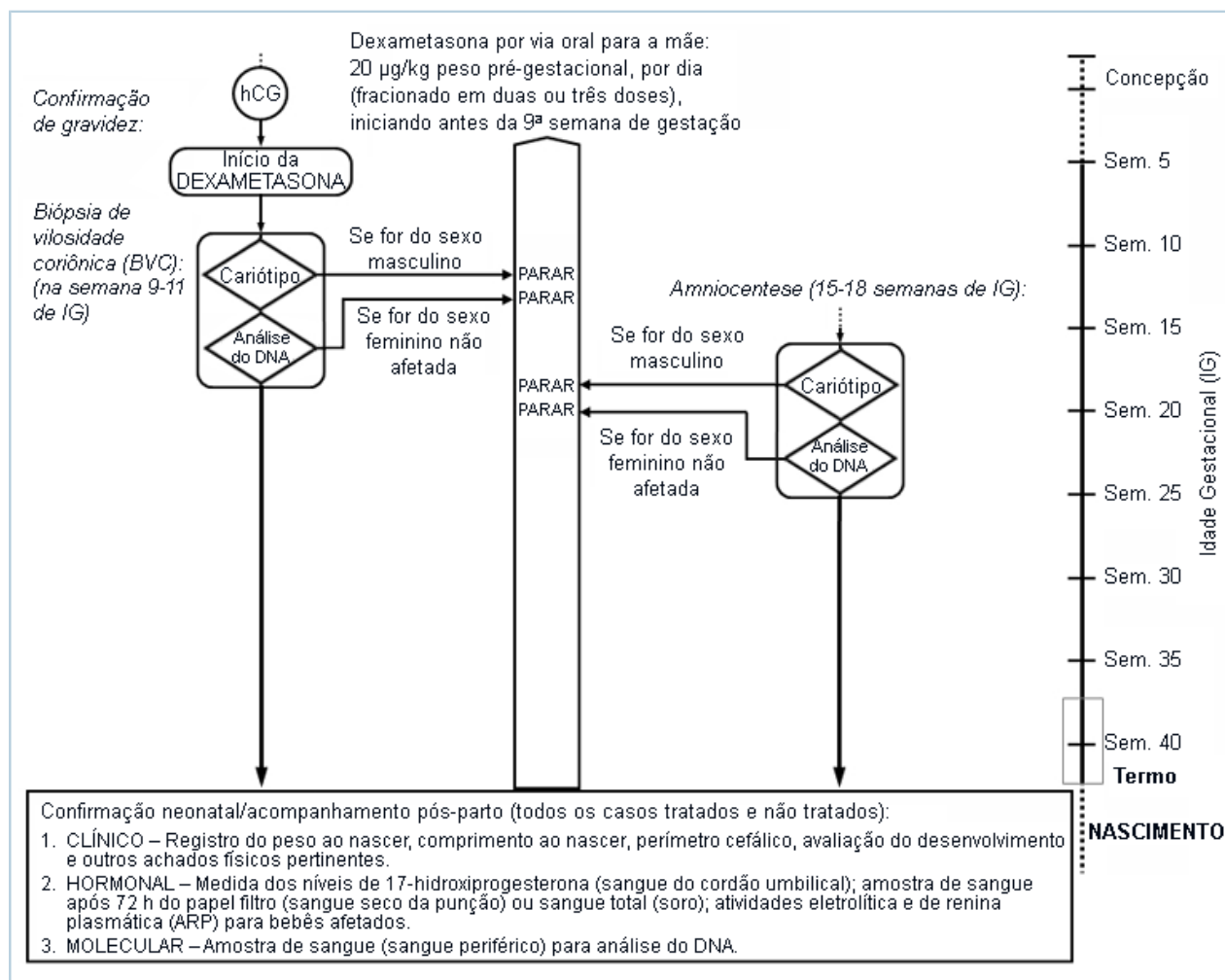
Nomograma que relaciona a linha basal às concentrações séricas de 17-hidroxiprogesterona estimuladas por hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). As escalas estão em \log^{10} . Uma linha de regressão para todos os pontos de dados é mostrada

Permissão concedida por The Endocrine Society

O teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico geralmente é crucial para estabelecer o diagnóstico hormonal da forma não clássica, pois os valores da 17-hidroxiprogesterona obtidos no início da manhã podem não ser suficientemente altos para permitir um diagnóstico preciso. A medida de outros corticosteroides adrenais confirma a deficiência de 21-hidroxilase e exclui outras formas de HAC.

No rastreamento de bebês e neonatos, o sangue é colhido por meio de punção do calcanhar e impregnado em papel de microfiltro para medição da 17-hidroxiprogesterona. Um estudo longitudinal nacional de 26 anos de triagem neonatal para HAC na Suécia mostrou que o rastreamento é altamente eficaz em detectar a forma perdedora de sal. A sensibilidade do rastreamento neonatal é menor nas formas virilizante simples e não clássica.[14]

Em pacientes com uma forte história familiar da doença, a análise genética é altamente recomendada. Ambos os pais devem realizar um teste genético para determinar se carregam a mutação e, se ambos forem portadores de mutações cuja combinação possa causar HAC clássica, o tratamento pré-natal deverá ser recomendado até que o diagnóstico do feto possa ser feito por amniocentese ou amostragem da vilosidade coriônica. Em um estudo de 1507 pacientes com deficiência da 21-hidroxilase, o genótipo estava correlacionado com o fenótipo em 46.7% dos casos, sendo a correlação mais forte nas formas perdedoras de sal e não clássicas.[10]



O algoritmo para diagnóstico e tratamento pré-natal previamente usado para deficiência da 21-hidroxilase será aplicado à deficiência da 11-hidroxilase. A diferença entre os 2 algoritmos é que, em deficiência da 21-hidroxilase, a análise hormonal no pós-parto se concentra na 17-hidroxiprogesterona, enquanto na deficiência da 11-hidroxilase, a desoxicorticosterona e a renina são medidas no pós-parto

Permissão concedida por The Endocrine Society

Bioquímica sérica é útil para neonatos (após o primeiro dia de vida) e para bebês com órgãos genitais ambíguos ou com risco de apresentar HAC deficiente em 21-hidroxilase. Em uma crise de perda de sal, os resultados geralmente indicam desidratação intensa, hiponatremia, hipercalemia e acidose metabólica.

Recomenda-se medir a atividade de renina plasmática em pacientes com suspeita de HAC clássica perdedora de sal. Medicamentos devem ser interrompidos 3 semanas ou mais antes da coleta de sangue.

É recomendada a realização, em neonatos ou bebês com órgãos genitais ambíguos, de cariotipagem ou teste de hibridização in-situ fluorescente (FISH) para detecção dos cromossomos X e Y, além de uma ultrassonografia da pelve e das glândulas adrenais para identificar anormalidades associadas.

11-desoxicortisol é o marcador bioquímico mais robusto para diagnosticar deficiência de 11-beta-hidroxilase.[9]

Fatores de risco

Fortes

predisposição genética

- A hiperplasia adrenal congênita (HAC) decorrente da deficiência de 21-hidroxilase (21-OHD) é transmitida como um caráter autossômico recessivo. Aproximadamente 95% a 98% das mutações que causam deficiência da 21-OHD foram identificadas por meio de estudos de genética molecular de rearranjos gênicos e de microarranjos (arrays) de mutações pontuais.[8]

[Fig-1]

O CYP21A2, gene que codifica a enzima 21-hidroxilase, é mapeado no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3). Até o momento, mais de 100 mutações foram descritas, incluindo mutações pontuais, pequenas deleções, pequenas inserções e rearranjos complexos do gene.[7]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

predisposição genética (comum)

- A hiperplasia adrenal congênita (HAC) decorrente da deficiência de 21-hidroxilase (21-OHD) é transmitida como um caráter autossômico recessivo. Aproximadamente 95% a 98% das mutações que causam deficiência da 21-OHD foram identificadas por meio de estudos de genética molecular de rearranjos gênicos e de microarranjos (arrays) de mutações pontuais.[8]

[Fig-1]

O CYP21A2, gene que codifica a enzima 21-hidroxilase, é mapeado no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3). Até o momento, mais de 100 mutações foram descritas, incluindo mutações pontuais, pequenas deleções, pequenas inserções e rearranjos complexos do gene.[7]

perda de peso (comum)

- Encontrada em bebês com HAC perdedora de sal.

retardo do crescimento pôndero-estatural (comum)

- Encontrada em bebês com HAC perdedora de sal.

vômitos (comum)

- Encontrada em bebês com HAC perdedora de sal.

hipotensão (comum)

- Encontrada em bebês com HAC perdedora de sal.

órgãos genitais ambíguos (comum)

- Homens tendem a ter testículos pequenos em comparação com o falo e hiperpigmentação do escroto; mulheres podem apresentar clitóris aumentado, lábios fundidos e seio urogenital (forma clássica). O grau de virilização em mulheres pode ser classificado com base no escore de Prader.

[Fig-7]

hiperpigmentação (comum)

- Pode ser o único sinal manifesto em neonatos do sexo masculino com a forma clássica virilizante simples.

Outros fatores de diagnóstico**baixa aceitação alimentar (comum)**

- Encontrada em bebês com HAC perdedora de sal.

menstruação irregular (comum)

- Geralmente há uma história médica de menstruação irregular ou ausência completa de menstruação.

infertilidade (comum)

- Geralmente diagnosticada quando um casal está tentando conceber. A análise genética é recomendada. Pode ocorrer em mulheres e homens adultos.

calvície de padrão masculino (mulheres) (comum)

- Um sinal de HAC não clássica não tratada.

