

Triagem neonatal da hiperplasia adrenal congênita no SUS

Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in the Brazilian Unified Health System

Cristiane Kopacek¹

RESUMO

A triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita (HAC) no Rio Grande do Sul foi implantada em maio de 2014 na fase IV do Programa Nacional de Triagem Neonatal, trouxe consigo muitos desafios e a exigência de um fluxo de triagem e diagnóstico bem estruturados. O diagnóstico precoce é crucial para prevenir o óbito de lactentes por insuficiência adrenal. Os programas de triagem para HAC visam, principalmente, ao diagnóstico precoce da forma perdedora de sal, mais grave e potencialmente letal. Dosa-se, em papel-filtro, a 17OH progesterona (17OHP). Elevações podem ocorrer em recém-nascidos sem HAC (falso-positivos), devido a situações de estresse perinatal e por prematuridade. Uma das estratégias para minimizar o número de falso-positivos é o uso de pontos de corte estratificados pelo peso ao nascer. Diagnosticada a HAC forma clássica, institui-se a terapia glicocorticoide para as formas virilizante simples e acrescenta-se mineralocorticoide para as formas perdedoras de sal. A triagem neonatal é um importante programa de saúde populacional e visa ao diagnóstico precoce de patologias com potencial risco à vida e à saúde da criança. Ampliar o acesso ao seu conhecimento e sobre a HAC, com o reconhecimento dos desfechos e tratamentos adequados, é essencial para minimizar as possíveis complicações nesta população de maior vulnerabilidade.

Descritores: Triagem neonatal, hiperplasia adrenal congênita, 17OH progesterona.

ABSTRACT

Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in the southern Brazilian state of Rio Grande do Sul was implemented in May 2014 during phase IV of the National Neonatal Screening Program. The initiative brought along many challenges and the need for a well structured flow of screening and diagnosis. Early diagnosis is crucial to prevent the death of infants due to adrenal insufficiency. The primary goal of CAH screening programs is early diagnosis of the salt-wasting form, which is more severe and potentially fatal. Diagnosis is based on 17OH progesterone (17OHP) measurement on filter paper. High 17OHP levels may be present in newborns without CAH (false positive cases) due to perinatal stress and prematurity. One of the strategies to minimize the number of false positives is the use of cutoffs stratified by birth weight. Once the classical form of CAH is diagnosed, glucocorticoid therapy is initiated for simple virilizing forms, and mineralocorticoid is added to treat salt-wasting forms. Neonatal screening is an important population health program, aimed at the early diagnosis of diseases that pose potential risks to the life and health of children. Expanding access to the program and knowledge of CAH, with the recognition of appropriate outcomes and therapies, is essential to minimize possible complications in this more vulnerable population.

Keywords: Neonatal screening, congenital adrenal hyperplasia, 17OH progesterone.

1. Mestre em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Endocrinologista Pediátrica do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Porto Alegre, RS.

Como citar este artigo: Kopacek C. Triagem neonatal da hiperplasia adrenal congênita no SUS. Bol Cient Pediatr. 2015;04(3):59-64.

Hiperplasia adrenal congênita

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é patologia decorrente de defeitos da via enzimática de síntese de cortisol, aldosterona e hormônios androgênicos a partir do colesterol (Figura 1). Está associada a uma significativa morbidade e mortalidade em crianças e adultos afetados¹. Tem herança autossômica recessiva e o defeito é decorrente, em cerca de 90%, de mutações no gene CYP21A2². As mutações nesse gene podem levar à deficiência na produção da enzima 21-hidroxilase. Esse defeito provoca um bloqueio em uma rota metabólica envolvida na síntese do cortisol (glicocorticoide) e aldosterona (mineralocorticoide), levando ao acúmulo de metabólitos precursores, dentre os

quais está a 17-hidroxiprogesterona (17OHP), principal marcador da doença. Em consequência, a hipófise passa a produzir grandes quantidades de ACTH, estimulando exageradamente a glândula adrenal a produzir precursores esteroides com ação virilizante³.

