



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Artigo original

Importância da prova de Synacthen no diagnóstico diferencial de pubarca precoce



Maria Joana Santos^{a,*}, Daniela Amaral^b, Catarina Limbert^b, Rosa Pina^b e Lurdes Lopes^b

^a Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

^b Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 26 de agosto de 2014

Aceite a 18 de maio de 2015

On-line a 9 de julho de 2015

Palavras-chave:

Hiperplasia congénita da suprarrenal,

forma não clássica

Pubarca precoce

Tetracosactido

Prova de Synacthen

R E S U M O

Introdução: Nos doentes com pubarca precoce, o *gold-standard* para o diagnóstico diferencial entre pubarca precoce idiopática (PPI) e a forma não clássica da hiperplasia congénita da suprarrenal (HCSR-NC) é a prova de Synacthen. Esta permite também estimar a reserva adrenal de cortisol nos doentes com HCSR-NC.

Objetivos: Comparar as características clínicas e perfil hormonal basal dos doentes com pubarca precoce; avaliar a importância da prova de Synacthen no diagnóstico diferencial entre PPI e HCSR-NC e na determinação da reserva adrenal de cortisol.

Material e métodos: Estudo transversal de doentes com pubarca precoce que realizaram prova de Synacthen.

Resultados: Foram incluídos 43 doentes, com idade mediana de 7,5 anos (3,5–9,4), sendo 37 (86,0%) do sexo feminino. Na prova de Synacthen, 37 (86,0%) foram classificados como PPI e 6 (14,0%) como HCSR-NC. Não houve diferenças significativas entre os 2 grupos quanto às características clínicas e doseamentos basais de ACTH, cortisol e androgénios da suprarrenal. A 17-OHP basal e estimulada foi mais elevada nos doentes com HCSR-NC ($p = 0,001$ e $p < 0,001$, respetivamente) (basal: $4,62 \pm 3,70$ ng/ml [0,80–10,50]; estimulada: $35,41 \pm 24,87$ ng/ml [12,0–80,2]) do que nos doentes com PPI (basal: $1,04 \pm 0,77$ ng/ml [0,22–3,80]; estimulada: $4,18 \pm 1,71$ ng/ml [1,0–8,96]). O *cut-off* basal habitualmente proposto ($< 2,0$ ng/ml) para a distinção entre estes grupos não o permitiu em 2 doentes, que apenas foram diagnosticados após realização da prova de Synacthen. Dois doentes com HCSR-NC (33,3%) tiveram cortisol após estimulação < 18 µg/dl, revelando necessidade de tratamento com glucocorticoide em stress. Os doentes com HCSR-NC com valores mais elevados de 17-OHP basal tiveram valores de cortisol mais baixos após estimulação ($p = 0,004$; $r = -0,43$).

Conclusão: A realização desta prova foi útil para distinguir os doentes com HCSR-NC e PPI, pois nenhum valor de 17-OHP basal permitia fazer o diagnóstico diferencial definitivo. Em alguns doentes com HCSR-NC a prova revelou secreção inapropriada de cortisol em stress, contribuindo para a decisão terapêutica.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Usefulness of ACTH stimulation test in the differential diagnosis of precocious pubarche

A B S T R A C T

Introduction: In patients with precocious pubarche (PP), the gold standard for the differential diagnosis between idiopathic PP (IPP) and nonclassical congenital adrenal hyperplasia (NCAH) is the ACTH stimulation test (ST); this test also estimates the adrenal cortisol reserve in NCAH patients.

Objectives: To compare the clinical characteristics and baseline hormonal profile of patients with PP; to determine the importance of ST in the differential diagnosis between IPP and NCAH and in the evaluation of the adrenal production of cortisol.

Methods: Cross-sectional study of patients with PP who underwent ST.

Keywords:

Nonclassical congenital adrenal hyperplasia

Premature pubarche

Tetracosactide

ACTH stimulation test

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: mjoanasantos@hotmail.com (M.J. Santos).

Results: 43 patients were included; median age at diagnosis was 7.5 years [range: 3.5–9.4], 37 (86.0%) were female. After ST, 37 (86.0%) were classified as IPP and 6 (14.0%) as NCCAH. No significant differences could be found in the clinical characteristics and baseline determination of ACTH, cortisol and adrenal androgens between the groups. Both basal and stimulated 17-OHP levels were significantly higher ($p=0.001$ and $p<0.001$, respectively) in NCCAH patients (basal: 4.62 ± 3.70 ng/ml [0.80–10.50]; stimulated: 35.41 ± 24.87 ng/ml [12.0–80.2]) than IPP patients (basal: 1.04 ± 0.77 ng/ml [0.22–3.80]; stimulated: 4.18 ± 1.71 ng/ml [1.0–8.96]). Nevertheless, the proposed basal cut-off level (<2.0 ng/ml) for the distinction between the groups, did not allow for this in 2 NCCAH patients that were only diagnosed after ST. Two NCCAH patients (33.3%) had stimulated cortisol levels <18 µg/dl, showing the need for glucocorticoid stress therapy. NCCAH patients with higher initial 17-OHP value had lower cortisol after stimulation ($p=0.004$; $r=-0.43$).