[Fig-5]

Também se manifesta na HAC clássica.

baixa estatura (comum)

- Androgênios adrenais elevados, por meio da conversão para estrogênios, promovem a fusão precoce das placas epifisárias. É comum que crianças com HAC tenham idade óssea avançada e velocidade de crescimento linear acelerada, mas esse não é um achado universal. Como resultado, esses pacientes geralmente são altos inicialmente, porém mais baixos que a altura-alvo da média dos pais.[15]

puberdade precoce (comum)

- Desenvolvimento precoce de pelos púbicos e axilares; crescimento precoce de barba e/ou odor adulto.

ovários policísticos (comum)

- Muitas mulheres com HAC não clássica desenvolvem ovários policísticos.

hirsutismo (comum)

- Crescimento excessivo e elevado de pelos em mulheres, em partes do corpo onde a ocorrência de pelos geralmente é mínima ou ausente.

acne cística grave (incomum)

- Uma grande proporção de pústulas e pápulas vermelhas aparece na face, costas e outras regiões do corpo.

[Fig-4]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
17-hidroxiprogesterona sérica <ul style="list-style-type: none"> Na forma clássica, a 17-hidroxiprogesterona basal é 303 a 3030 nanomoles/L (10,000-100,000 nanogramas/dL). Na forma não clássica, os níveis de 17-hidroxiprogesterona basal não são tão altos como na forma clássica. Os níveis para a forma não clássica devem ser medidos no início da manhã. 	elevada para a idade
11-desoxicortisol sérico <ul style="list-style-type: none"> 11-desoxicortisol é o marcador bioquímico mais robusto para diagnosticar deficiência de 11-beta-hidroxilase.[9] 	elevada para a idade
bioquímica sérica <ul style="list-style-type: none"> Particularmente útil para neonatos (após o primeiro dia de vida) e para bebês com órgãos genitais ambíguos ou com risco de apresentar hiperplasia adrenal congênita (HAC) deficiente de 21-hidroxilase. Sangue hemolisado dá origem a um resultado falso-positivo (ou seja, potássio elevado). Os resultados podem refletir hemoconcentração. 	hiponatrêmica, hipercalêmica, acidose metabólica; azotemia
radioimunoensaio de papel de microfiltro para 17-hidroxiprogesterona <ul style="list-style-type: none"> A partir de 2009, todos os 50 estados dos EUA e 12 outros países realizam rastreamento para HAC.[16] Na punção do calcanhar, o sangue é impregnado em um papel de microfiltro. Esse teste fornece uma medida diagnóstica confiável da 17-hidroxiprogesterona, um precursor do cortisol que se acumula em concentrações elevadas quando há deficiência de 21-hidroxilase. Esse método de rastreamento é altamente sensível para a forma perdedora de sal. A sensibilidade é menor nas formas virilizante simples e não clássica, que são mais leves.[14] Amostras coletadas nas primeiras 24 horas de vida são elevadas em todos os bebês e podem gerar resultados falso-positivos.[17] [18] Resultados falso-positivos também podem ser observados em bebês com baixo peso ao nascer ou em prematuros.[17] [19] Resultados falso-negativos podem ser observados em neonatos que receberam dexametasona para tratamento de problemas não relacionados.[20] 	elevado (neonato)
análise genética <ul style="list-style-type: none"> Se houver uma história familiar da doença ou um dos pais tiver a doença, a análise genética é altamente recomendada. Ambos os pais devem realizar testes genéticos para determinar se são portadores de mutação. Se ambos os pais são portadores, o tratamento pré-natal com dexametasona é recomendado até que o diagnóstico genético do feto possa ser realizado por amniocentese ou biópsia da vilosidade coriônica. 	mutação e padrão da herança autossômica recessiva

Exame	Resultado
teste rápido de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico <ul style="list-style-type: none"> Se houver história médica, história familiar e se um exame físico sugerir deficiência de 21-hidroxilase, deve-se realizar um teste de estímulo. Administra-se uma injeção intravenosa (IV) de 250 microgramas de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). Os níveis de 17-hidroxiprogesterona são medidos na linha basal e depois de 60 minutos. Se os resultados forem negativos, o teste pode ser repetido.^[13] Na forma não clássica, os níveis de 17-hidroxiprogesterona basal não são tão altos como na forma clássica. Os níveis devem ser medidos no início da manhã. 	forma clássica - 17-hidroxiprogesterona basal: high (303 to 3030 nanomoles/L [10,000 a 100,000 nanogramas/dL]), 17-hidroxiprogesterona após estimulação com ACTH : alta (757.5 a 3030 nanomoles/L [25,000 a 100,000 nanogramas/dL]), delta-4 androstenediona: alta (8.7-34.9 nanomoles/L [250-1000 nanogramas/dL]); forma não clássica - 17-hidroxiprogesterona basal: mais baixo que o nível clássico após estimulação com ACTH 17-hidroxiprogesterona: 60 a 303 nanomoles/L (2000-10,000 nanogramas/dL)
cariótipo ou hibridização in situ fluorescente (FISH) para detecção dos cromossomos X e Y <ul style="list-style-type: none"> Indicado para neonatos e bebês com órgãos genitais ambíguos. 	XX ou XY

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
atividade da renina plasmática <ul style="list-style-type: none"> A atividade de renina plasmática está inversamente relacionada à volemia intravascular. Em estados com depleção de volume, como na hiperplasia adrenal congênita (HAC) clássica, os valores são elevados em graus variáveis. Uma medição randômica de atividade de renina plasmática com manuseio apropriado da amostra é informativa. O sangue deve ser colhido em um tubo com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), mantido em temperatura ambiente e centrifugado. Níveis elevados da atividade de renina plasmática indicam baixos níveis séricos de sódio. 	elevada (clássica forma perdedora de sal)
ultrassonografia adrenal e pélvica <ul style="list-style-type: none"> Indicada para neonatos e bebês com órgãos genitais ambíguos. A presença ou ausência de um útero e anexos na ultrassonografia pélvica pode ser rapidamente determinada enquanto se aguarda o cariótipo confirmar a origem sexual cromossômica. 	útero e anexos observados em mulheres 46XX com HAC clássica; glândulas adrenais aumentadas e densidades adrenais (calcificação)

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença de Addison	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com doença de Addison tendem a ter sintomas de fraqueza muscular e fadiga. A hiperplasia adrenal congênita (HAC) não exhibe esses sinais e sintomas. 	<ul style="list-style-type: none"> Na doença de Addison, um teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico tem resposta de cortisol insuficiente ou ausente. Outros hormônios adrenais também não exibem uma resposta estimulada.
Transtorno de identidade de gênero	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com transtorno de identidade de gênero apresentam confusão e ansiedade sobre o gênero e tendem sentir que nasceram com o sexo trocado. Além disso, o uso de roupas do sexo oposto é comum. Esses sintomas não estão associados à HAC. 	<ul style="list-style-type: none"> Exames laboratoriais tendem a ser normais no transtorno de identidade de gênero, enquanto na HAC a resposta ao teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico é anormal.
Síndrome glicocorticoide familiar	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com síndrome glicocorticoide familiar podem apresentar palidez, sudorese, palpitações, fome, alterações visuais ou estado mental alterado, sintomas não compartilhados pelos que apresentam HAC. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com síndrome glicocorticoide familiar têm bioquímica sérica normal, mas na HAC clássica observa-se hiponatremia, hipercalemia e acidose metabólica.
Perda de sal renal	<ul style="list-style-type: none"> A perda de sal renal está associada a uma história de uso de diuréticos e/ou de diabetes mellitus não controlado, não sendo tipicamente compartilhada por pacientes com HAC. 	<ul style="list-style-type: none"> Na perda de sal renal, a 17-hidroxiprogesterona é normal e, na HAC, é alta.