Existem quatro formas clínicas reconhecidas da HAC, as clássicas perdedora de sal e virilizante simples, e forma não-clássica de aparecimento tardio, além da críptica. O principal objetivo da triagem da HAC é identificar o recém-nascido com risco de ser afetado pelas formas clássicas graves perdedora de sal ou virilizante simples⁴. Contudo, casos com níveis de 17OHP neonatal persistentemente elevados e sem clínica franca são suspeitos

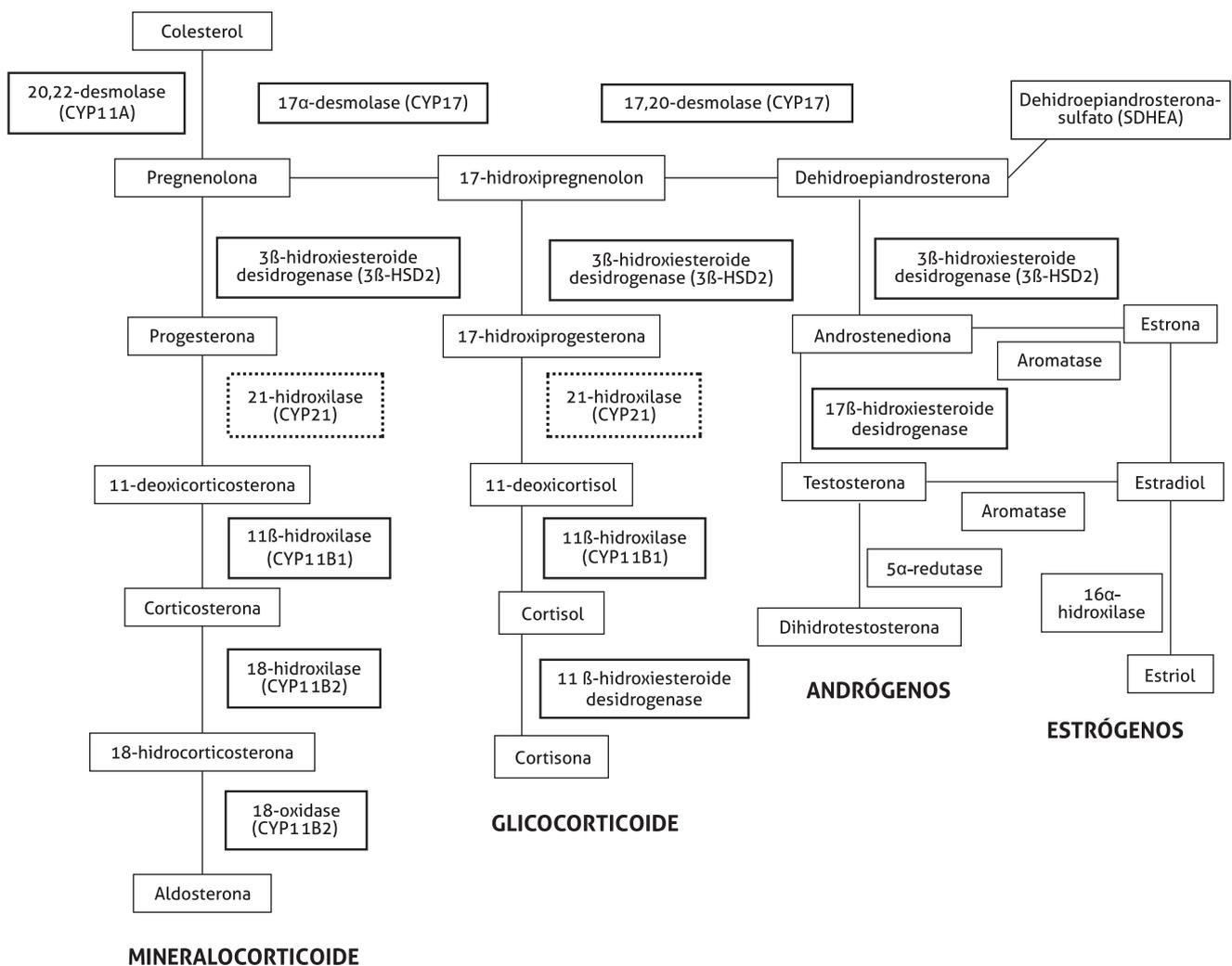


Figura 1 - Esteroidogênese da glândula adrenal (modificado de Turcu & Auchus, 2015¹⁰)

da forma não clássica e podem ser diagnosticados no período neonatal e em lactentes, identificados nos estudos de biologia molecular.

A incidência geral para HAC descrita na literatura é de 1/15-16.000 nascidos vivos⁵. No Brasil, a incidência encontrada em Minas Gerais foi de 1/20.000 nascidos vivos no período de 2007 a 2008⁶. Em Goiás, a incidência foi de 1/10.000⁷. A prevalência da forma não clássica é estimada em 1/1000 indivíduos⁸. Em 2/3 dos casos, ocorre a forma clássica da doença, com desequilíbrio hidro-eletrolítico (perda de sal) que acomete, tanto meninos, quanto meninas, e cujos sintomas iniciam nas duas primeiras semanas de vida, levando a graves consequências clínicas e ao óbito se não tratada a tempo, justificando, portanto, o diagnóstico precoce⁵. Em meninas, a exposição intraútero de excesso de andrógeno pode determinar virilização em graus variados e ambiguidade genital⁹.

Triagem para hiperplasia adrenal congênita

O diagnóstico precoce é crucial para prevenir o óbito de lactentes por insuficiência adrenal. Os programas de triagem para HAC visam, principalmente, ao diagnóstico precoce da forma perdedora de sal, mais grave e potencialmente letal.