Conclusion: The ST was useful to distinguish between patients with NCCAH and IPP, for no basal 17-OHP level could allow for a definitive differential diagnosis in the individual patient. In some NCCAH cases, it also showed inappropriate cortisol secretion under stress, contributing to the therapeutic decision.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A hiperplasia congénita da suprarrenal (HCSR) é uma doença de transmissão autossómica recessiva que resulta, em mais de 95% dos casos, de uma mutação no gene CYP21A2, que codifica a enzima 21-hidroxilase (CYP21)^{1,2}. Esta enzima é responsável pela conversão de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em 11-desoxicortisol, sendo este depois convertido em cortisol pela 11-beta-hidroxilase^{1,3}. Existem várias formas clínicas de HCSR por défice de 21-hidroxilase, com gravidade diferente, dependendo da atividade enzimática existente⁴. Na HCSR forma não clássica (HCSR-NC), descrita pela primeira vez em 1979, estima-se que a atividade enzimática da 21-hidroxilase seja de cerca de 20–50%^{5,6}. Apesar de reduzida, é suficiente para manter produção normal de glucocorticoides e mineralocorticoides, à custa da produção excessiva de androgénios⁴. A sua prevalência estimada nos caucasianos não judeus é de 0,1–0,2% (incidência 1:1.000), mas poderá ser mais elevada em determinadas populações, como os povos do Mediterrâneo, Médio Oriente, judeus da Europa de Leste e indianos^{3,4,6–8}. Manifesta-se após a infância por sinais de hiperandrogenismo, sem insuficiência adrenal, pelo que o seu diagnóstico não é tão evidente como na forma clássica^{2,6}. Pensa-se que esteja subdiagnosticada nos indivíduos com hiperandrogenismo⁵. Por outro lado, muitos doentes são assintomáticos e têm normal crescimento, puberdade e fertilidade, sendo apenas detetados através de familiares afetados^{3,6}. Nas crianças, a HCSR-NC é a causa mais frequente de hiperandrogenismo e a pubarca precoce (PP) é a sua forma de apresentação mais frequente, nomeadamente antes dos 10 anos^{3,5,6,9}. No entanto, em crianças com PP, a estimativa da prevalência de HCSR-NC é muito discrepante entre os estudos, variando entre 4 e até 30% em populações de alto risco (mediana 8%)^{3–6,10}. A HCSR-NC também pode cursar com clitoromegalia, alopecia, acne de difícil tratamento, hirsutismo e oligoamenorreia^{2,4,9}.

Diagnóstico diferencial de pubarca precoce: pubarca precoce idiopática e hiperplasia congénita da suprarrenal forma não clássica

De acordo com a maioria dos estudos publicados, nenhuma característica clínica parece prever a existência de HCSR-NC nos doentes com PP, sendo o diagnóstico definitivo feito laboratorialmente¹⁰.

Os doentes com HCSR-NC apresentam aumento do valor basal de 17-OHP⁸. No entanto, devido ao ritmo circadiano de síntese de hormonas do córtex da SR, as determinações aleatórias de 17-OHP podem estar dentro dos parâmetros normais na HCSR-NC e o diagnóstico passar despercebido, a menos que o doseamento seja feito de manhã cedo, preferencialmente entre as 7h30–8h00 da

manhã^{3,6,7}. A prova de Synacthen (tetracosactido), que consiste na administração endovenosa de 250 µg de um análogo sintético dos primeiros 24 aminoácidos do segmento N-terminal da adrenocorticotrofina (ACTH), é o *gold-standard* para confirmar a existência de défice de 21-hidroxilase^{2,3,5,7}. É o método mais específico para detetar os casos mais ligeiros de doença e é seguro, custo-efetivo e rápido⁹. Nos doentes com HCSR-NC existirá uma resposta de 17-OHP exagerada 60 minutos após a estimulação com ACTH (17-OHP após estimulação entre 10–100 ng/ml)². Existe grande variabilidade nas indicações para a realização de prova de Synacthen nos indivíduos com PP. Muitos autores defendem que a prova de Synacthen deve ser feita em todas as crianças com PP, garantindo uma sensibilidade de 100% no diagnóstico da HCSR-NC¹⁰. No entanto, esta estratégia leva à realização de provas de Synacthen desnecessárias em mais de 80% dos doentes com PP. Outros autores defendem que essa abordagem não é exequível e que se deve optar pela realização da prova apenas nos doentes com valor basal de 17-OHP mais elevado, valor basal elevado de androstenediona ou com razão dehidroepiandrosterona (DHEA)/androstenediona >1 ^{6,7,10}. Foram propostos diferentes *cut-offs* para o valor da 17-OHP basal a utilizar, situando-se na maioria dos estudos entre 1,5–3,0 ng/dl^{6–9,11,12}. No entanto, o valor preditivo destes limiares não está validado em crianças com PP¹⁰.