Crítérios de diagnóstico

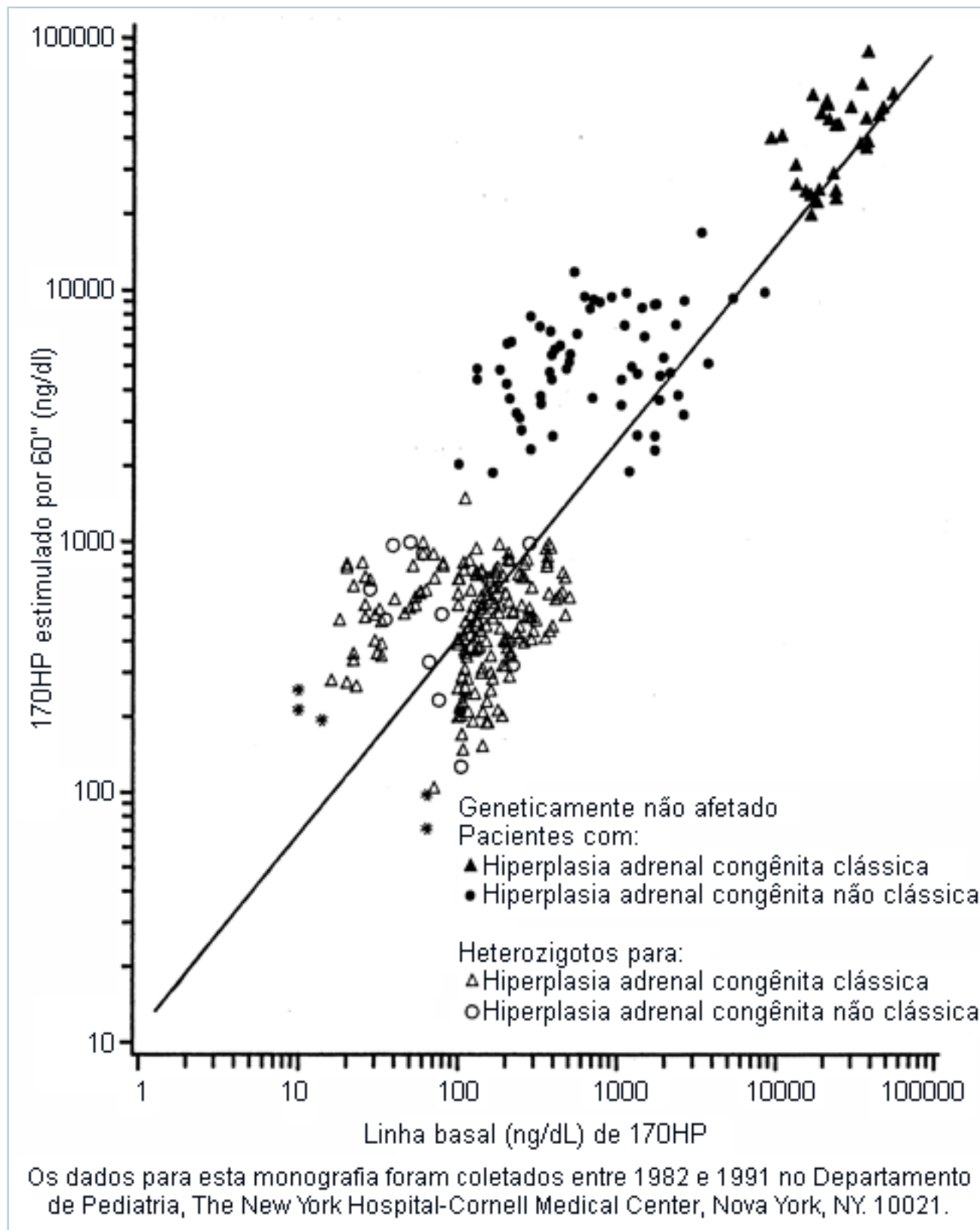
Escore de Prader para ambiguidade dos órgãos genitais

A ambiguidade genital pode ser avaliada pelo escore de Prader em neonatos do sexo feminino.^[21]
[Fig-7]

Os escores variam em uma escala de 1 a 5 (I a V). Os órgãos genitais podem ser classificados de levemente virilizados (escore 1) a indistinguíveis da genitália masculina (escore 5). A maioria das mulheres com deficiência clássica da 21-hidroxilase nasce com órgãos genitais Prader IV.

Critérios hormonais: nomograma dos padrões do teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)

Os padrões hormonais para um diagnóstico através do teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico são determinados por gráficos em uma escala logarítmica da linha basal versus as concentrações de 17-hidroxiprogesterona estimuladas por ACTH, resultando em uma linha de regressão com 3 grupos distinguíveis.^{[13] [22]}



Nomograma que relaciona a linha basal às concentrações séricas de 17-hidroxiprogesterona estimuladas por hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). As escalas estão em \log^{10} . Uma linha de regressão para todos os pontos de dados é mostrada

Permissão concedida por The Endocrine Society

Esses nomogramas distinguem claramente pacientes com deficiência clássica de 21-hidroxilase daqueles com formas não clássicas sintomáticas mais leves e assintomáticas, além de distinguir também heterozigotos de todas as formas e sujeitos cujos genótipos preveem que não sejam afetados. Os

nomogramas também podem identificar indivíduos heterozigotos na população geral que têm uma resposta heterozigota característica.

Escore de Ferriman-Gallwey para hirsutismo

Esse sistema de pontuação quantifica a extensão do crescimento de pelos em 9 sítios anatômicos importantes. O crescimento de pelos é graduado usando uma escala de zero (sem pelos terminais) a 4 (crescimento máximo), para um escore máximo de 36. Um escore de 8 ou mais indica a presença de hirsutismo. O grau do excesso de pelos faciais e corporais pode ser objetivamente classificado por esse método.^[23]

Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo da terapia é repor os hormônios deficientes.[16]

Terapia de manutenção

O padrão de tratamento para deficiência clássica e não clássica de 21-hidroxilase é a terapia por reposição de glicocorticoide, geralmente na forma de hidrocortisona. A reposição de cortisol com um glicocorticoide corrige a deficiência na secreção de cortisol e suprime a produção excessiva de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O tratamento apropriado com glicocorticoides reduz o estímulo da via androgênica, impedindo, assim, a virilização futura e permitindo o crescimento e desenvolvimento normais.

Depois que o crescimento linear estiver completo, podem ser usados glicocorticoides mais potentes (como prednisolona e dexametasona), que tendem a suprimir o crescimento na infância.

Na forma perdedora de sal, é necessário tratamento com fludrocortisona (um mineralocorticoide) e com cloreto de sódio (adicionado ao leite materno ou fórmula) em associação com a terapia com glicocorticoide. A suplementação com cloreto de sódio pode não ser necessária após a primeira infância; a quantidade de mineralocorticoide necessária por dia também pode diminuir com a idade.

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) está associada à baixa estatura em adultos, mesmo quando um controle hormonal adrenal ideal é mantido ao longo da infância e da puberdade. A terapia com hormônio do crescimento, isolado ou em combinação com um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina, é eficaz para melhorar a taxa de crescimento, o déficit de altura e a altura final em crianças.[24] A dosagem é determinada e deve ser administrada por um endocrinologista habituado ao uso desses hormônios.

Dosagem de estresse de glicocorticoides

Durante períodos de estresse (por exemplo, cirurgia, afecção febril, choque), todos os pacientes com HAC clássica devem aumentar as quantidades de glicocorticoides. Tipicamente, uma dose 2 a 3 vezes maior que a dose normal é administrada por via oral, ou por injeção intramuscular quando a ingestão não é tolerada. Uma posologia 5 a 10 vezes maior por dia pode ser necessária durante procedimentos cirúrgicos. Pacientes afetados devem sempre carregar informações (pulseira de alerta médico) sobre a dosagem de corticosteroides a fim de alertar e informar profissionais de saúde no caso de uma emergência. A dose de mineralocorticoide não precisa ser aumentada durante o estresse.

Genitoplastia de feminilização

Em mulheres com HAC clássica que são virilizadas ao nascerem, a genitoplastia de feminilização pode ser realizada para remover o tecido erétil redundante e, ao mesmo tempo, preservar a glândula do clitóris, sexualmente sensível. Esse procedimento também tem o objetivo de fornecer um orifício vaginal normal que funcione de maneira adequada para menstruação, copulação e parto. A clitoroplastia geralmente é realizada na primeira infância (preferivelmente na idade de 4-18 meses). O momento correto para a vaginoplastia depende da gravidade da virilização e do comprometimento da bexiga e da uretra. A vaginoplastia na primeira infância está se tornando uma prática comum.[25] Entretanto, a vaginoplastia geralmente é realizada no final da adolescência, pois a dilatação vaginal de rotina é necessária para manter uma vagina patente.

Puberdade precoce

A puberdade precoce verdadeira pode ser tratada com análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial (resumo)		
mãe de feto potencialmente afetado		
	1a	tratamento pré-natal materno recomendado com glicocorticoides

Agudo (resumo)		
durante cirurgia, afecção febril ou outros estresses		
	1a	dose de estresse de glicocorticoides

Em curso (resumo)		
clássica virilizante simples		
■ neonato ou criança	1a	glicocorticoide
	adjunto	hormônio do crescimento ± análogo do hormônio liberador de gonadotrofina
	adjunto	cirurgia genital
■ adultos que atingiram a altura linear completa	1a	glicocorticoide
forma clássica perdedora de sal		
■ neonato ou criança	1a	glicocorticoide
	adjunto	mineralocorticoide + cloreto de sódio
	adjunto	hormônio do crescimento ± hormônio liberador de gonadotrofina
	adjunto	cirurgia genital
■ adultos	1a	glicocorticoide
	adjunto	mineralocorticoide
forma não clássica		

Em curso		(resumo)
■ neonato ou criança	1a	glicocorticoide
	adjunto	hormônio do crescimento ± análogo do hormônio liberador de gonadotrofina
■ adultos que atingiram a altura linear completa	1a	glicocorticoide

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

mãe de feto potencialmente afetado

1a tratamento pré-natal materno recomendado com glicocorticoides

Opções primárias

» **dexametasona**: 20 microgramas/kg/dia (peso antes da gravidez) por via oral administrados em 3 doses fracionadas

» Se um teste genético dos pais detectar que o feto apresenta risco de deficiência da 21-hidroxilase, e se as mutações colocam o feto em risco de hiperplasia adrenal congênita (HAC) clássica, deve ser administrado tratamento com dexametasona à mãe antes da nona semana de gestação. Deve haver continuação do tratamento até que a amniocentese ou biópsia da vilosidade coriônica possam ser realizadas para determinar o sexo e o estado de comprometimento do feto. Se o feto for do sexo masculino, não for afetado ou tiver a forma não clássica da doença, o tratamento com dexametasona deve ser interrompido.