A triagem neonatal para HAC foi inicialmente realizada no Alaska no final da década de 1970, com uma alta frequência de casos, 1/490 nascidos vivos¹¹. Desde

então, outros países passaram a implantar a triagem para HAC¹². No Brasil, estados como Goiás e Santa Catarina acumulam experiências de mais de 10 anos^{13,14}. Dados disponíveis da incidência no Brasil variam de aproximadamente 1:10.000 a próximo de 1:20.000¹³⁻¹⁵.

Dosa-se, em papel-filtro, o metabólito 17OHP por imunofluorescência. O que se observa, contudo, é que elevações desse metabólito podem ocorrer em recém-nascidos sem HAC (falso-positivos), devido a situações de estresse que acometem as mães e os recém-nascidos no período perinatal. Os bebês prematuros sem HAC também podem apresentar elevados níveis de 17OHP decorrentes de maiores concentrações de esteroides conjugados e relativa imaturidade renal com função excretora insuficiente. Um teste negativo, por sua vez, não exclui a possibilidade do bebê ter a deficiência da enzima 21-hidroxilase e o diagnóstico molecular pode ser útil¹⁶. Falsos negativos também podem ocorrer pelo uso materno de corticoide no final da gestação¹⁷. O Ministério da Saúde sugere, através de seu grupo de assessoramento técnico, que uma das estratégias para minimizar o número de falso-positivos seja uso de pontos de corte extratificados pelo peso ao nascer (Tabela 1 e Figura 2)^{18,19}. Uma vez diagnosticada a HAC forma clássica pela triagem neonatal, institui-se a terapia glicocorticoide para as formas virilizante simples e acrescenta-se mineralocorticoide para as formas perdedoras de sal.

Tabela 1 - Níveis de 17OHP (ng/mL) ajustados para peso

Faixa de peso ao nascer	>P99 corte para 2ª amostra	2X >P99 corte para consulta
< 1.500 g	110	220
1.501-2.000 g	43	86
2.001-2.500 g	28	56
> 2.501 g	15	30

Fonte: Hayashi et al., 2011¹⁸.