Importância do diagnóstico diferencial na pubarca precoce

Necessidade de tratamento com glucocorticoides em stress

A prova de Synacthen é também útil para avaliar a reserva adrenal de glucocorticoide^{6,8}. Apesar de haver autores que defendem que a síntese de cortisol em situações de stress não está afetada de forma clinicamente relevante na HCSR-NC e que não há registo de mortes por insuficiência adrenal³, alguns estudos mostraram que, na HCSR-NC, pelo menos 30% dos doentes adultos têm uma resposta diminuída do cortisol à ACTH e podem estar em risco de insuficiência adrenal induzida pelo stress de doença aguda ou cirurgia⁸. Deste modo, a pesquisa da reserva de corticoide adrenal está indicada por rotina nos doentes com HCSR-NC⁸. Os doentes com HCSR-NC têm indicação para tratamento com hidrocortisona em situações de stress se a sua função adrenal for subótima na prova de Synacthen (cortisol após estimulação <18 –20 µg/dl) ou estiver iatrogenicamente suprimida^{6,7,13}.

Aconselhamento genético

O diagnóstico da HCSR-NC assume também importância relativamente ao aconselhamento genético, uma vez que muitos doentes com HCSR-NC são heterozigotos compostos de 2 ou mais alelos mutados. Apesar do seu fenótipo traduzir a mutação menos grave,

Tabela 1
Características clínicas dos doentes

	Global	PP	HCSR-NC	P
<i>Idade (anos)*</i>	7,53 (1,98) (3-9)	7,4 (2,0) (3-9)	8,6 (1,6) (4,6,7,7-9)	0,008
<i>Sexo</i>				
Feminino (%)	37 (86,0)	32 (86,5)	5 (83,3)	NS
Masculino (%)	6 (14,0)	5 (13,5)	1 (16,7)	
<i>Idade pubarca (anos)*</i>	5,8 (2,3) (2,5-9)	5,8 (1,9) (2,5-9)	6,0 (4,0) (3,0-8,0)	NS
<i>Peso (SD)*</i>	1,0 (1,7) (–1,5; 3,3)	1,1 (1,6) (–0,5; 3,3)	0,01 (3,0) (–1,5; 2,1)	NS
<i>Altura (SD)*</i>	1,4 (1,7) (–1,7; 3,5)	1,5 (1,6) (–0,6; 3,0)	0,4 (3,1) (–1,7; 3,5)	NS
<i>IMC (SD)*</i>	0,8 (1,7) (–1,0; 3,0)	0,9 (1,6) (–0,7; 3,0)	0,3 (1,8) (–1,0; 1,9)	NS
<i>Pelo púbico inicial</i>				
PP2 (%)	39 (90,7)	33 (89,2)	6 (100)	NS
PP3 (%)	4 (9,3)	4 (10,8)	0 (0)	
<i>Pelo axilar inicial</i>				
PA1 (%)	27 (62,8)	23 (62,2)	4 (66,7)	NS
PA2 (%)	15 (34,9)	13 (35,1)	2 (33,3)	
PA3 (%)	1 (2,3)	1 (2,7)	0 (0)	
<i>Acne (%)</i>	4 (9,3)	3 (8,1)	1 (16,7)	NS
<i>Clitoromegalia (%)</i>	1 (2,3)	0 (0)	1 (16,7)	0,01
<i>Hirsutismo (%)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
<i>IO-IC* (anos)</i>	1,1 (1,4) (–2,8-4,8)	1,1 (1,4) (–2,8; 4,8)	1,1 (1,9) (–0,58; 1,6)	NS

* Mediana (amplitude interquartis) (mínimo-máximo); NS: não significativo.

2/3 dos doentes com HCSR-NC são portadores de mutações que podem condicionar a forma clássica da doença^{13,14}. Estima-se que o risco de um doente com HCSR-NC ter um filho com HCSR forma clássica é de cerca de 1:240^{6,13}; um estudo francês estimou que esse risco será de 2,5% e que o risco de ter um filho com forma não clássica é de 15%¹, provavelmente devido a consanguinidade em determinadas populações⁶.

Os objetivos deste trabalho são: 1) determinar se é possível distinguir os doentes com pubaca precoce idiopática (PPI) e HCSR-NC com base em características clínicas e perfil hormonal basal; 2) determinar se existe algum valor basal de 17-OHP que permita o diagnóstico, evitando a realização de provas de Synacthen desnecessárias; 3) avaliar a importância da realização da prova de Synacthen na avaliação da reserva adrenal e necessidade de tratamento de stress com glucocorticoide nos doentes com HCSR-NC.

Material e métodos

Estudo transversal, em que foram analisados os processos clínicos de doentes enviados à consulta de endocrinologia pediátrica entre novembro de 1998 e março de 2013 por PP (definida como aparecimento de pilosidade púbica antes dos 8 anos no sexo feminino e dos 9 anos no sexo masculino) após os 2 anos de vida, tendo realizado prova de Synacthen com diagnóstico final de HCSR forma não clássica ou pubarca/adrenarca precoce idiopática. Foram excluídos os doentes com PP associada a outras etiologias, os doentes com evidência de puberdade precoce (existência de botão mamário ou volume testicular >4 ml) e os doentes que estivessem medicados com qualquer terapêutica que interferisse com os resultados da prova.