» Estudos de curta duração demonstraram que o tratamento pré-natal é seguro tanto para a mãe quanto para a criança, não havendo relatos de anormalidades congênitas.[26] [27] [28] Estudos em longo prazo estão em andamento para verificar a segurança do tratamento pré-natal com dexametasona.

» Uma consulta com um especialista deve ser realizada para determinar se o tratamento pré-natal é apropriado.

Agudo

durante cirurgia, afecção febril ou outros estresses

1a dose de estresse de glicocorticoides

» Durante períodos de estresse (por exemplo, cirurgia, afecção febril, choque), todos os pacientes devem aumentar as quantidades de glicocorticoides. Pacientes afetados devem sempre carregar informações médicas

Agudo

referentes à dosagem de corticosteroides em emergências (colar ou pulseira de alerta médico). Geralmente, uma dose duas a três vezes maior que a dose normal de glicocorticoides é administrada por via oral ou por injeção intramuscular. Uma dose 5 a 10 vezes maior que a dose diária habitual pode ser necessária durante procedimentos cirúrgicos.

Em curso

clássica virilizante simples

■ neonato ou criança

1a

glicocorticoide

Opções primárias

» **hidrocortisona:** 10-15 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; ajustar a dose de acordo com a resposta sob orientação de um especialista

» O tratamento com glicocorticoide é eficaz no tratamento da hiperplasia adrenal congênita (HAC).

» A titulação da dose deve ter o objetivo de manter os níveis de androgênios apropriados para a idade e para o sexo, e os níveis de 17-hidroxiprogesterona de 6 a 30.3 nanomoles/L (200-1000 nanogramas/dL). A supressão excessiva deve ser evitada, pois pode causar síndrome de Cushing iatrogênica. O tratamento com hormônio do crescimento pode melhorar a altura final na idade adulta.

» Indivíduos com HAC clássica necessitam de administração de glicocorticoides durante toda a vida. Se a terapia de reposição de glicocorticoides não começar no pós-natal, os órgãos genitais femininos podem continuar a sofrer virilização devido ao excesso de androgênios adrenais. Como resultado, pode ocorrer uma pseudopuberdade precoce.

» Quando a HAC clássica é diagnosticada e adequadamente tratada na primeira infância, o início da puberdade em garotas e garotos geralmente ocorre na idade cronológica esperada.

» Hidrocortisona é o tratamento de primeira escolha em crianças.

adjunto

hormônio do crescimento ± análogo do hormônio liberador de gonadotrofina

Em curso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **somatropina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **somatropina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **leuprorrelina**: marca pediátrica, se disponível; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **histrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A hiperplasia adrenal congênita (HAC) está associada à baixa estatura em adultos, mesmo quando um controle hormonal adrenal ideal é mantido ao longo da infância e da puberdade.

» Foi demonstrado que a terapia com hormônio do crescimento, isolado ou em combinação com um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina, é eficaz para melhorar a taxa de crescimento, o déficit de altura e a altura final em crianças.[24]

» Se a terapia de reposição de glicocorticoides não começar no pós-natal, os órgãos genitais femininos podem continuar a sofrer virilização devido ao excesso de androgênios adrenais. Como resultado, pode ocorrer uma pseudopuberdade precoce. A puberdade precoce verdadeira pode ser tratada com análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante.

» Quando a HAC clássica é diagnosticada e adequadamente tratada na primeira infância, o início da puberdade em garotas e garotos geralmente ocorre na idade cronológica esperada.

» Consulte recomendações de especialistas para detalhes sobre esquemas de tratamento.

adjunto

cirurgia genital

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se houver virilização ao nascer, recomenda-se a cirurgia genital. Se o tratamento pré-natal não

Em curso

for administrado, os neonatos do sexo feminino podem nascer com órgãos genitais ambíguos.

» Um algoritmo foi desenvolvido para diagnóstico e tratamento pré-natal, para ajudar a evitar a masculinização dos órgãos genitais em um feto feminino afetado.[29] resistente.

» A correção cirúrgica para adequação ao sexo atribuído é tradicionalmente realizada no primeiro ano de vida. A cirurgia consiste de uma vaginoplastia e recessão do clitóris. Existe um debate ativo sobre o momento, a tomada de decisão e a necessidade de cirurgia em transtornos de diferenciação sexual.

» O momento correto para a vaginoplastia depende da gravidade da virilização e do comprometimento da bexiga e da uretra. A vaginoplastia na primeira infância está se tornando uma prática comum.[25] Entretanto, a vaginoplastia geralmente é realizada no final da adolescência, pois a dilatação vaginal de rotina é necessária para manter uma vagina patente.

» A genitoplastia, mesmo quando realizada por cirurgiões experientes, pode ter resultados insatisfatórios na idade adulta. Mulheres podem apresentar baixa autoestima em decorrência da anormalidade de seus órgãos genitais e uma incapacidade de manter relações sexuais.[30] [31]

■ adultos que atingiram a altura linear completa

1a

glicocorticoide

Opções primárias

» **dexametasona**: 0.25 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

OU

» **prednisolona**: 2-5 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; ajustar a dose de acordo com a resposta sob orientação de um especialista

» O tratamento com glicocorticoide é eficaz no tratamento da hiperplasia adrenal congênita (HAC).

» A dose deve ser ajustada com o objetivo de manter os níveis de androgênios apropriados para a idade e para o sexo, e os níveis de 17-hidroxiprogesterona de 6 a 30.3 nanomoles/L (200-1000 nanogramas/dL). A supressão excessiva deve ser evitada, pois pode causar síndrome de Cushing iatrogênica.

Em curso

» Pacientes com HAC clássica necessitam da administração de glicocorticoides durante toda a vida. Se a terapia de reposição de glicocorticoides não começar no pós-natal, os órgãos genitais femininos podem continuar a sofrer virilização devido ao excesso de androgênios adrenais. Como resultado, pode ocorrer uma pseudopuberdade precoce.

» Quando a HAC clássica é diagnosticada e adequadamente tratada na primeira infância, o início da puberdade em garotas e garotos geralmente ocorre na idade cronológica esperada.

forma clássica perdedora de sal

■ neonato ou criança

1a

glicocorticoide

Opções primárias

» **hidrocortisona**: 10-15 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; ajustar a dose de acordo com a resposta sob orientação de um especialista

» O tratamento com glicocorticoide é eficaz no tratamento da hiperplasia adrenal congênita (HAC).

» A titulação da dose deve ter o objetivo de manter os níveis de androgênios apropriados para a idade e para o sexo, e os níveis de 17-hidroxiprogesterona de 6 a 30.3 nanomoles/L (200-1000 nanogramas/dL). A supressão excessiva deve ser evitada, pois pode causar supressão do crescimento e síndrome de Cushing iatrogênica. Tratamento com hormônio do crescimento pode ajudar a evitar a baixa estatura.

» Pacientes com HAC clássica necessitam da administração de glicocorticoides durante toda a vida. Se a terapia de reposição de glicocorticoides não começar no pós-natal, os órgãos genitais femininos podem continuar a sofrer virilização devido ao excesso de androgênios adrenais. Como resultado, pode ocorrer uma pseudopuberdade precoce.

» Quando a HAC clássica é diagnosticada e adequadamente tratada na primeira infância, o início da puberdade em garotas e garotos geralmente ocorre na idade cronológica esperada.

Em curso

adjunto

» Hidrocortisona é o tratamento de primeira escolha em crianças.

mineralocorticoide + cloreto de sódio

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fludrocortisona**: 0.1 a 0.3 mg/dia por via oral

-e-

» **cloreto de sódio**: 1-3 g/dia por via oral

» A terapia com mineralocorticoides é administrada a pacientes com perda de sal evidente ou sutil. Este é geralmente um tratamento muito eficaz.

» Pacientes com a forma clássica perdedora de sal necessitam de mineralocorticoides e suplementação de sódio em associação com a terapia com glicocorticoide.[32]

» O cloreto de sódio é administrado aos bebês para atingir uma reposição adequada de sódio e a normalização da atividade de renina plasmática.

» Ele é adicionado à fórmula ou a alimentos, e pode não ser necessário após a primeira infância; a quantidade de mineralocorticoide necessária por dia também pode diminuir com a idade.

adjunto

hormônio do crescimento ± hormônio liberador de gonadotrofina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **somatropina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **somatropina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **leuprorrelina**: marca pediátrica, se disponível; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **histrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Em curso

- » A hiperplasia adrenal congênita (HAC) está associada à baixa estatura em adultos, mesmo quando um controle hormonal adrenal ideal é mantido ao longo da infância e da puberdade.
- » Foi demonstrado que a terapia com hormônio do crescimento, isolado ou em combinação com um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina, é eficaz para melhorar a taxa de crescimento, o déficit de altura e a altura final em crianças.[24]
- » Se a terapia de reposição de glicocorticoides não começar no pós-natal, os órgãos genitais femininos podem continuar a sofrer virilização devido ao excesso de androgênios adrenais. Como resultado, pode ocorrer uma pseudopuberdade precoce. A puberdade precoce verdadeira em garotas com menos de 9 anos e em garotos com menos de 10 anos pode ser tratada com análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante.
- » Quando a HAC clássica é diagnosticada e adequadamente tratada na primeira infância, o início da puberdade em garotas e garotos geralmente ocorre na idade cronológica esperada.
- » Consulte recomendações de especialistas para detalhes sobre esquemas de tratamento.

adjunto cirurgia genital

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Se houver virilização ao nascimento, é recomendada a cirurgia genital. Se o tratamento pré-natal não for administrado, os neonatos do sexo feminino podem nascer com órgãos genitais ambíguos. Foi desenvolvido um algoritmo para o diagnóstico e tratamento pré-natal.[29]
- » A correção cirúrgica para adequação ao sexo atribuído é tradicionalmente realizada no primeiro ano de vida. A cirurgia consiste de uma vaginoplastia e recessão do clitóris. Existe um debate ativo sobre o momento, a tomada de decisão e a necessidade de cirurgia em transtornos de diferenciação sexual.
- » O momento correto para a vaginoplastia depende da gravidade da virilização e do comprometimento da bexiga e da uretra. A vaginoplastia na primeira infância está se tornando uma prática comum.[25] Entretanto, a vaginoplastia geralmente é realizada no final da

Em curso

■ adultos

1a

adolescência, pois a dilatação vaginal de rotina é necessária para manter uma vagina patente.

