

## Hiperplasia congénita da suprarrenal no período neonatal

Márcia Gonçalves, Andreia Teles, Elisabete Coelho, Margarida Pontes, Isabel Mendes, Arnaldo Rego

### Introdução

A hiperplasia congénita da supra-renal é uma doença hereditária, autossómica recessiva, causada pelo défice de diferentes enzimas ( StAR , 3-βHSD, 17α -OH, 21-OH e 11β-OH) implicadas na síntese do cortisol a nível da suprarrenal; no défice das 3 primeiras enzimas citadas está também afetada a esteroidogénese gonadal ( Fig.1 )

O défice de cortisol estimula, por retroalimentação negativa, a libertação de CHR e ACTH, que provocam uma hiperestimulação do córtex adrenal, gerando uma elevação dos esteróides precursores do defeito enzimático, que serão utilizados na produção de andrógenos.

Cerca de 95% dos casos são causados por défice da 21-OH, que será abordado neste consenso, em particular as formas clássicas, de apresentação neonatal.

A doença pode ser rastreada no período pré-natal, quando a história familiar é positiva.

No período neonatal, o diagnóstico pode ser suscitado na presença de ambiguidade sexual ou de clínica sugestiva de crise aguda perdedora de sal.

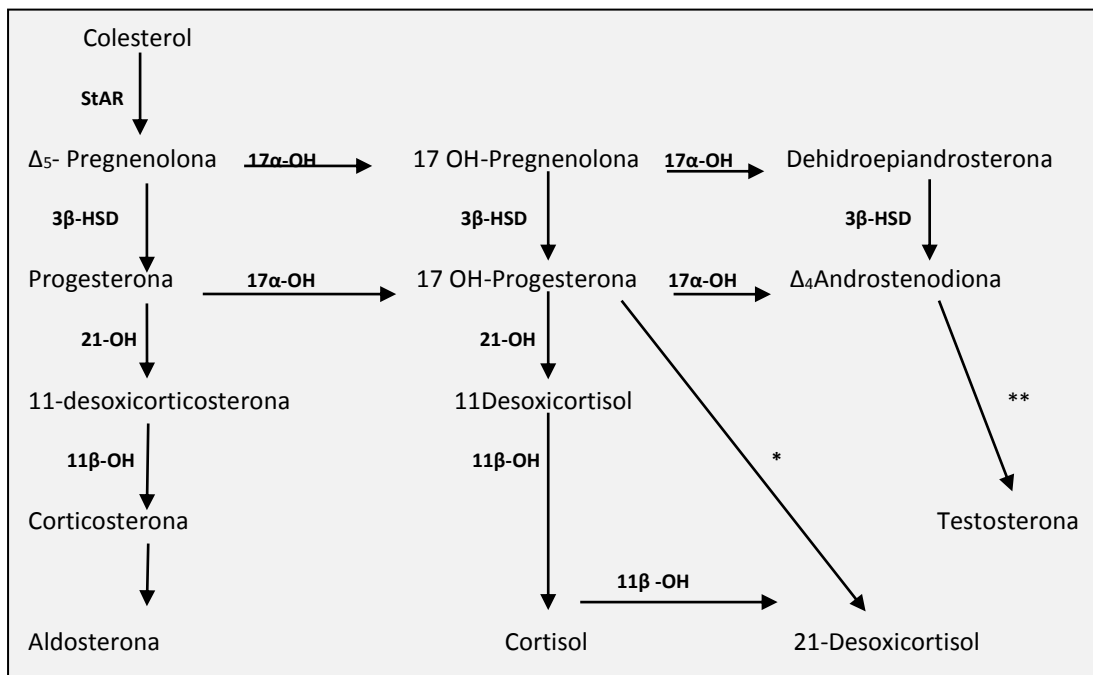


Fig 1. Esteroidogénese da suprarrenal

(\* via anexa escassa que se torna mais ativa pelo aumento marcado do substrato 17-OHP e atividade normal da 11β OH)

(\*\* conversão periférica noutros tecidos que não na suprarrenal)

## Défice de 21- hidroxilase

Caracteriza-se por grande variabilidade clínica, de diferente gravidade e cronologia de apresentação, desde formas clássicas com perda salina e clássicas virilizantes (expressas precocemente, ainda *in utero*) a formas não clássicas de apresentação mais tardia.