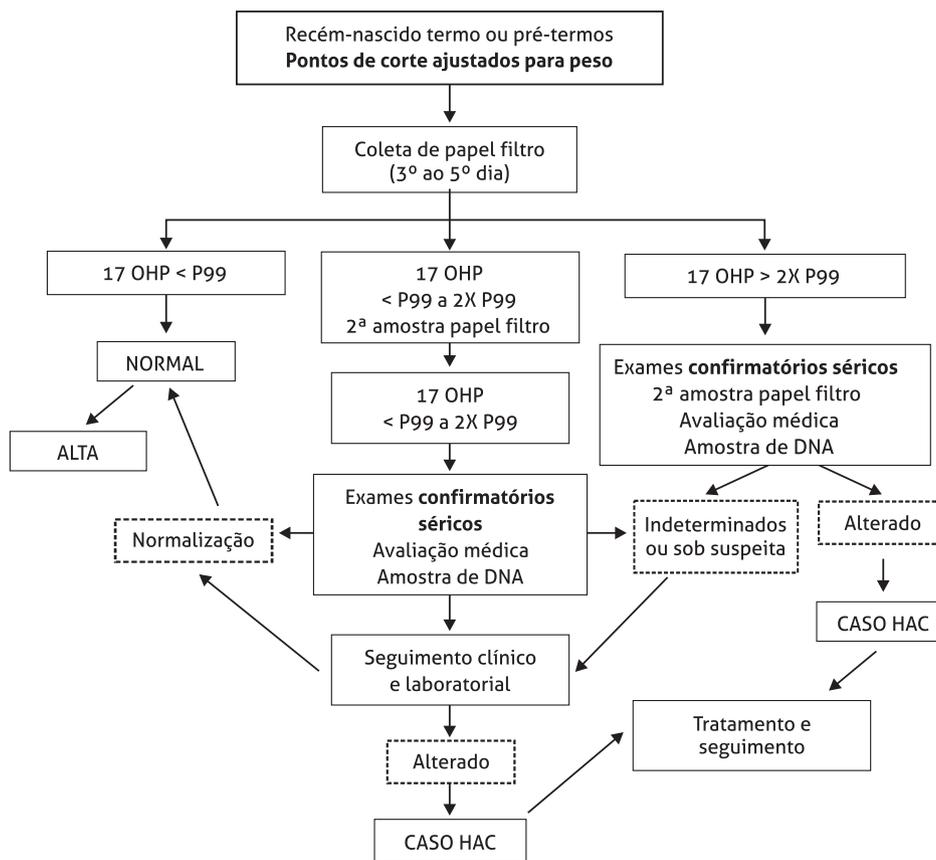


Figura 2 - Fluxo de avaliação e seguimento da triagem neonatal da HAC no RS. Adaptado de Araújo JPB & Goldbeck AS¹⁹.