Obtiveram-se dados relativos às seguintes variáveis: apresentação clínica (sexo; idade da pubarca; presença de outros sintomas/sinais sugestivos de virilização – acne, clitoromegalia [raparigas], hirsutismo [raparigas]); dados relativos à primeira consulta (idade, peso [desvio padrão – SD], altura [SD], índice de massa corporal [IMC] [SD], estágio Tanner [pelo axilar e pelo púbico], diferença entre idade óssea [IO] e idade cronológica [IC] [IO-IC] em anos); perfil hormonal basal (ACTH [pg/ml], cortisol [μg/dl], Δ4-androstenediona [ng/ml], 11-desoxicortisol [ng/ml], sulfato de dehidroepiandrosterona [DHEAS] [μg/dl], 17-OHP [ng/ml], testosterona total [ng/dl]); determinações laboratoriais

após estimulação na prova de Synacthen (aos 60 minutos) (17-OHP [ng/ml] e cortisol [μg/dl]).

Os doentes foram classificados como tendo HCSR-NC ou PPI de acordo com um valor de 17-OHP após estimulação ≥ 10 ng/ml ou < 10 ng/ml, respetivamente.

Na análise e tratamento estatístico dos dados utilizaram-se os programas informáticos Microsoft Office Excel® e Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) versão 21.0. Na análise descritiva, para as variáveis quantitativas, foram calculadas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Para as variáveis qualitativas, apresentam-se números absolutos e percentagens. No estudo de associações entre variáveis qualitativas utilizou-se o teste de correlação de Spearman e na comparação da distribuição das variáveis quantitativas entre diferentes categorias de uma variável qualitativa usou-se o teste Mann-Whitney. Foi considerado um nível de significância de 0,05.

Resultados

Caracterização da amostra

No período analisado, foram observados 43 doentes por PP de aparecimento após os 2 anos e que realizaram prova de Synacthen para diagnóstico diferencial. A idade mediana dos doentes na primeira consulta foi de 7,5 anos (amplitude interquartis [AIQ]: 2,0; mínimo 3,5; máximo 9,4). A maioria dos doentes (37; 86,0%) era do sexo feminino e apenas 6 (14,0%) eram do sexo masculino. Após realização da prova de Synacthen, 37 doentes (86,0%) foram classificados como tendo PPI e 6 (14,0%) como tendo HCSR-NC.

Características clínicas e perfil hormonal basal

A [tabela 1](#) mostra a distribuição das características clínicas dos doentes globalmente e por subgrupos. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com PPI e HCSR-NC quanto às características clínicas iniciais, à exceção da presença de clitoromegalia presente em apenas um doente com HCSR-NC (p=0,03) e da idade na primeira consulta (mais elevada nos doentes com HCSR-NC) (p=0,008).

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com HCSR-NC e PPI quanto aos doseamentos

Tabela 2

Doseamentos basais de ACTH, cortisol e androgénios da suprarrenal

Determinações hormonais basais (0 minutos)	Global	PP	HCSR	P
ACTH 0' (pg/ml)	14,80 (10,90) (5,90-101,00)	13,80 (11,25) (5,90-101,00)	16,25 (12,06) (9,17-37,00)	NS
Cortisol 0' (µg/dl)	8,53 (4,20) (2,76-25,60)	8,60 (4,33) (2,76-25,60)	6,45 (5,20) (4,30-10,70)	NS
DHEAS 0' (µg/dl)	93,20 (52,10) (23,40-281,40)	92,90 (51,65) (23,40-281,40)	172,00 (188,08) (30,70-246,00)	NS
Testosterona 0' (ng/dl)	11,90 (10,96) (0-108,70)	10,80 (10,46) (0-108,70)	26,56 (32,48) (8,60-42,20)	NS
11-deoxicortisol 0' (ng/ml)	1,90 (1,32) (0,77-7,20)	1,66 (1,27) (0,77-7,20)	2,61 (1,57) (1,90-4,00)	NS
Androstenediona 0' (ng/ml)	0,86 (0,66) (0-4,26)	0,82 (0,65) (0-4,26)	1,05 (1,20) (0,60-2,14)	NS
17-OHP 0' (ng/ml)	0,93 (0,93) (0,22-10,50)	0,86 (0,6) (0,22-3,80)	3,82 (6,36) (0,8-10,50)	0,001

*Mediana (amplitude interquartis) (mínimo-máximo); NS: não significativo.

basais de ACTH, cortisol e androgénios da suprarrenal. No entanto, os valores basais de DHEAS, testosterona e androstenediona foram mais elevados no grupo da HCSR-NC (tabela 2).