A gravidade clínica depende da intensidade do défice enzimático, desde ausência total a uma actividade parcial, estando ligada ao tipo de afetação dos alelos do gene CYP21, situado no braço curto do cromossoma 6. A mutação deste gene afeta a síntese de todos os esteroides que requerem ser 21 hidroxilados, pelo que as formas clássicas e não clássicas refletem simplesmente diferentes graus de afetação enzimática de um mesmo gene.

O défice da 21-OH apresenta três características fundamentais: insuficiência da suprarrenal, perda de sal e hiperandrogenismo, resultantes da incapacidade de metabolizar a 17-OHP em 11-desoxicortisol, e de progesterona em desoxicorticosterona.

Tanto nas formas virilizantes simples como nas não clássicas, apesar de não existirem sinais clínicos de perda salina, existe sempre uma disfunção mais ou menos manifesta da síntese da aldosterona. A sua severidade clínica é ditada pelos níveis de renina, nem sempre fáceis de interpretar na 1ª infância, que estando elevados condicionam a administração concomitante de mineralocorticóides.

A perda salina resulta não só do défice de aldosterona mas também do efeito anti-aldosterona dos metabolitos acumulados ( ex.progesterona e 17-OHP ).

Por outro lado, a perda de sal condiciona aumento da actividade do eixo renina-angiotensina, resultando numa diminuição da relação aldosterona/renina. Se o defeito da 21-OH é parcial, a hipersecreção de renina reestabelece a secreção de aldosterona, evitando a perda de sal em condições basais; em situações de stress ou de aporte insuficiente de sal, pode ocorrer perda de sal apenas detectada laboratorialmente ou mesmo com sintomas clínicos. Se o defeito de 21- OH é total, a hiperreninémia não consegue compensar o défice de aldosterona, dando lugar às crises de perda de sal no período neonatal, com uma fase de latência de semanas, devido à diminuição lenta da aldosterona nos primeiros dias de vida.

A hipovolémia resultante da perda salina estimula a síntese de angiotensina II e vasopressina, sendo que esta última estimula diretamente a síntese de ACTH, que juntamente com a angiotensina II pode estimular as fases iniciais da esteroidogénese.

### Formas clínicas com apresentação neonatal

#### Clássica com perda de sal

Representa 75% dos casos e é a forma mais severa, com níveis diminuídos de aldosterona e da relação aldosterona/renina e défice severo de cortisol, potenciando os efeitos do défice de mineralocorticóide.

A *perda de sal* pode apresentar-se de forma aguda ou com sintomas inespecíficos e insidiosos como recusa alimentar, vômitos, letargia, diarreia e má evolução ponderal. Os vômitos concomitantes podem impedir o aparecimento da hiperkaliémia.

A crise aguda perdedora de sal geralmente ocorre entre a 1ª e 4ª semana de vida (habitualmente na 2ª semana), e pode cursar com desidratação, hiponatremia, hiperkaliémia, hipoclorémia, hiperreninemia, acidose metabólica, hipoglicemia e colapso hipovolémico.

Os principais diagnósticos diferenciais neste período etário são a estenose hipertrófica do píloro (cursa com alcalose metabólica e hipokaliemia ), gastroenterite, sepsis neonatal e obstrução das vias urinárias.

*O excesso de produção de andrógenos* pode não ser clinicamente evidente no sexo masculino; no sexo feminino, produz uma virilização dos genitais externos mais ou menos grave, podendo impedir a formação in utero da vagina e uretra, causar hipertrofia do clítoris, fusão dos lábios e hipospadias perineal (seio urogenital virilizado). Na sua expressão completa, podem ser erroneamente classificadas como género masculino com criptorquidia.