» A genitoplastia, mesmo quando realizada por cirurgiões experientes, pode ter resultados insatisfatórios na idade adulta. Mulheres podem apresentar baixa autoestima em decorrência da anormalidade de seus órgãos genitais e uma incapacidade de manter relações sexuais.[30] [31]

glicocorticoide**Opções primárias**

» **hidrocortisona**: 10-15 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; ajustar a dose de acordo com a resposta sob orientação de um especialista

OU

» **hidrocortisona**

-e-

» **dexametasona**: a dose diária total resultante da combinação de hidrocortisona e dexametasona deve ser equivalente a uma dose de 10-15 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; a hidrocortisona é administrada pela manhã e a dexametasona ao deitar

Opções secundárias

» **prednisolona**: 2-5 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; ajustar a dose de acordo com a resposta sob orientação de um especialista

» O tratamento com glicocorticoide é eficaz no tratamento da hiperplasia adrenal congênita (HAC).

» A dose deve ser ajustada com o objetivo de manter os níveis de androgênios apropriados para a idade e para o sexo, e os níveis de 17-hidroxiprogesterona de 6 a 30.3 nanomoles/L (200-1000 nanogramas/dL). A supressão excessiva deve ser evitada, pois pode causar síndrome de Cushing iatrogênica.

» Pacientes com HAC clássica necessitam da administração de glicocorticoides durante toda a vida. Se a terapia de reposição de

Em curso

glicocorticoides não começar no pós-natal, os órgãos genitais femininos podem continuar a sofrer virilização devido ao excesso de androgênios adrenais. Como resultado, pode ocorrer uma pseudopuberdade precoce.

» Quando a HAC clássica é diagnosticada e adequadamente tratada na primeira infância, o início da puberdade em garotas e garotos geralmente ocorre na idade cronológica esperada.

adjunto mineralocorticoide

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fludrocortisona**: 0.1 a 0.3 mg/dia por via oral

» A terapia com mineralocorticoides é administrada a pacientes com perda de sal evidente ou sutil. Este é geralmente um tratamento muito eficaz.

forma não clássica

■ **neonato ou criança**

1a

glicocorticoide**Opções primárias**

» **hidrocortisona**: 10-15 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; ajustar a dose de acordo com a resposta sob orientação de um especialista

» O tratamento com glicocorticoide é eficaz no tratamento da hiperplasia adrenal congênita (HAC). A titulação da dose deve ter o objetivo de manter os níveis de androgênios apropriados para a idade e para o sexo, e os níveis de 17-hidroxiprogesterona de 6 a 30.3 nanomoles/L (200-1000 nanogramas/dL). Ao mesmo tempo, a supressão excessiva deve ser evitada, pois pode causar supressão do crescimento e síndrome de Cushing iatrogênica.

» O tratamento com hormônio do crescimento pode ser usado para atingir uma altura alvo próxima à altura prevista.

» Hidrocortisona é o tratamento de primeira escolha em crianças.

adjunto hormônio do crescimento ± análogo do hormônio liberador de gonadotrofina

Em curso

..... ■ **adultos que atingiram a altura linear completa**

1a

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **somatropina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **somatropina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **leuprorrelina**: marca pediátrica, se disponível; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **histrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A HAC está associada à baixa estatura em adultos, mesmo quando o controle hormonal adrenal ideal é mantido ao longo da infância e da puberdade.

» Foi demonstrado que a terapia com hormônio do crescimento, isolado ou em combinação com um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina, é eficaz para melhorar a taxa de crescimento, o déficit de altura e a altura final em crianças.[24] [33]

glicocorticoide

Opções primárias

» **dexametasona**: 0.25 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

OU

» **prednisolona**: 2-5 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; ajustar a dose de acordo com a resposta sob orientação de um especialista

» O tratamento com glicocorticoide é eficaz no tratamento da hiperplasia adrenal congênita (HAC). A titulação da dose deve ter o objetivo de manter os níveis de androgênios apropriados para a idade e para o sexo, e os níveis de 17-hidroxiprogesterona de 6 a 30.3 nanomoles/L (200-1000 nanogramas/dL). A supressão excessiva deve ser evitada, pois pode causar síndrome de Cushing iatrogênica.

Novidades

Adrenalectomia

A adrenalectomia bilateral foi relatada como um tratamento experimental de pacientes com doença grave que são homozigotos para 2 mutações nulas e que têm uma história de controle insuficiente com a terapia de reposição hormonal.[34] Esses pacientes podem ser tratados com maior sucesso após esquemas de tratamento para doença de Addison. Este procedimento raramente é realizado. É importante observar que a recorrência da elevação da concentração sérica de hormônios corticosteroides adrenais foi observada em algumas mulheres que realizaram adrenalectomia. Acredita-se que a concentração sérica elevada de corticosteroides adrenais seja decorrente da presença de restos ectópicos adrenais (tumores) nos ovários. Mais dados em longo prazo são necessários para determinar a significância e a frequência dos restos nessas mulheres.

Metformina

A metformina é um medicamento antidiabetes usado no tratamento da resistência insulínica e na síndrome do ovário policístico. Algumas vezes é considerada como uma terapia adjuvante em mulheres com hiperplasia adrenal congênita (HAC).

Recomendações

Monitoramento

O tratamento bem-sucedido de crianças afetadas depende de um delicado equilíbrio entre a supressão da secreção de androgênios adrenais e a administração de glicocorticoides para manutenção do crescimento normal. Em crianças em crescimento, é recomendado um acompanhamento pelo menos a cada 3 meses. Na idade adulta, a frequência de consulta pode ser a cada 6 meses. Dados do crescimento, avaliação puberal e medição da pressão arterial são exemplos de parâmetros clínicos necessários em cada consulta. Em algumas clínicas, as concentrações séricas de corticosteroides adrenais importantes (17-hidroxiprogesterona, delta-4-androstenediona, prasterona, testosterona, estradiol, cortisol e aldosterona) são monitoradas pela manhã em cada consulta clínica. A renina é monitorada em pacientes com hiperplasia adrenal congênita (HAC) perdedora de sal. A maturação óssea é avaliada pela idade óssea da mão esquerda, geralmente a cada 6 meses, usando o método de Greulich e Pyle.^[40] Em pacientes adultos, são realizados periodicamente exames de densidade mineral óssea para avaliar a resistência óssea, ultrassonografia da pelve para avaliar ovários policísticos ou ultrassonografia dos testículos, para avaliar tumores de restos adrenais.

Instruções ao paciente

Pacientes que tomam hidrocortisona devem manter o tratamento com hidrocortisona. Se surgirem efeitos adversos ou dúvidas, uma consulta com o médico é fundamental antes de interromper ou alterar o medicamento. Os efeitos da supressão podem ser graves. [\[Magic Foundation: congenital adrenal hyperplasia\]](#) [\[Congenital Adrenal Hyperplasia Research Education & Support \(CARES\) Foundation\]](#) Os pacientes devem ser instruídos sobre como e quando aumentar a dose de glicocorticoides em momentos de estresse.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
crise adrenal	curto prazo	alta
Uma crise adrenal é caracterizada por azotemia, colapso vascular, choque e óbito. Isso pode ocorrer com 1 a 4 semanas de idade. Uma injeção ou infusão intravenosa (IV) de hidrocortisona com fluidos IV deve ser administrada imediatamente. [Magic Foundation: congenital adrenal hyperplasia] Essa complicação ocorre como resultado de níveis reduzidos de cortisol.		
restos adrenais testiculares	variável	alta
Restos adrenais testiculares (tumores benignos) são observados com maior frequência em pacientes do sexo masculino com hiperplasia adrenal congênita (HAC) clássica perdedora de sal não tratados adequadamente. Também ocorre espermatogênese deficiente. Exames de imagem por ressonância nuclear magnética (RNM) ou ultrassonografia associados a biópsias podem confirmar a natureza benigna do tumor. O tratamento com terapia de reposição de glicocorticoides geralmente causa redução das massas, mas pode ser necessária a cirurgia de remoção dos testículos ou orquiectomia.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
baixa estatura	variável	alta
O excesso de androgênios causa puberdade precoce e idade óssea avançada. O tratamento com terapia de reposição com glicocorticoides e, em alguns casos, um tratamento combinado com hormônio do crescimento e análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante melhora a estatura final e reduz o início precoce da puberdade.		

