

Hiperplasia Congênita da Supra-renal

Aspectos Clínicos e Diagnóstico Precoce

Dra. Ivani Novato Silva

Divisão de Endocrinologia Pediátrica
HC-UFMG - NUPAD

05/2014

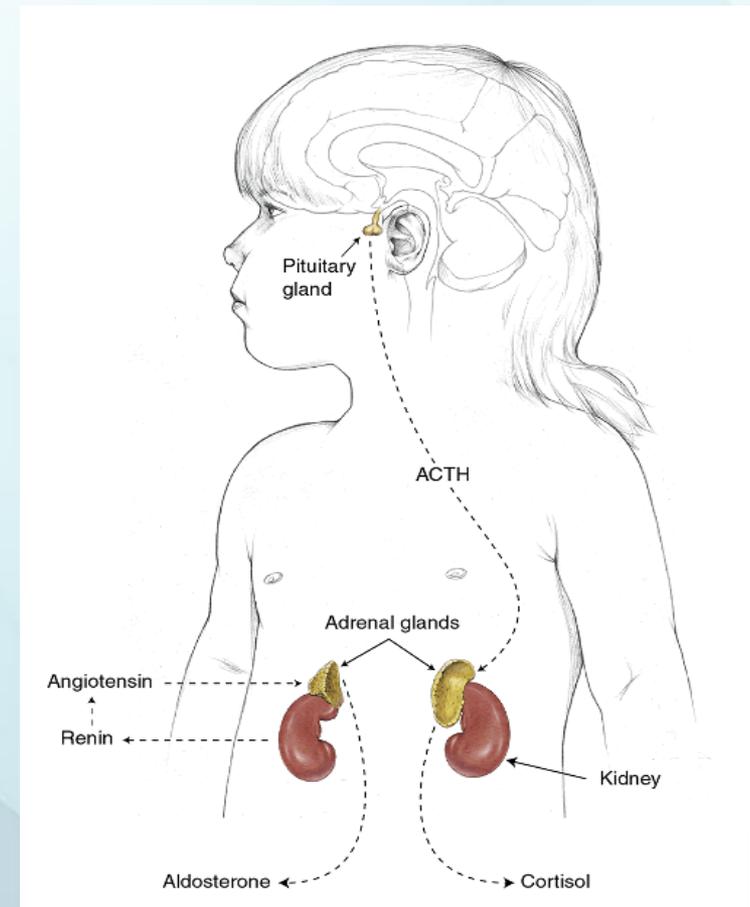
Hiperplasia Congênita da Supra-renal

Doença metabólica, resultante de um bloqueio enzimático na biossíntese do cortisol, no córtex adrenal, levando a redução na sua secreção

A glândula supra-renal

Cortisol e Aldosterona

- **Metabolismo de carboidratos**
- **Metabolismo hidrosalino**



HCSR - Etiologia

- Herança autossômica recessiva

Alta frequência de recombinações
mutações, deleções e conversões

(homologia entre o gene CYP21A2 e o pseudogene
CYP21A1P/ braço curto do cromossoma 6)