Valor basal de 17-hidroxiprogesterona

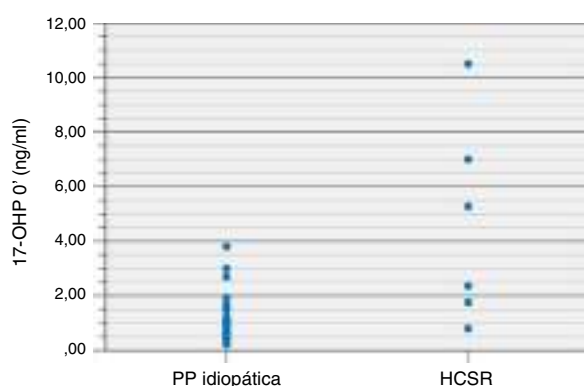
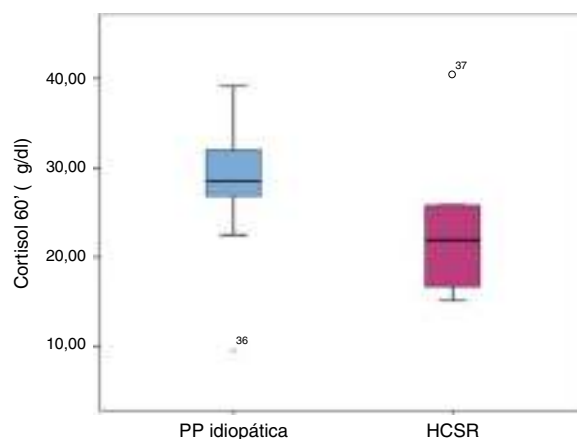
Nos doentes com PPI, o valor basal de 17-OHP variou entre 0,22-3,80 ng/ml e nos doentes com HCSR-NC entre 0,80-10,50 ng/ml. Neste subgrupo de doentes, 2 (33,3%) apresentaram valor de 17-OHP basal inferior a 2,0 ng/ml. Apesar de o valor basal de 17-OHP do grupo da HCSR-NC ter sido significativamente superior ao do grupo com PPI ($p=0,001$), não se encontrou um valor de 17-OHP que distinguísse, com certeza, os 2 grupos.

A figura 1 mostra a distribuição do valor de 17-OHP basal nos doentes com PPI e HCSR-NC (fig. 1).

Avaliação da reserva adrenal nos doentes com hiperplasia congénita da suprarrenal forma não clássica

Sessenta minutos após estimulação com ACTH verificou-se que os doentes com HCSRNC apresentaram valores de cortisol significativamente inferiores aos dos doentes com PPI (HCSR-NC: $23,66 \pm 9,21 \mu\text{g/d}$ [15,14-40,50] vs. PPI: $29,28 \pm 5,37 \mu\text{g/dl}$ [9,49-39,2]) ($p=0,028$) (fig. 2).

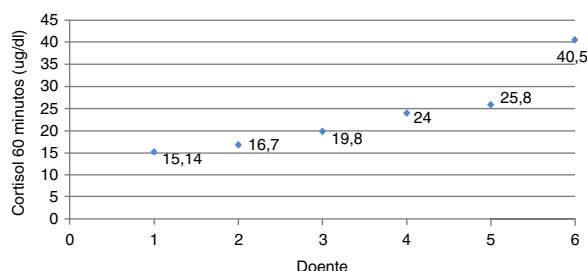
Analisando os doentes com HCSR-NC individualmente, verificou-se que 4 (66,7%) tiveram valores de cortisol aos 60 minutos superiores a $18 \mu\text{g/dl}$, mas os restantes 2 (33,3%) tiveram uma resposta subótima da secreção de cortisol em situação de stress induzido. A figura 3 mostra os valores de cortisol após estimulação dos doentes com HCSR-NC.

**Figura 1.** Valor basal de 17-OHP (ng/ml) nos doentes com PPI e HCSR-NC.**Figura 2.** Distribuição do valor de cortisol (µg/dl) após estimulação nos 2 grupos.

Se se analisar o valor basal de 17-OHP e de cortisol aos 60 minutos nos doentes com HCSR, verifica-se que os doentes com valor mais elevado de 17-OHP basal foram os que tiveram um valor mais baixo de cortisol aos 60 minutos da prova de Synacthen, traduzindo uma menor atividade enzimática (correlação de Pearson: $r = -0,431$; $p = 0,004$) (fig. 4), o que não se verificou nos doentes com PPI (correlação de Pearson: $r = 0,091$; $p = 0,591$).

Discussão

Nesta série, dos 43 doentes com PP estudados com prova de Synacthen, 6 (14%) tinham HCSR-NC. Pensamos que esta é a primeira série publicada em Portugal analisando os resultados da prova de Synacthen em crianças com PP. A maior série de doentes com PP e com prova de Synacthen foi publicada em 2009 e incluiu 238 crianças, das quais 10 (4%) tinham critérios de HCSR-NC na

**Figura 3.** Valores de cortisol após estimulação no grupo com HCSR-NC.

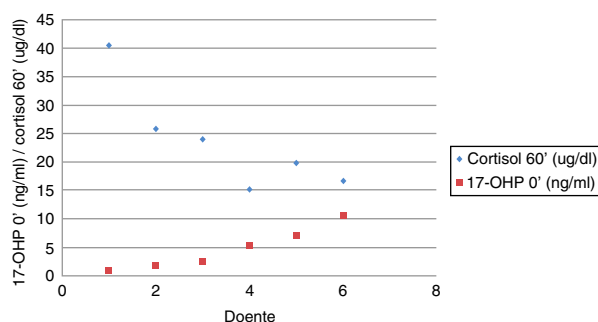


Figura 4. Correlação entre valores de 17-OHP basal e cortisol após estimulação no grupo com HCSR-NC.

prova de Synacthen¹⁰. A nossa amostra não representa todo o universo de doentes observados por PP, mas apenas os que fizeram prova de Synacthen.