Prognóstico

A melhora dos cuidados resultou em um bom prognóstico e em uma expectativa de vida normal. A principal preocupação em crianças é a preservação da fertilidade e da função sexual saudável, além da manutenção do bem-estar geral. Isso inclui saúde óssea e avaliação e controle do risco de doença cardiovascular. O tratamento ideal de adultos requer uma abordagem multidisciplinar, incluindo suporte psicológico com especialistas.[35]

Essa doença rara pode ser controlada por tratamento com glicocorticoides e, quando necessário, tratamento com mineralocorticoides. Pacientes que têm boa adesão mantêm uma vida saudável e normal. Pacientes sem uma boa adesão sofrem muitos dos sinais e sintomas da hiperandrogenemia. A baixa adesão ao medicamento também pode causar uma crise addisoniana potencialmente fatal. Pacientes com hiperplasia adrenal congênita (HAC) clássica e não clássica em terapia crônica com glicocorticoides são propensos a desenvolver insuficiência adrenal, especialmente durante períodos de estresse, quando o corpo requer níveis mais altos de cortisol.

Considerações psicossociais

A exposição pré-natal a androgênios em mulheres afetadas com as formas clássicas de HAC deficiente de 21-hidroxilase tem um efeito masculinizante não apenas no desenvolvimento dos órgãos genitais externos, mas também no comportamento na infância.[36] Alterações no comportamento em brincadeiras na infância estão correlacionadas à satisfação reduzida quanto ao gênero feminino e interesse heterossexual reduzido na idade adulta. As taxas de orientação bissexual e homossexual são elevadas em mulheres com qualquer das formas de HAC deficiente de 21-hidroxilase. Elas estão correlacionadas ao grau de androgenização pré-natal. Mulheres adultas afetadas têm maior probabilidade de apresentar disforia de gênero, além de terem menos interesse heterossexual e satisfação reduzida com a atribuição ao sexo feminino. Homens afetados por HAC não exibem uma alteração geral no comportamento das brincadeiras na infância, na identidade de gênero central e na orientação sexual.[37] Com relação às habilidades cognitivas, como habilidade visual-espacial/motora e lateralização, o efeito da exposição pré-natal a androgênios permanece incerto.[38] Os resultados de diferentes estudos são controversos. Constatou-se que pacientes com perda de sal apresentam inteligência inferior (conforme determinado por escores de quociente de inteligência [QI] em escala completa) em relação a pacientes com HAC virilizante simples e não clássica.[39]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines on paediatric urology

Publicado por: European Society for Paediatric Urology; European Association of Urology

Última publicação em: 2017

National Screening Committee policy: congenital adrenal hyperplasia screening

Publicado por: National Screening Committee (UK)

Última publicação em: 2016

Internacional

Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em: 2010

Diretrizes de tratamento

Internacional

Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em: 2010

Recursos online

1. [National Newborn Screening Information System \(NNSIS\)](#) (*external link*)
2. [Magic Foundation: congenital adrenal hyperplasia](#) (*external link*)
3. [Congenital Adrenal Hyperplasia Research Education & Support \(CARES\) Foundation](#) (*external link*)

Artigos principais

- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000;21:245-291. [Texto completo](#)
- Pang SY, Wallace MA, Hofman L, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 1988;81:866-874.
- Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:853-891.
- Speiser P, Azziz R, Baskin L, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):4133-60. [Texto completo](#)
- White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 1987 Jun 18;316(25):1580-6.
- New MI, Carlson A, Obeid J, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec;86(12):5651-7.
- Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G, et al. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol.* 2006;64:2-11.

Referências

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000;21:245-291. [Texto completo](#)
2. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 1988;81:866-874.
3. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985;37:650-667. [Texto completo](#)
4. Sherman SL, Aston CE, Morton NE, et al. A segregation and linkage study of classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1988;42:830-838.
5. Speiser PW, New MI. Hormonal hypertension in childhood. In: Lavin N, ed. *Manual of endocrinology and metabolism.* Boston, MA: Little, Brown and Co; 1994:161-173.
6. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:853-891.
7. Stenson PD, Ball EV, Mort M, et al. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat.* 2003 Jun;21(6):577-81.

8. Wilson RC, Wei JQ, Cheng KC, et al. Rapid deoxyribonucleic acid analysis by allele-specific polymerase chain reaction for detection of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 May;80(5):1635-40.
9. Khattab A, Haider S, Kumar A, et al. Clinical, genetic, and structural basis of congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Mar 7;114(10):E1933-40. [Texto completo](#)
10. New MI, Abraham M, Gonzalez B, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Feb 12;110(7):2611-6. [Texto completo](#)
11. Finkelstein GP, Chen W, Mehta SP, et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):E161-72.
12. New MI, Dupont B, Grumbach K, et al. Congenital adrenal hyperplasia and related conditions. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, et al., eds. *The metabolic basis of inherited disease.* 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1983:973-1000.
13. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 Aug;57(2):320-6.
14. Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C, et al. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study. *JAMA Pediatr.* 2014 Jun;168(6):567-74.
15. New MI, Gertner JM, Speiser PW, et al. Growth and final height in congenital adrenal hyperplasia (classical 21-hydroxylase deficiency) and in nonclassical 21-hydroxylase deficiency. In: Cavallo L, Job JC, New MI, eds. *Growth disorders: the state of the art, Vol 81.* New York, NY: Raven Press; 1991:105-110.
16. Speiser P, Azziz R, Baskin L, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):4133-60. [Texto completo](#)
17. Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, et al. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr.* 1997 Jan;130(1):128-33.
18. Therrell BL Jr, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics.* 1998 Apr;101(4 Pt 1):583-90.
19. Al Saedi S, Dean H, Dent W, et al. Screening for congenital adrenal hyperplasia: the Delfia Screening Test overestimates serum 17-hydroxyprogesterone in preterm infants. *Pediatrics.* 1996 Jan;97(1):100-2.

20. Rohrer TR, Gassmann KF, Pavel ME, et al. Pitfall of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Biol Neonate*. 2003;83(1):65-8.
21. Prader A. Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms [in German]. *Helv Paediat Acta*. 1954 Jul;9(3):231-48.
22. White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 1987 Jun 18;316(25):1580-6.
23. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961 Nov;21:1440-7.
24. Lin-Su K, Vogiatzi MG, Marshall I, et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun;90(6):3318-25.
25. Woodhouse CR, Lipshultz L, Hwang K, et al. Adult care of children from pediatric urology: part 2. *J Urol*. 2012 Sep;188(3):717-23.
26. Forest MG, Dorr HG. Prenatal therapy in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Retrospective follow-up study of 253 treated pregnancies in 215 families. *Conference Proceedings. Endocrinologist*. 2003;13:252-9.
27. Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, et al. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Jul;80(7):2014-20.
28. New M, Carlson A, Obeid J, et al. Update: Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 595 pregnancies. *Endocrinologist*. 2003;13:233-9.
29. New MI, Carlson A, Obeid J, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec;86(12):5651-7.
30. Kuhnle U, Bullinger M. Outcome of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int*. 1997 Sep;12(7):511-5.
31. Crouch NS, Liao LM, Woodhouse CR, et al. Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia. *J Urol*. 2008 Feb;179(2):634-8.
32. Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics. Technical report: congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*. 2000 Dec;106(6):1511-8. [Texto completo](#)
33. Lin-Su K, Harbison MD, Lekarev O, et al. Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1710-7.
34. Van Wyk JJ, Gunther DF, Ritzen EM, et al. The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3180-3190.

35. Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G, et al. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol*. 2006;64:2-11.
36. Long DN, Wisniewski AB, Migeon CJ. Gender role across development in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:1367-1373.
37. Hines M, Brook C, Conway G. Androgen and psychosexual development: core gender identity, sexual orientation and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *J Sex Res*. 2004;41:75-81.
38. Meyer-Bahlburg HF. Brain development and cognitive, psychosocial, and psychiatric functioning in classical 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Dev*. 2011;20:88-95.
39. Berenbaum S. Cognitive function in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clinic North Am*. 2001;30:173-192.
40. Greulich W, Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press; 1999.

Imagens

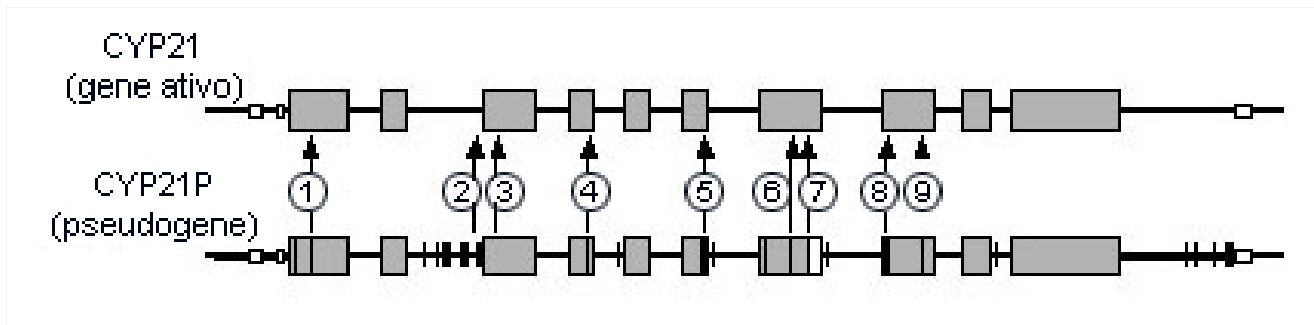


Figura 1: Mapa genético de dois homólogos: CYP21A2 (o gene ativo) e CYP21A1P (o pseudogene). As bases não correspondentes são menores que 90 em uma distância de 5.1 kb de ácido desoxirribonucleico (DNA). Os números indicam as alterações nas bases do pseudogene frequentemente identificadas nos genes CYP21A2 mutantes responsáveis pela deficiência de 21-hidroxilase (21-OHD). As mutações associadas ao NC21OHD estão indicadas com quadrados negros (exons 1, 7, 8 e 10)