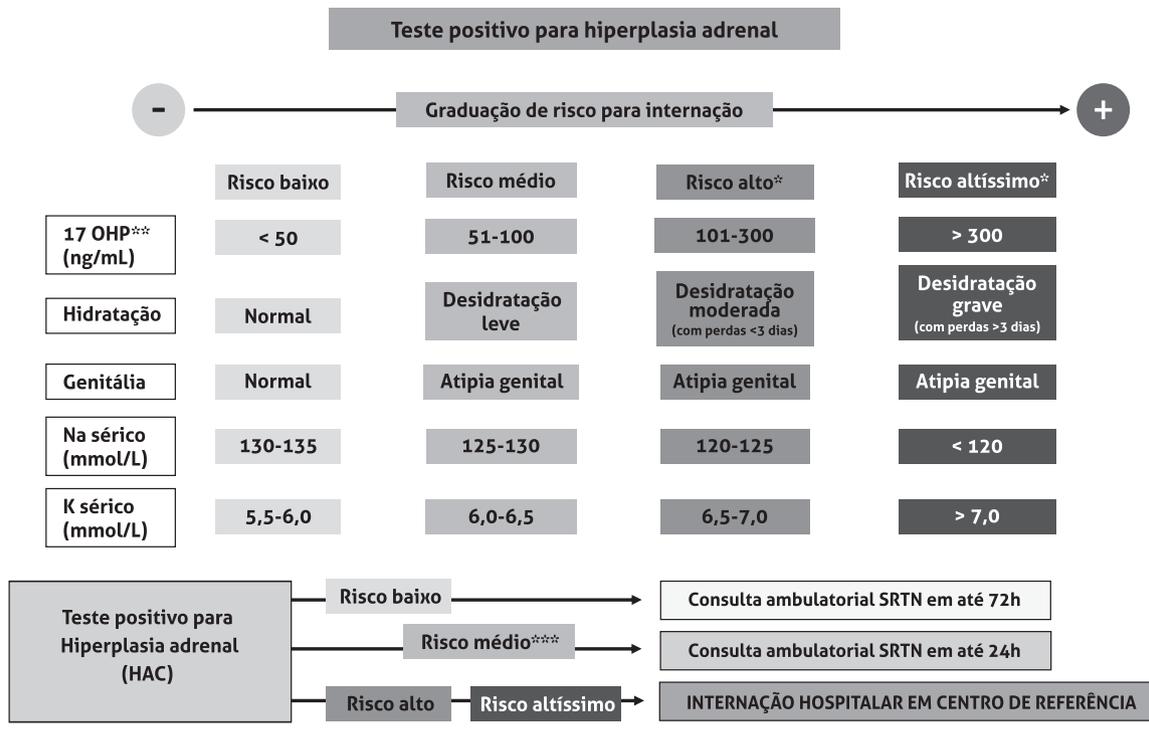
Em linhas gerais, para estimar a gravidade e prioridade de atendimento de pacientes suspeitos de HAC pela triagem neonatal, propõe-se o fluxo de encaminhamento prioritário de HAC, conforme descrito na Figura 3.

Tem sido sugerido que análises moleculares do gene CYP21A2 podem melhorar a especificidade da triagem neonatal, ajudando também no manejo clínico da doença¹⁶.

Histórico da implantação da TN para HAC no RS

O início da triagem neonatal (TN) no SUS para HAC em nosso estado ocorreu em maio de 2014, seguindo as recomendações e o fluxo do PNTN e do Ministério

da Saúde. A cobertura dos exames no SUS em nosso meio é cerca de 75%. A fase IV do PNTN trouxe um conceito novo, o da urgência no diagnóstico dos casos confirmados. Após avaliação dos dados do primeiro ano de triagem para HAC, a mediana da idade da coleta nos casos diagnosticados foi de 8 dias (4.25-15.75). Dos 8 casos diagnosticados de maio de 2014 a abril de 2015, 6 casos apresentaram a forma perdedora de sal (incluindo 1 caso de óbito por coleta tardia do TP aos 38 dias de vida). A incidência encontrada em nosso meio no primeiro ano foi de 1:13.551 casos. Com a estratégia do uso de pontos de corte estratificados pelo peso de nascimento¹⁸, o índice total de resultados positivos em nosso meio foi de 0,5% da amostra avaliada (“n” total de 514 bebês),



* Apenas 1 critério dos quadros risco alto/altíssimo deve ser suficiente para indicação de internação hospitalar.
 ** Valores para coletas > 72h de vida; sem história de uso materno de glicocorticoide.
 *** Contato da Equipe Médica SRTN com equipe Unidade Básica sobre vigilância do estado de saúde do bebê.

Figura 3 - Fluxo de encaminhamento prioritário de HAC

sendo mais frequente em recém-nascidos com menos de 2.000 g de peso ao nascer. Tais dados, em conjunto com uma análise dos resultados falso-positivos estão reunidos em manuscrito submetido à publicação (Kopacek C, Castro SM, Prado MJ, Silva, CMD, Beltrão LA, Spritzer PM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population-based study with 108,409 infants, submitted 2016).