Não foi possível distinguir os doentes com e sem HCSR-NC com base nas suas características clínicas iniciais, nomeadamente idade de aparecimento da pubarca, distribuição por sexos, IMC, estágio pubertário inicial relativo a pelo púbico e axilar, presença de sinais de hiperandrogenismo como acne e hirsutismo e avanço da IO. Apenas a clitoromegalia foi diferente, com um único caso nos doentes com HCSR-NC. Estes achados estão de acordo com a maioria dos estudos descritos. No referido estudo francês¹⁰ retrospectivo com 238 crianças com PP, das quais 10 (4%) tinham HCSR-NC, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos quanto a idade da pubarca, altura, peso, estágio PP e não foi encontrada associação significativa entre diagnóstico de HCSR-NC e sexo masculino, idade pubarca ≤ 6 anos, peso $> 2SD$, altura $> 2SD$ e PP > 2 na primeira consulta. Nesse estudo, apenas o IMC $> P97$ mostrou tendência para significância estatística na associação com HCSR-NC¹⁰. Torok⁹, num trabalho retrospectivo de 287 crianças com virilização peripubertal, que realizaram prova de Synacthen, não encontrou nenhuma característica clínica específica dos doentes com HCSR-NC⁹. Escobar-Morreale¹², num estudo com 270 mulheres com hiperandrogenismo, das quais 6 (2,2%) tinham HCSR-NC, também não encontrou diferenças clínicas significativas entre as mulheres com e sem HCSR-NC¹².

Apesar de estar descrito que as crianças com PP e HCSR têm, geralmente, avanço IO $> 2,0SD$ relativamente às crianças com adrenarca precoce idiopática e de terem sido descritos aumento da velocidade de crescimento (VC) e avanço da IO nas crianças com HCSR-NC, com risco de puberdade precoce central, encerramento das epífises e baixa estatura final, a evidência existente quanto ao compromisso da estatura final na HCSR-NC não é consensual^{2–4}.

Um achado inexplicado é a diferença encontrada na idade na primeira consulta pois, ao contrário do esperado, esta foi significativamente maior no grupo da HCSR-NC.

Neste trabalho, verificou-se que os doentes com HCSR-NC apresentavam valores basais de 17-OHP, androstenediona, DHEAS e testosterona mais elevados, mas apenas encontrámos significância estatística no valor de 17-OHP, provavelmente pelo número reduzido de doentes. Estes dados estão de acordo com a literatura, nomeadamente no que se refere à testosterona e androstenediona, que parecem ser os androgénios mais frequentemente elevados na HCSR, depois da 17-OHP^{3,8,10}. No já citado estudo francês¹⁰ com 238 doentes com PP, dos quais 10 (4%) tinham HCSR-NC, também foram encontrados valores basais significativamente mais elevados de 17-OHP, androstenediona, testosterona no grupo de doentes com HCSR-NC. Foi ainda determinado o valor preditivo do valor absoluto de testosterona e androstenediona no diagnóstico de HCSR-NC e concluiu-se que androstenediona basal superior a 0,95 ng/ml e testosterona basal superior a 0,15 ng/ml estavam significativamente

associadas ao diagnóstico de HCSR-NC, mas que o seu valor preditivo era inferior ao da 17-OHP basal¹⁰. Num outro estudo com 287 crianças com virilização peripubertal⁹, a DHEA basal mostrou-se significativamente mais elevada nos doentes com HCSR-NC do que nos doentes sem HCSR-NC. A testosterona foi significativamente superior nos doentes com HCSR-NC, mas também estava elevada em alguns doentes sem HCSR-NC. Dez em 21 doentes com HCSR-NC tinham testosterona normal, o que também já foi descrito noutros artigos⁹. Um terceiro trabalho¹⁵ com 24 mulheres adultas com HCSR-NC e 37 sem HCSR-NC mostrou diferenças significativas entre os 2 grupos quanto aos níveis basais e após estimulação de androgénios, nomeadamente DHEA, $\Delta 4$ -androstenediona e testosterona basal (total e livre)¹⁵. Vários outros estudos mostraram que os valores de 17-OHP estão significativamente aumentados na HCSR-NC^{5,12}.

Nestes doentes, a realização da prova de Synacthen foi importante para o diagnóstico de HCSR-NC, nomeadamente por ter havido sobreposição entre os valores basais de 17-OHP nos 2 grupos. Dois doentes com HCSR-NC apresentavam valor basal de 17-OHP < 2 ng/ml, sendo mesmo num caso inferior a 1 ng/ml.