#### Clássica virilizante simples

Nestes casos ocorre défice na síntese de cortisol e excesso de produção de androgénios suprarrenais desde o período fetal com a consequente virilização, mas a produção de aldosterona não é tão afetada pelo que se mantém a homeostasia do sódio.

Podem ocorrer casos com virilização ligeira, identificados tardiamente na infância quando surgem os sinais de hiperandrogenismo.

### **Diagnóstico pré – natal e aconselhamento genético**

Todas as formas clínicas estão associadas a alteração do gene CYP21 e o seu estudo permite conhecer o tipo de mutação e estabelecer uma boa correlação fenótipo-genótipo. Em 95% dos casos, o genótipo pode prever a gravidade da doença.

É sempre aconselhável fazer um estudo familiar para diagnosticar portadores de formas não clássicas oligossintomáticas ou assintomáticas. O primeiro caso na família permite identificar a heterozigotia nos pais (1 alelo normal e 1 alelo mutado), embora 1% das mutações possam ser de novo.

O risco de recorrência é de 25% em futuras gestações; dos irmãos saudáveis, 2/3 podem ser heterozigotos.

### **Rastreio neonatal**

Objetivos:

1. Antecipar o aparecimento da crise de perda de sal e morbimortalidade associada
2. Evitar uma incorreta classificação de género em RN femininos com genitais externos virilizados
3. Diagnosticar precocemente as formas virilizantes simples e evitar a hiperandrogenização durante a infância

Método: Doseamento da 17 OHP em sangue recolhido em papel de filtro (cartão de Guthrie).

Sempre que seja positivo deve ser submetido a confirmação.

Podem ocorrer falsos positivos em RN pré – termo, RNBP, RN doentes ou nos doseamentos nas primeiras 24h-48h de vida. Os níveis de 17 OHP são normalmente altos ao nascimento diminuindo rapidamente nos dias seguintes; pelo contrário na HCSR estes aumentam com o tempo. O “cut-off” usado

no rastreio ainda não está bem definido, sendo que a especificidade do teste parece maior quando são usados valores ajustados à idade gestacional <sup>(2), (3)</sup>.

**Tabela 4.** Intervalos de referenciados valores séricos de 17-OHP no rastreio neonatal de acordo com a idade gestacional <sup>(2)</sup>

Idade gestacional (semanas)	Intervalo serico 17-OHP ng/ml ( nmol/L)
≤ 28	3-199 (9-603)
29-30	2.3-196 (7-594)
31-32	1.0-172 (3-520)
33-34	1.3-135 (4-407)
35-36	1.7-7.4 (5-225)
37-38	0.7-4.3 (2-129)
39-40	0.3-16 (1-47)
≥ 41	0.7-11 (2-32)

### Diagnóstico pós-natal

#### 1) *Historia familiar positiva ou ambiguidade sexual ao nascimento*

- rastreio neonatal às 48h ( doseamento da 17-OHP no cartão de Guthrie)
- doseamentos séricos ( ao 4ºdia e eventual repetição ao 7ºdia) da 17 OHP, DHEAS, androstenodiona, cortisol, ACTH, testosterona, aldosterona e renina\*.
- cariótipo e ecografia abdominopélvica ( se ambiguidade sexual)

Nos casos que se apresentem ao nascimento com ambiguidade sexual e em que se suspeite de HCSR é importante fazer uma avaliação detalhada que permita excluir outros diagnósticos, nomeadamente insensibilidade parcial aos androgeneos, deficiência da aromatase placentária e exposição pré-natal a androgeneos entre outros, devendo ser referenciada ao Endocrinologista Pediátrico para investigação e orientação posterior.

#### 2 ) *Na crise aguda*

- doseamentos séricos do sódio e potássio, glicemia, equilíbrio ácido-base
- doseamentos séricos da 17 OHP, DHEAS, androstenodiona, cortisol, ACTH, testosterona, aldosterona e renina \*.