Relevância

A triagem neonatal é um importante programa de saúde populacional e visa ao diagnóstico precoce de patologias com potencial risco à vida e à saúde da criança.

É importante, neste contexto, ampliar o conhecimento sobre as estratégias de triagem da HAC, acolhimento das famílias, diagnóstico e seguimento de uma patologia que envolve alta morbimortalidade, mas também está associada a um alto índice de resultados falso-positivos e geram às famílias e profissionais de saúde dúvidas e ansios sobre a saúde dos recém-nascidos. É fundamental o conhecimento e o uso dos pontos de corte estratificados por peso de nascimento e a avaliação clínica criteriosa daqueles nascidos com história de prematuridade e/ou internação em UTIs neonatais. O reconhecimento dos casos triados como positivos para HAC, a diferenciação entre falso-positivos e casos verdadeiros, seus desfechos e adequados tratamentos são essenciais para minimizar

as possíveis complicações nesta população de maior vulnerabilidade.

Referências

1. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:181-92.
2. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000;21(3):245-91.
3. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev.* 2011;32(1):81-151. Erratum in: *Endocr Rev.* 2011;32(4):579.
4. Bachega T, Billerbeck AE, Parente EB, Lemos-Marini S, Baptista MT, Mello MP, et al. Estudo multicêntrico de pacientes brasileiros com deficiência da 21-hidroxilase: correlação do genótipo com o fenótipo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48(5):697-704.
5. Pang S & Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of disorder. *Screening.* 1993;2:105-39.
6. Barra CB, Silva IN, Pezzuti IL, Januário JN. Triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(4):459-64.
7. Silveira EL, Elnecave RH, dos Santos EP, Moura V, Pinto EM, van der Linden Nader I, et al. Molecular analysis of CYP21A2 can optimize the follow-up of positive results in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet.* 2009;76:503-10.
8. Trakakis E, Basios G, Trompoukis P, Labos G, Grammatikakis I, Kassanos D. An update to 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *Gynecol Endocrinol.* 2009;3:1-9.
9. Prader A. Der Genitalbefund beim Pseudohermaphroditismus Femininus des kongenitalen Adrenogenitalen Syndromes. *Helv Paediatr Acta.* 1954;3:231-48.
10. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44:275-96.
11. Pang S, Hotchkiss J, Drash AL, Levine LS, New MI. Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45:1003-100.
12. Pang S, Murphey W, Levine LS, Spence DA, Leon A, LaFranchi S, et al. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J Clin Endocr Metab.* 1982;55:413-9.
13. Silveira EL, dos Santos EP, Bachega TA, van der Linden Nader I, Gross JL, Elnecave RH. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred: an estimate based on a public neonatal screening program in the state of Goiás. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(5):455-60.
14. Nascimento ML, Cristiano AN, Campos Td, Ohira M, Cechinel E, Simoni G, et al. Ten-year evaluation of a Neonatal Screening Program for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(7):765-71.
15. Pezzuti IL, Barra CB, Mantovani RM, Januário JN, Silva IN. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(3):400-7.
16. Silveira EL, Elnecave RH, dos Santos EP, Moura V, Pinto EM, van der Linden Nader I, et al. Molecular analysis of CYP21A2 can optimize the follow-up of positive results in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet.* 2009;76:503-10.
17. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal JM, et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res.* 2004;56(5):701-5.
18. Hayashi G, Faure C, Brondi MF, Vallejos C, Soares D, Oliveira E, et al. Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(8): 632-7.
19. Araújo JPB, Goldbeck AS. Triagem neonatal: hiperplasia adrenal congênita. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 44p. Editora MS-OS 2015/0241 ISBN 978-85-334-2262-9.

Correspondência:
Cristiane Kopacek
E-mail:criskopacek@gmail.com