Imagem reproduzida com permissão de New M. Extensive personal experience: prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5651-5657. Copyright 2001, The Endocrine Society

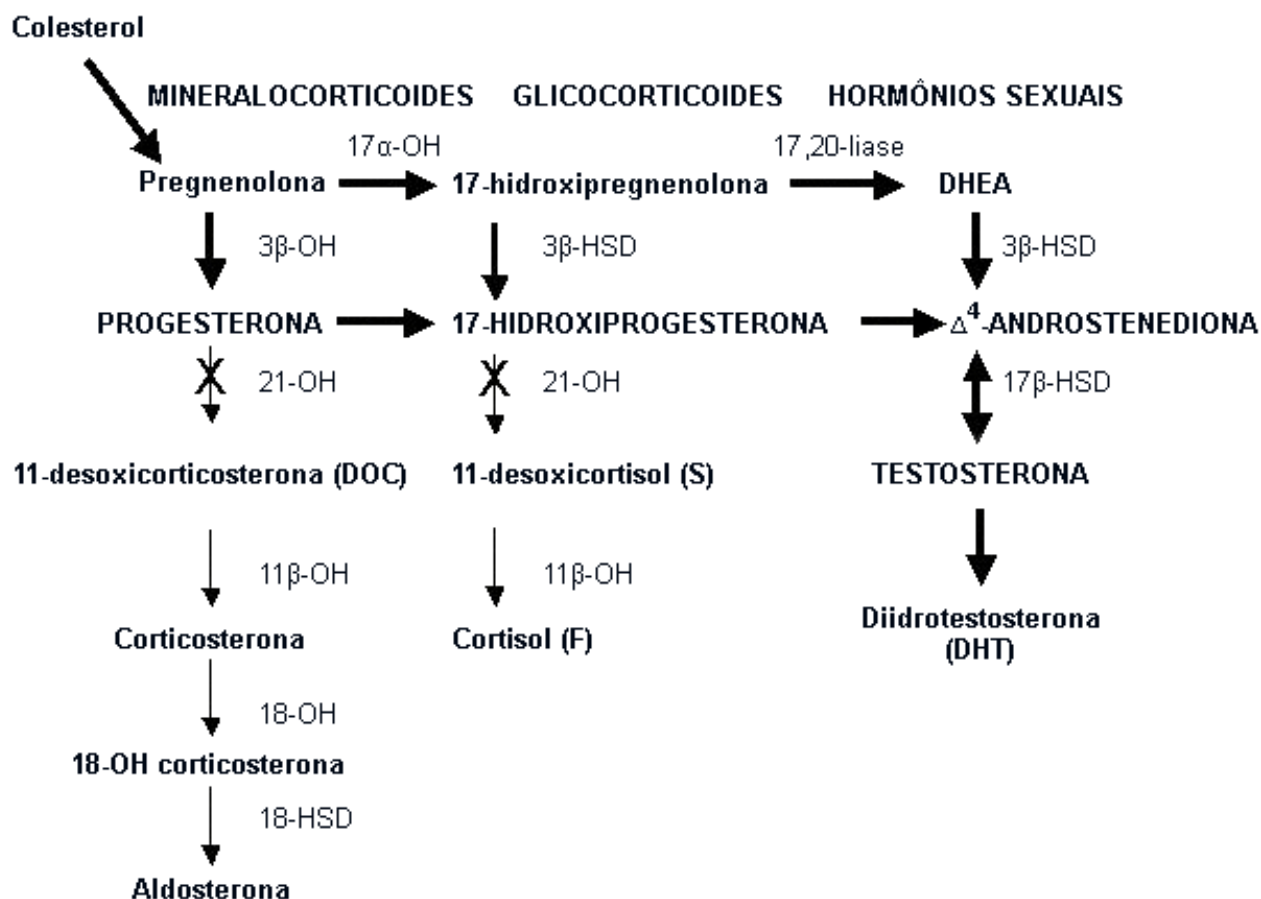


Figura 2: Esquema de síntese de corticosteroides adrenais

Criado pelos autores

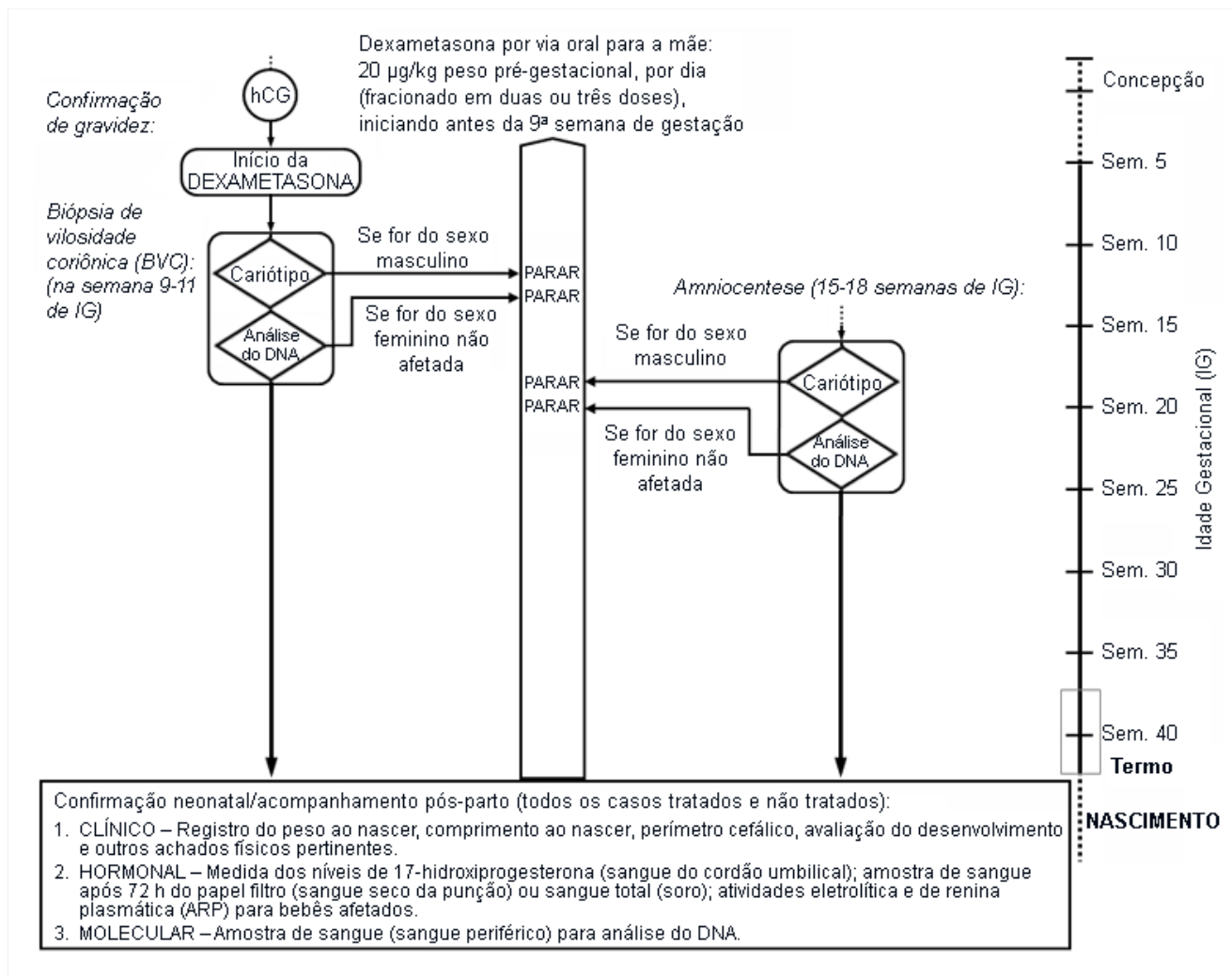


Figura 3: O algoritmo para diagnóstico e tratamento pré-natal previamente usado para deficiência da 21-hidroxilase será aplicado à deficiência da 11-hidroxilase. A diferença entre os 2 algoritmos é que, em deficiência da 21-hidroxilase, a análise hormonal no pós-parto se concentra na 17-hidroxiprogesterona, enquanto na deficiência da 11-hidroxilase, a desoxicorticosterona e a renina são medidas no pós-parto