### \*Doseamentos hormonais

O diagnóstico do déficit da 21-OH passa fundamentalmente pelo doseamento da **17 OHP basal**, associando-se nas formas clássicas habitualmente a valores superiores a 20 ng/ml às 48h, e muito frequentemente a valores na ordem dos 30-100 ng/ml ou mesmo superiores a 100 ng/ml.

O doseamento das restantes hormonas não assume tanta importância para o diagnóstico, podendo apenas realizar-se adicionalmente o doseamento da ACTH e da renina que se encontram bastante elevadas nas formas clássicas. A aldosterona tem valores variáveis e só tem interesse quando comparada com a renina, com uma relação aldosterona/renina diminuída.

No período neonatal não está recomendada a realização do teste da ACTH dado os valores elevados diagnósticos da 17 OHP e risco de contribuir para o desencadear de crise de perda sal ao estimular a produção da 17 OHP.

O sangue do cordão não deve ser usado para doseamento já que valores elevados refletem em mais de 80% dos casos valores elevados maternos.

Para uma correta interpretação dos doseamentos é necessário ter em conta diversos fatores, nomeadamente a idade gestacional e cronológica do RN. O valor da 17 OHP está normalmente elevado ao nascer (15-25 nmol/L ou 5-8 ng/ml) diminuindo cerca de 5 vezes no 2º dia. No prétermo, o seu valor pode ser **2-3 vezes maior** que nos RN de termo, e permanecer elevada durante algumas semanas <sup>(1)</sup>. Nos RN sob situações de stress pode também haver elevação transitória dos níveis da 17-OHP, mas estes são geralmente inferiores ao encontrados no déficit da 21-OH.

**Tabela 1.** Concentrações séricas de 17-OHP em RN Pretermos em função do peso ao nascimento (ng/ml e nmol/L) <sup>(1)</sup>

Idade (dias)	Peso 500-1000 g	1001-1500g	1501-2000g
1	82.49 ± 47.52 (249±144)	33.68 ± 18.34 (102±55)	28.55 ± 12.13(86±37)
7	56.61±23.60 (171±71)	17.05±11.60 (52±35)	15.66±9.25 (47±28)
14	22.14±10.91 (67±33)	14.28±7.83 (43±24)	12.79±4.46 (39±13)
21	14.61±4.33 (44±13)	12.39±5.09 (37±15)	14.04±6.05 (42±18)
28	13.75 ±4.40 (42±13)	15.23±6.18 (46±19)	15.10±6.94 (46±21)

**Tabela 2.** Intervalos de referência das concentrações séricas do cortisol em Pretermos de peso adequado à idade gestacional <sup>(1)</sup>

Idade gestacional (semanas)	Cortisol serico( ug/dl)	Cortisol serico (nmol/L)
24	4.0±26.9	110-744
25	3.6±24.2	100-671
26	3.2±21.8	90-605
27	2.9±19.6	81-545
28	2.6±17.7	73-491
29	2.4±15.9	66-443

**Tabela 3.** Valores e intervalos de referência das concentrações séricas basais das hormonas corticossuprarrenais e actividade da renina plasmática em função da idade <sup>(1)</sup>

Idade	ACTH	Cortisol	17- OHP	Androstenodiona	DHEAS	Aldosterona	Actividade da renina plasmática
	(pg/ml) (pmol/L)	(ug/dl) (nmol/L)	(ng/ml) (nmol/L)	(ng/dl) (nmol/L)	(ug/dl) (nmol/L)	(ng/ml) (pmol/L)	(ng/ml/h)
3 dias	83.9±38.0	15.3±7.9	8.05±2.73	221±81	200±138	108.5±95.4	17.0±15.1
	18.5±8.4	422±218	24.2±8.2	7.7±2.8	5120±3572	3008±2644	
4-30 dias	56.3±20.7	3.9±4.4	7.06±3.78	69±52	59±57	74.6±27.3	9.5±6.6
	12.4±4.6	107±121	21.2±11.2	2.1±1.7	1510±1459	2066±756	

#### **Tratamento no período pré – natal <sup>(7)</sup>**

O objetivo deste tratamento é diminuir o hiperandrogenismo, evitando a virilização dos recém nascidos do sexo feminino, através da administração de dexametasona. Para ser eficaz, tem que ser iniciado antes das 9 semanas. Deve ser interrompido se o diagnóstico pré-natal não confirma o defeito enzimático ou se o RN for do sexo masculino.