Redução da atividade enzimática

atividade residual enzimática → apresentação clínica

HCSR

Deficiência enzimática

- Deficiência de 21-hidroxilase → 95% dos casos

Déficit de cortisol

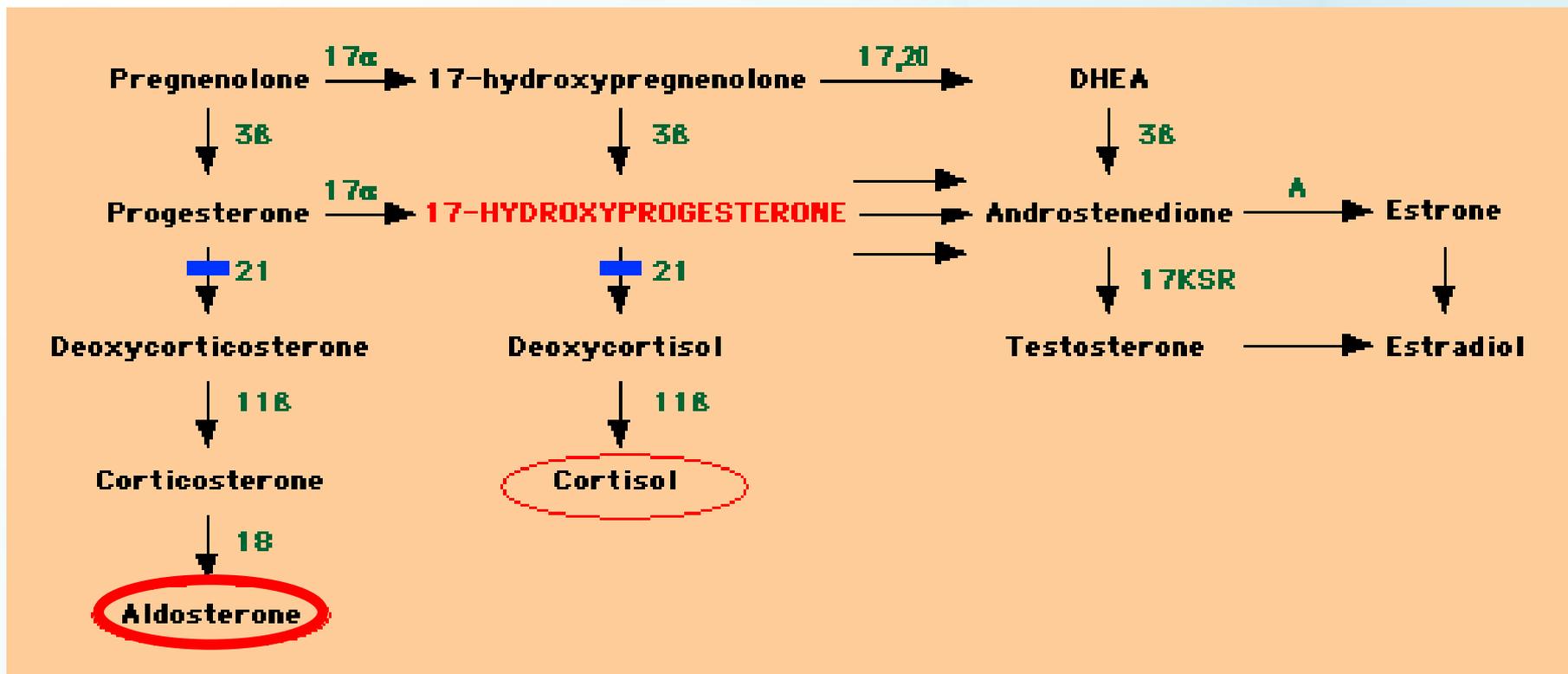
Déficit de aldosterona



Excesso de androgênios

HCSR

Deficiência da 21-hidroxilase



HCSR

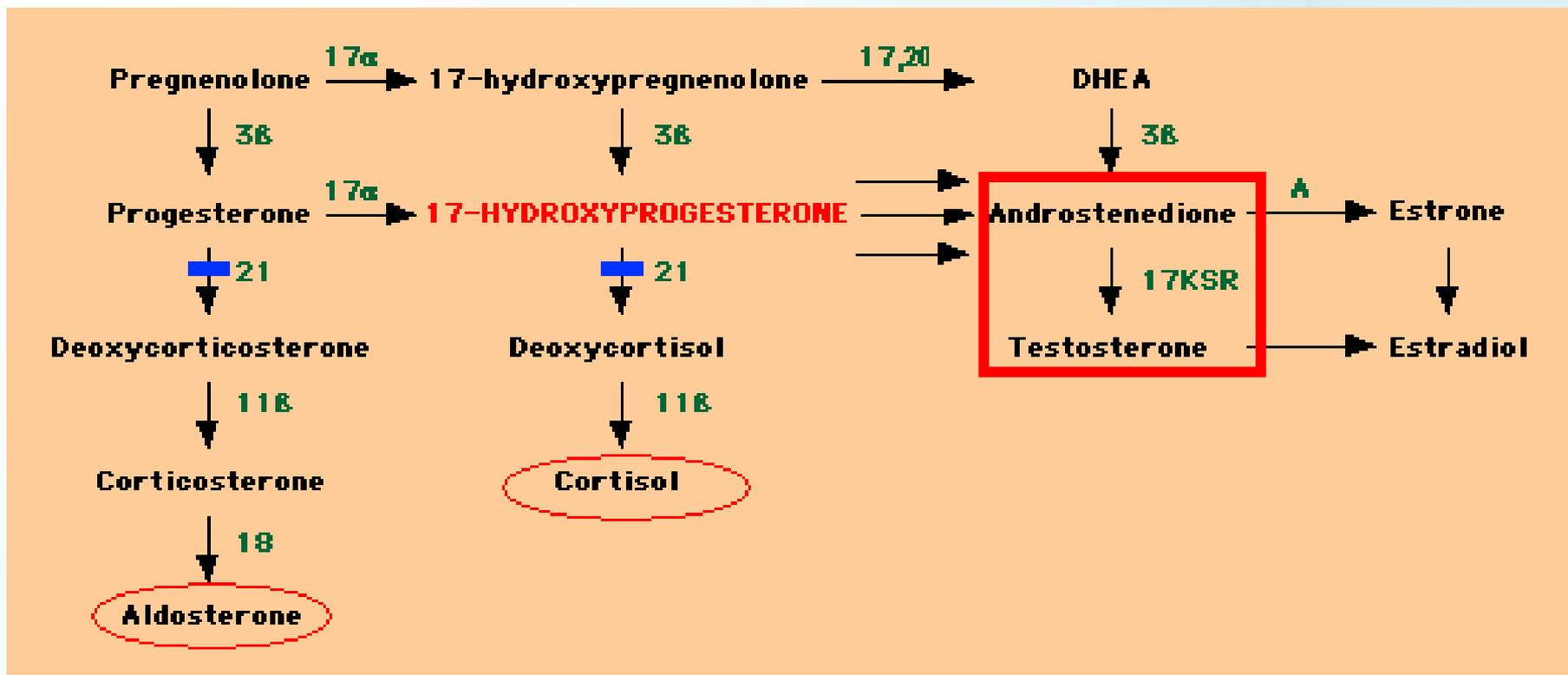
Apresentação Clínica

Amplo espectro de gravidade

- HCSR clássica - forma grave
perdedora de sal
virilizante simples (não perdedora de sal)
- HCSR não-clássica - forma leve
início tardio

HCSR

Deficiência da 21-hidroxilase



HCSR

Apresentação Clínica

HCSR clássica - forma grave

RN sexo feminino

virilização da genitália externa



genitália ambígua



HCSR

Apresentação Clínica

- HCSR clássica - forma grave

RN sexo masculino → genitália externa normal

Atenção!

Estar atento para a possibilidade

HCSR

Apresentação Clínica

- RN com forma perdedora de sal pode desenvolver crise adrenal
- Sintomas: vômitos, diarreia → desidratação grave, choque, colapso cardiovascular
- Quadro laboratorial: hiponatremia, hipercalemia e hipoglicemia

HCSR

Apresentação Clínica

Após o período neonatal

- virilização progressiva
- crescimento excessivo
- maturação óssea avançada
- puberdade precoce
- baixa estatura na vida adulta