De acordo com as guidelines da Endocrine Society de 2010¹³, na população em geral, um valor basal de 17-OHP matinal entre 2,0-100,0 ng/ml traduz provavelmente a presença de HCSR-NC e um valor inferior a 2,0 ng/ml traduz provavelmente a ausência de HCSR. No entanto, é admitido que a sensibilidade deste limiar é de cerca de 90%, podendo um valor inferior a 2 ng/ml pertencer a um doente com HCSR-NC¹³. Num estudo de Armengaud et al.¹⁰, um valor basal de 17-OHP 0' > 2 ng/ml em crianças com PP teve sensibilidade de 100 e 99% de especificidade para prever existência de HCSR-NC¹⁰. Torok et al.⁹, num estudo retrospectivo de 287 crianças com virilização peripubertal, encontraram 4 doentes com PP e HCSR-NC. Neste subgrupo, a 17-OHP basal média foi de 10,7 ng/ml, variando entre 3,5-18,3 ng/ml. Em 4 doentes com PPI, a 17-OHP basal média foi de 3,5 ng/ml e variou entre 1,9-5,7 ng/ml. Abaixo de 3,5 ng/ml, nenhum doente tinha HCSR-NC, acima de 20 ng/ml, todos os doentes tinham HCSR. Estes autores propuseram o *cut-off* de 3,5 ng/ml para diagnóstico de HCSR-NC, apesar de se ter verificado sobreposição entre doentes com e sem HCSR-NC entre 3,5-20 ng/ml. Os autores deixaram, contudo, a ressalva de que, em alguns casos, investigação adicional (como a prova de Synacthen) é necessária⁹. Num outro estudo multicêntrico internacional¹¹ com 220 doentes do sexo feminino com HCSR-NC, apenas 21 (10%) tiveram valor de 17-OHP basal < 2 ng/ml, não tendo sido encontradas diferenças na proporção de doentes entre os diferentes grupos etários. Este estudo incluiu 25 crianças com HCSR-NC, nas quais a 17-OHP basal mediana foi de 18,8 ng/ml, mas variou entre 0,2-108,3 ng/ml, sendo que 2 das 25 crianças (8,0%) tinham valor inferior a 2,0 ng/ml. Este estudo incluiu também adolescentes do sexo feminino, nas quais a 17-OHP basal mediana foi de 30,3 ng/ml, tendo variado entre 3,3-445,7 ng/ml. Nas adolescentes o valor encontrado foi mais elevado, assim como os níveis dos restantes androgénios, provavelmente devido à puberdade¹¹. Na população pediátrica há outros autores que defendem um nível basal de 17-OHP basal superior a 0,82 ng/ml como fortemente sugestivo do diagnóstico de HCSR-NC². Ghizzoni et al.¹⁶ realizaram um estudo italiano que incluiu 152 crianças com PP, das quais 55 tinham HCSR-NC. Quatro crianças (7,3%) com PP e HCSR-NC apresentaram valor de 17-OHP basal $< 2,0$ ng/ml. Nesta população de crianças com PP o valor de 2,0 ng/ml teve uma sensibilidade de 92,7% e especificidade de 82,1% para detetar HCSR-NC em doentes com PP. O *cut-off* de 17-OHP basal mais sensível e específico para diagnosticar HCSR-NC foi 2,82 ng/ml. O *cut-off* de 0,89 ng/ml conseguiu identificar 100% das crianças com HCSR-NC, mas com perda significativa de especificidade¹⁶. Estes autores defendem que o valor

basal de 17-OHP não é útil no diagnóstico de HCSR-NC em crianças com PP e que a exclusão deste diagnóstico só é feita através da realização da prova de Synacthen¹⁶. Conclui-se, portanto, que não há consenso quanto ao limiar de 17-OHP basal a usar em doentes em idade pediátrica e se a prova de Synacthen deve ou não ser realizada em todos os doentes com suspeita de PP. A Endocrine Society defende que deve ser feito um perfil hormonal completo com prova de Synacthen para diagnóstico em casos *borderline*¹³.

Por fim, a avaliação da reserva adrenal de cortisol aos 60 minutos revelou secreção significativamente menor nos doentes com HCSR-NC, tendo 2 destes doentes (1/3) resposta de cortisol subótima após estimulação. No estudo de Torok et al.⁹ a secreção de cortisol aos 60 minutos foi significativamente inferior nos doentes com HCSR-NC (média 12,8 µg/dl [6–22]) relativamente aos doentes sem HCSR-NC (média 20,5 µg/dl [6–73]) ($p < 0,0001$). Dois terços dos doentes com HCSR-NC tiveram valores > 12 µg/dl e 3 doentes entre 6–9,6 µg/dl, o que demonstra que doentes com HCSR-NC podem não ter secreção apropriada de cortisol em situações de stress.⁹ Também Ghizzoni et al.¹⁶ demonstram uma secreção de cortisol significativamente inferior nos doentes com HCSR-NC comparativamente a doentes heterozigóticos ou com PPI. Neste estudo o valor médio de cortisol após estimulação nos doentes com HCSR-NC foi de $22,03 \pm 7,63$ µg/dl e 28% dos doentes com HCSR-NC tiveram valores de cortisol após estimulação $< 18,12$ µg/dl¹⁶. Estes autores defendem que nos doentes com HCSR-NC e resposta subótima de secreção de cortisol após estimulação deve ser considerado o tratamento com glucocorticoides em situações de stress¹⁶.