Os efeitos benéficos devem ser ponderados face aos riscos desta terapia, sendo que os efeitos a longo prazo não estão ainda bem determinados. Atualmente, considera-se a terapia antenatal como estando reservada a estudos de investigação orientado por equipas com experiência e com esclarecimento dos pais dos possíveis efeitos adversos antes de obter o seu consentimento.

#### **Tratamento no período neonatal <sup>(1,5,6,7)</sup>**

O tratamento deve ser iniciado de imediato quando há diagnóstico pré-natal, nas situações de ambiguidade sexual com ausência de gónadas palpáveis e no recém nascido que se apresenta com crise aguda perdedora de sal, logo após a colheita para doseamentos hormonais, particularmente 17 – OHP (evitando, nos dois primeiros contextos clínicos, a descompensação aguda).

Em todas as formas de HCSR deve ser instituída terapêutica com glicocorticoide em dose suficiente para frenar a hipersecreção de CHR e ACTH, evitando o hiperandrogenismo; nas formas perdedoras de sal, a administração de mineralocorticoide é necessária para a correcção das alterações electrolíticas e da depleção de volume.

#### Crise aguda perdedora de sal

Pode ocorrer logo no período neonatal, ou mais tarde em situações de doença/stress.

O tratamento é urgente/emergente, dirigido para a correcção da hipovolemia, desequilíbrio hidroelectrolítico e hipoglicemia, devendo ser endovenoso.

. *Volemização inicial* com Soro fisiológico, bolus de 20 ml/kg se choque (eventualmente associado a aminas vasopressoras); 10-20ml/kg em 1hora consoante o grau de desidratação.

. *Correcção da desidratação + manutenção* – Soro glucossalino (NaCl 0.9% ou 0.45% com 5 – 10% de glicose) consoante a glicemia.

. *Correcção da hipoglicemia* – bólus de glicose 10%, 2ml/kg

. *Correcção da hiperkaliemia* - geralmente resolvida pela perfusão de glicose (que promove a entrada do potássio nas células) e pelo efeito mineralocorticoide das altas dose de glicocorticoide administradas.

Eventualmente podem ser necessárias outras terapêuticas para correcção (a avaliar caso a caso):

- Gluconato de calcio a 10% (0.5-1ml/kg ev em 10min, sob monitorização)
- Glicose e insulina ev (0.05-0.1 U/kg/h de insulina de ação rápida e perfusão de glicose a 10% 5-10ml/kg/h durante uma hora; monitorizar glicemia e repetir se necessário)
- Bicarbonato de sodio 8.4% (1-2ml/kg ev em 30min) se acidose metabólica
- Salbutamol em nebulização 400 mcg-800mcg 2/2h ou ev (controverso)
- Resina permutadora de iões (polistireno sulfonato de cálcio ou sódio 1g/kg via retal cada 2-6h)
- Diálise

. *Correcção da hiponatremia* – a administração de soros e glicocorticoide em altas doses é geralmente suficiente

Na hiponatremia grave ( $< 120$  mEq/L) e sintomática:

- Bólus inicial de 3 – 5 ml/kg de NaCl a 3% (0,5 mEq Na<sup>+</sup> / ml)
- Perfusão em 2-3h de 3 – 4 ml/kg de NaCl 3% adicionado ao soro em curso, até natremia  $> 120$  mEq/L
- Adição de NaCl 20% ao soro em perfusão para correção posterior lenta do défice calculado pela formula [  $( 130 - \text{Na}^+ \text{ atual} ) \times \text{Peso} \times 0.6$  ], monitorizando a subida do sódio (não ultrapassando os 12 mEq/24 h).