HCSR - Diagnóstico

- O diagnóstico precoce é fundamental

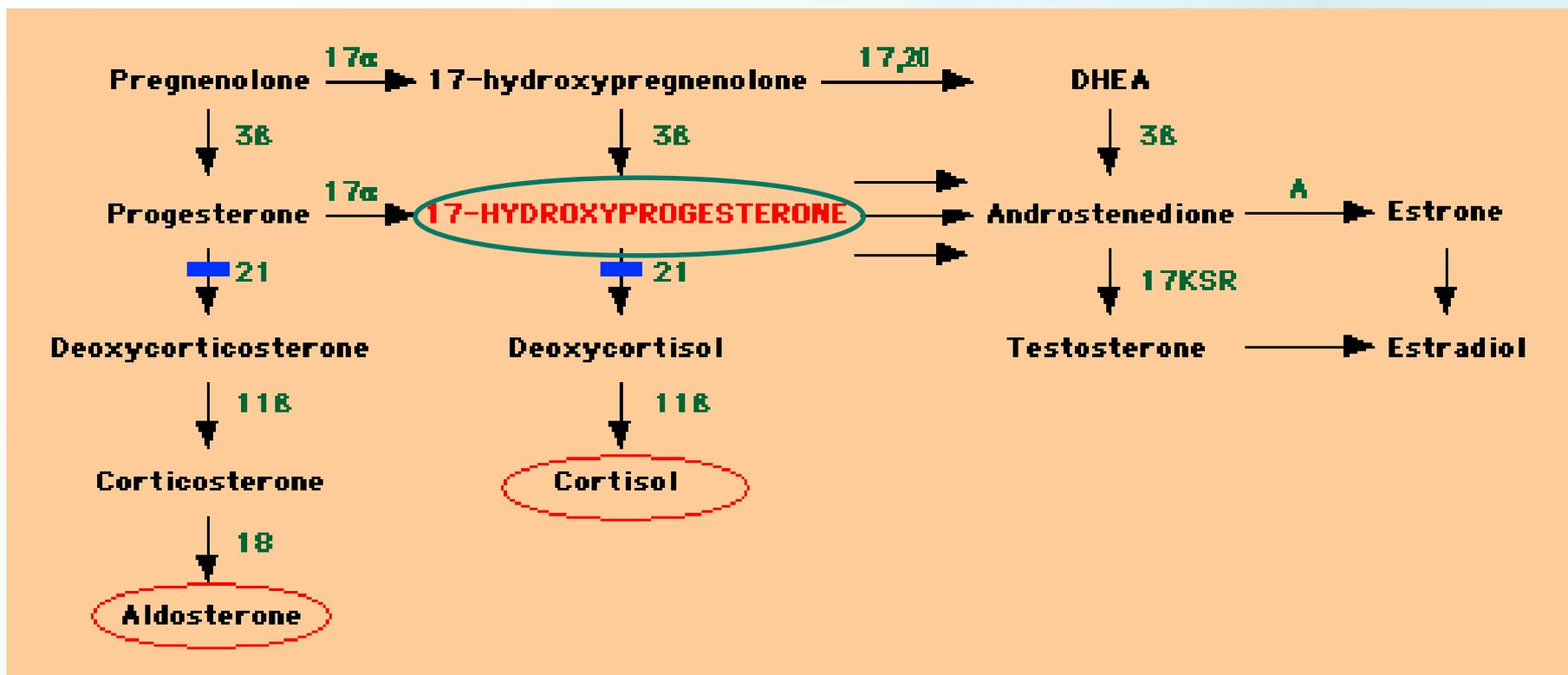
- **Rastreamento neonatal**

avaliação dos níveis da **17OHP**

3^o-5^o dias de vida em papel filtro

HCSR

Deficiência da 21-hidroxiase



HCSR

Benefícios do diagnóstico precoce

- Evitar a ocorrência de crise adrenal
reduzir a mortalidade
- Reduzir erros na definição do sexo
- ✓ Triagem é para identificação das formas graves

Deficiência de 21-OH

forma clássica

1:14000 - 1:15000

forma não clássica

1:100 a 1:1000



Screening voluntário:
1: 7.533 (Sul Brasil)

HCSR- Incidência

Avaliação de 6,5 milhões de recém-nascidos por triagem neonatal em 13 países

- 1:15.000 nascidos vivos com a forma clássica

- MG: 1:19000
(piloto:2008)

Brasil ,512

- Santa Catarina:1:13,809 1:14512
- Goiás:1:10,325

Triagem Neonatal no Brasil

- Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) → Portaria MS nº 822 de 06/06/2001
- 14/12/ 2012 → Portaria MS nº 2829 instituiu a Fase IV do PNTN
inclusão da HCSR e deficiência de biotinidase

Triagem Neonatal em MG

- PNTN → 06/06/2001 : Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Doença Falciforme, Fibrose Cística
- 01/06/ 2013 → Fase IV do PNTN
inclusão da HCSR e deficiência de biotinidase