Verma et al.¹⁷, num estudo com 8 doentes com HCSR-NC que fizeram prova de Synacthen, encontraram 5 doentes com resposta subótima após estimulação (cortisol aos 60 minutos $< 18-20$ µg/dl). Destes 8 doentes, 2 tinham tido PP e em ambos a resposta de cortisol aos 60 minutos foi subótima. A maioria dos doentes com HCSR-NC deste estudo mostrou diminuição ligeira na secreção de cortisol, corroborando a possibilidade de alguns doentes com HCSR-NC não terem resposta normal de cortisol ao exercício ou outros fatores de stress. Estes autores ressaltam que o défice de cortisol ligeiro poderá ou não ser clinicamente relevante, mas que alguns estudos recentes apontam para que estes distúrbios hormonais ligeiros possam ter implicações clínicas subtis¹⁷.

Huerta et al.¹⁵, num estudo de 24 doentes com HCSR-NC e doentes sem HCSR-NC (mulheres saudáveis, sem hirsutismo), não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos quanto à secreção basal e estimulada de cortisol, mas a secreção mediana de cortisol estimulada foi menor nas doentes com HCSR-NC. Esta ausência de diferenças significativas poder-se-á dever ao facto de os doentes ainda terem atividade da enzima 21-hidroxilase, mas admite que é pouco provável que esta justificação seja a única para a secreção normal de cortisol nestes doentes¹⁵. Num outro estudo¹² com mulheres com hiperandrogenismo que incluiu 6 com HCSR-NC, o cortisol basal e após estimulação não foi significativamente diferente entre as doentes com HCSR-NC e o grupo controlo¹².

Conclusão

A PP é um motivo frequente de consulta na endocrinologia pediátrica. O diagnóstico precoce e definitivo de HCSR-NC através da realização da prova de Synacthen permite identificar as crianças em que a PP é o primeiro sinal de um processo patológico de virilização e programar um seguimento mais intensivo, na tentativa de antecipar o aparecimento das consequências da HCSR-NC no desenvolvimento pubertário e crescimento. Nas crianças com PPI, a realização da prova de Synacthen permite tranquilizar o

clínico e os pais e programar um seguimento menos intensivo, uma vez que não são esperadas consequências clínicas importantes. Este trabalho contribui, assim, para reafirmar que a prova de Synacthen é o método de diagnóstico diferencial preferencial, pois o valor basal de 17-OHP basal não permite, por vezes, essa distinção clara. Demonstra-se, ainda, a importância da prova na determinação da reserva adrenal e a sua utilidade na estratificação dos doentes e antecipação das suas necessidades de tratamento em situações de stress.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com os da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsinki.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Merke DP. Treatment of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in infants and children. Uptodate. [acedido 17 Set 2013]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-classic-congenital-adrenal-hyperplasia-due-to-21-hydroxylase-deficiency-in-infants-and-children>
2. Nieman LK. Diagnosis and treatment of non classic (late-onset) congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Uptodate. [acedido 17 Set 2013]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-treatment-of-nonclassic-late-onset-congenital-adrenal-hyperplasia-due-to-21-hydroxylase-deficiency>
3. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev. 2000;21(3):245–91.
4. Nieman LK. Genetics and clinical presentation of nonclassic (late-onset) congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Uptodate. [acedido 17 Set 2013]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/genetics-and-clinical-presentation-of-nonclassic-late-onset-congenital-adrenal-hyperplasia-due-to-21-hydroxylase-deficiency>
5. New MI. Extensive clinical experience: Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(11):4205–14.
6. Trapp CM, Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH): An update. Steroids. 2012;77(4):342–6.
7. Witchel SF. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. Steroids. 2013;78:747–50.
8. Stewart PM, Krone NP. The Adrenal Cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 479–544.
9. Torok D, Halasz Z, Garami M, Homoki J, Fekete G, Solyom J. Limited value of serum steroid measurements in identification of mild form of 21-hydroxylase deficiency. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2003;111:27–32.
10. Armengaud J, Charkaluk M, Trivin C, Tardy V, Bréart G, Brauner R, et al. Precocious pubarche: Distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(8):2835–40.
11. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruszzetti F, Ibanez L, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: A multicenter study. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(6):1468–74.
12. Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A Prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(2):527–33.
13. Speiser PW, Azzi R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(9):4133–60.

14. Merke DP, Poppas DP. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(4):341–52.
15. Huerta R, Dewailly D, Decanter C, Knochenhauer ES, Boots LR, Azziz R. Adrenocortical hyperresponsivity to adrenocorticotrophic hormone: A mechanism favouring the normal production of cortisol in 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril.* 2000;74(2):329–34.
16. Ghizzoni L, Cappa M, Vottero A, Ubertini G, Carta D, Iorgi ND, et al. Relationship of CYP21A2 genotype and sérum 17-hydroxyprogesterone and cortisol levels in a large cohort of Italian children with premature pubarche. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:307–14.
17. Verma S, Green-Golan L, VanRyzin C, Drinkard B, Mehta SP, Weise M, et al. Adrenomedullary function in patients with nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Horm Metab Res.* 2010;42(8):607–12.