. *Glicocorticóide* – Bólus endovenoso de Hidrocortisona, 50 – 100 mg/m<sup>2</sup> (dose habitual no RN – 25 mg) seguido de administração endovenosa de hidrocortisona, na mesma dose, dividida em 4 doses (6/6h). Após as 24-48h passar a 50mg/m<sup>2</sup>/dia dividida em 3 doses.

Durante o tratamento endovenoso, com altas doses de glicocorticóide, não é necessária a administração de mineralocorticóide.

Quando o RN estiver clinicamente estável e a alimentar-se adequadamente, passa-se ao tratamento substitutivo de manutenção.

Nas situações de stress ou doença está indicado duplicar ou triplicar a dose oral de manutenção de hidrocortisona – dose da fase aguda.

### Tratamento de Manutenção

#### 1) *Glicocorticóide*

\* Hidrocortisona – potência sobreponível ao cortisol endógeno e semi – vida curta, com diminuição de efeitos laterais adversos; formulação oral 25mg/m<sup>2</sup>/dia, o que corresponde a uma dose diária de 5 mg/dia, a dividir em 2-3 tomas, com dose mais alta na toma da manhã.

#### 2) *Mineralocorticóide*

\* 9-  $\alpha$  - Fluorhidrocortisona – 0,1 mg/dia, dividido em 2 – 3 tomas

Necessário nas formas com perda de sal e nas virilizantes simples; nestas, apesar da produção adequada de aldosterona, há um nível de renina aumentado cujo controlo ajuda à supressão adrenocortical, permitindo diminuir a dose de corticóide necessária.

3) *Suplemento de Cloreto de Sódio*, 1-2g/dia( 4 -5 mEq/kg/dia ), dividido por todas as refeições, nas formas com perda de sal

### **Seguimento/ Monitorização terapêutica**

*O RN deve ser orientado para Endocrinologia Pediátrica.*

*O controlo terapêutico é fundamental para assegurar um crescimento adequado, uma puberdade normal e ausência de complicações a longo prazo, nomeadamente iatrogénicas. A vigilância inclui parâmetros clínicos (Idade óssea, peso, altura, IMC e velocidade de crescimento ) e analíticos (determinação da 17 – OHP e de outros marcadores hormonais ).*



## **Bibliografia**

- (1) Pombo; Tratado de Endocrinología Pediátrica, McGraw Hill, Tercera Edición
- (2) Van der Kamp Hetty J., Oudshoorn Caren G.M., Elvers Bert H., Baarle Maja Van, Otten Barto J., Wit Jan M., Verkerk Paul H.; “Cutoff Levels of 17- $\alpha$ - Hidroxiprogesterona in Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia Should Be Based on Gestational Age Rather Than on Birth Weight”; The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 90(7):3904-3907
- (3) Van der Kamp Hetty, Wit Jan M.; Neonatal Screening for congenital adrenal hyperplasia; European Journal of Endocrinology (2004) 151 U71-U75
- (4) Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2010
- (5) Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A, Ferrández Longás Á. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protocdiagn terpediatr.* 2011;1:117-28
- (6) David G. Nichols, Helfaer Mark A. Helfaer, Roger’s Pediatric Intensive Care, Fourth Edition, Lippincott Williams & Wilkins
- (7) Deborah P Merke, MD, MS; Treatment of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21 – hydroxylase deficiency in infants and children, in Up to Date, Aug 2013
- (8) J.Ferragut, M.Caimari, J.I.Labarta. Hiperplasia suprarrenal congénita. De guardia en Neonatología. *Ergon.* 2ª ed. 251-253.

## **Siglas utilizadas**

StAR – steroidogenic acute regulatory protein

3- $\beta$ HSD - 3 $\beta$  hidroxioesteroide desidrogenase

17 $\alpha$ -OH- 17 $\alpha$  hidroxilase

21-OH - 21 hidroxilase

11 $\beta$ -OH - 11 $\beta$  hidroxilase

ACTH – adrenocorticotropic hormone

CRH – corticotropin releasing hormone

17 – OHP – 17 - hidroxiprogesterona

HCSR – hiperplasia congénita da suprarrenal

RN – recém nascido/a