Permissão concedida por The Endocrine Society



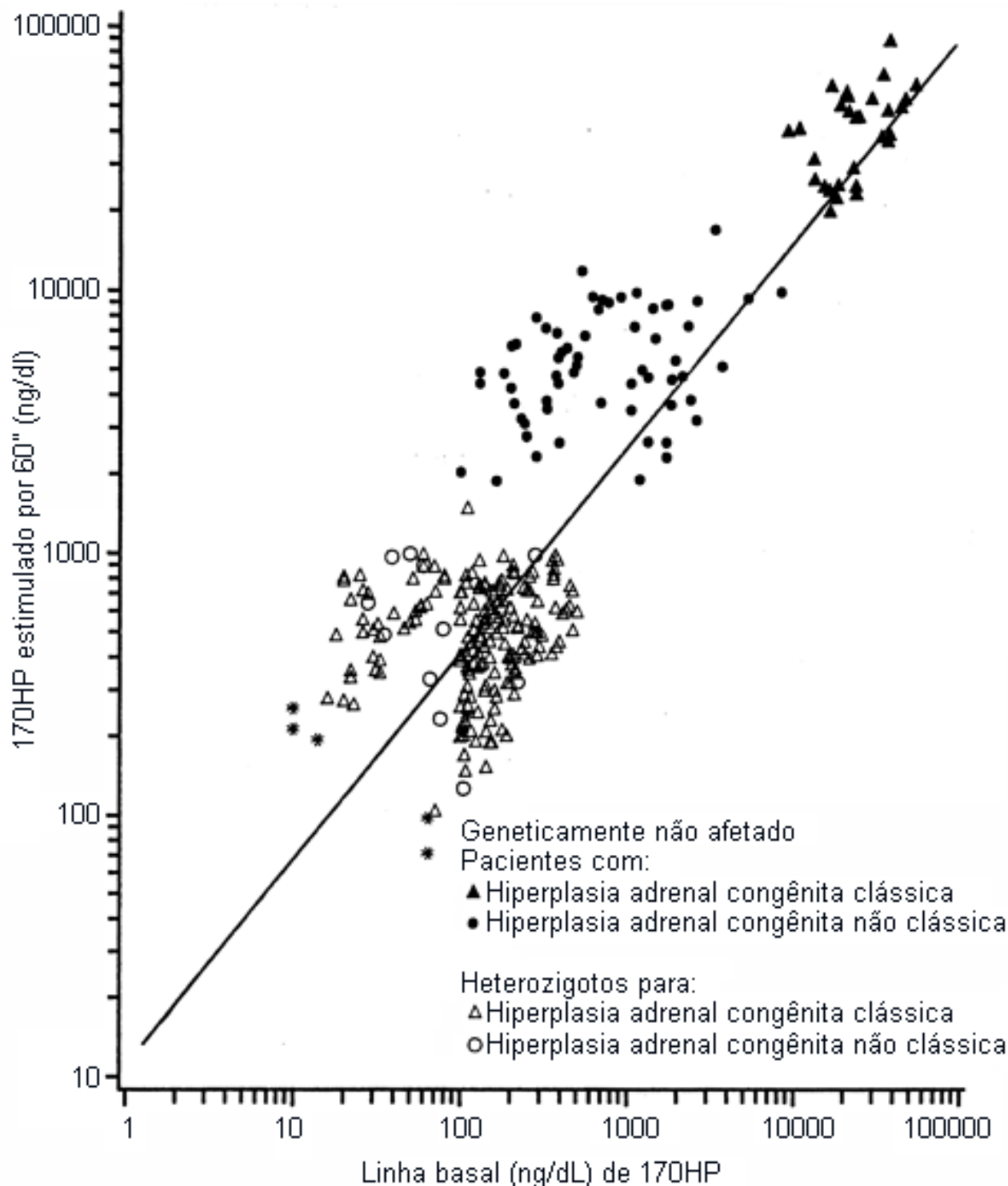
Figura 4: Pele antes e depois do tratamento com dexametasona por 3 meses

Permissão concedida por The Endocrine Society



Figura 5: Calvície com padrão masculino típico em mulheres afetadas pela forma não clássica da deficiência da 21-hidroxilase

Permissão concedida por The Endocrine Society



Os dados para esta monografia foram coletados entre 1982 e 1991 no Departamento de Pediatria, The New York Hospital-Cornell Medical Center, Nova York, NY. 10021.

Figura 6: Nomograma que relaciona a linha basal às concentrações séricas de 17-hidroxiprogesterona estimuladas por hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). As escalas estão em \log^{10} . Uma linha de regressão para todos os pontos de dados é mostrada

Permissão concedida por The Endocrine Society

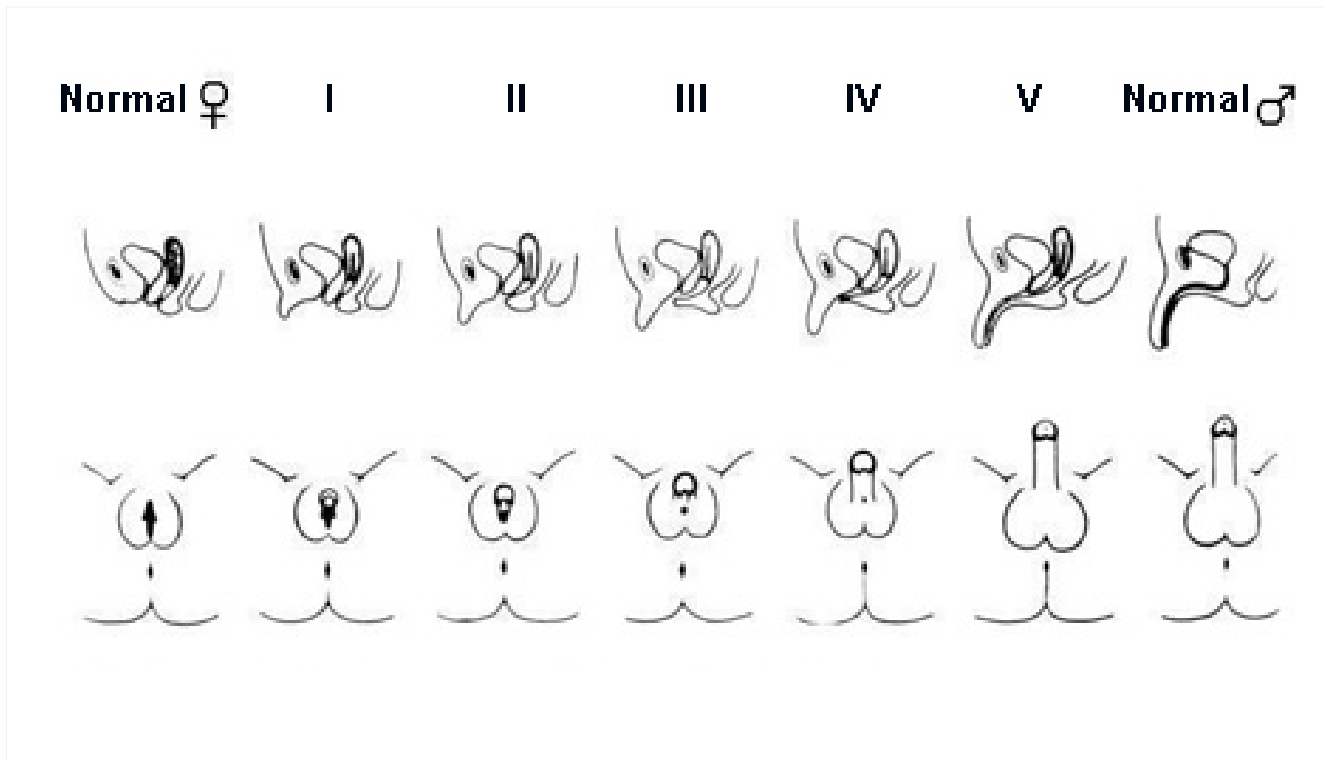


Figura 7: Escore de Prader: grau de virilização dos órgãos genitais de mulheres, conforme proposto por Prader. No tipo I, a única anormalidade é um leve aumento do clitóris. No tipo V, há um falo notavelmente grande com uma uretra peniana

Permissão concedida por Helvetica Paediatrica Acta

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Mabel Yau, MD

Assistant Professor of Pediatrics

Icahn School of Medicine at Mount Sinai School, New York, NY

DIVULGAÇÕES: MY declares that she has no competing interests.

Ahmed Khattab, MD

Assistant Professor of Pediatrics

Icahn School of Medicine at Mount Sinai School, New York, NY

DIVULGAÇÕES: AK declares that he has no competing interests.

Adnan Qamar, MBBS

Clinical Research Assistant/Observer

Department of Pediatrics - Adrenal Steroids Division, Icahn School of Medicine at Mount Sinai School, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY

DIVULGAÇÕES: AQ declares that he has no competing interests.

Saroj Nimkarn, MD

Assistant Professor of Pediatrics

Bumrungrad International Hospital, Bangkok, Thailand

DIVULGAÇÕES: SN declares that he has no competing interests.

Karen Lin-Su, MD

Associate Professor of Pediatrics

Weill Cornell School of Medicine, New York, NY

DIVULGAÇÕES: KLS is an author of several references cited in this monograph.

Oksana Lekarev, DO

Assistant Professor of Pediatrics

Weill Cornell School of Medicine, New York, NY

DIVULGAÇÕES: OL declares that she has no competing interests.

Maria I. New, MD

Professor of Pediatrics

Director of the Adrenal Steroid Disorders Program, Icahn School of Medicine at Mount Sinai School, New York, NY

DIVULGAÇÕES: MIN is an author of several references cited in this monograph.

// Reconhecimentos:

The contributors would like to gratefully acknowledge Dr Jessica Kaltman, a previous contributor to this monograph. JK declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Colaboradores:

Lefke Karaviti, MD, PhD

Associate Professor of Pediatrics

Texas Children's Hospital Clinical Care Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: LK declares that she has no competing interests.

Dianne Deplewski, MD

Assistant Professor of Pediatrics

University of Chicago, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: DD declares that she has no competing interests.