HCSR

- **17-hidroxiprogesterona ↑↑**

Teste do pezinho alterado



Suspeita Diagnóstica

HCSR

Suspeita Diagnóstica

17-hidroxiprogesterona ↑

de acordo com a faixa de peso do RN

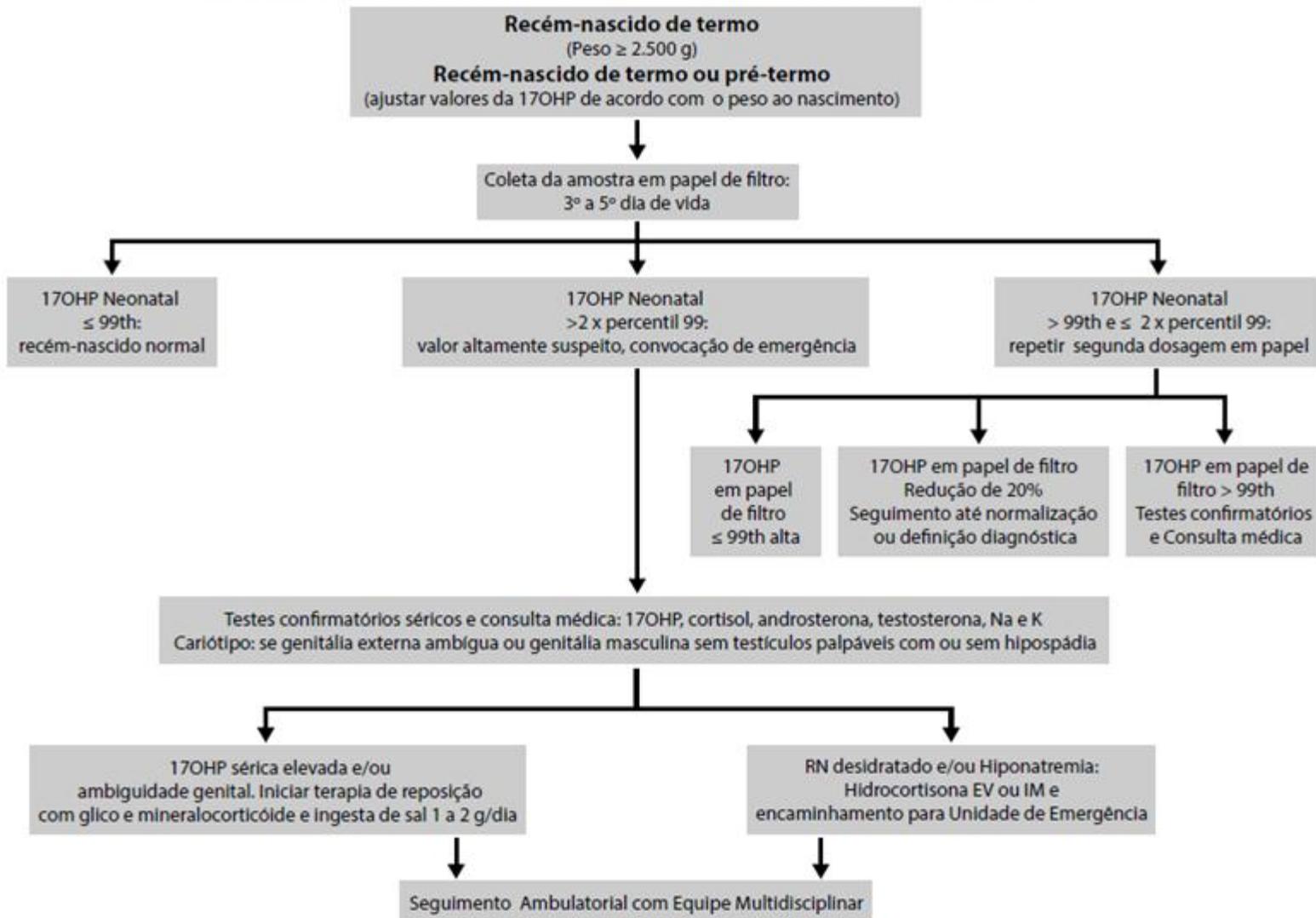
- $\geq 2.500\text{g}$
- $\geq 2.000\text{g}$ a 2.499g
- $\geq 1.500\text{g}$ a 1.999g
- $< 1.500\text{g}$

HCSR

Cuidados com o teste

- Bebês pré-termo cujas mães fizeram uso de corticoide nos últimos 15 dias antes do parto podem apresentar resultados falsos negativos; a coleta deve ser repetida em 14 dias.
- A ocorrência de transfusão também pode mascarar os resultados de amostras obtidas após a transfusão; a coleta deve ser repetida em 14 dias.

Fluxograma da Triagem Neonatal da Hiperplasia Adrenal Congênita



HCSR

Avaliação Clínica do neonato

- RN com *teste do pezinho* alterado:

investigação imediata

HCSR

Confirmação Diagnóstica

- Avaliação Clínica do neonato
- Avaliação laboratorial

HCSR

Avaliação Clínica do neonato

Considerar “altamente suspeito”:

- genitália ambígua

nas crianças com ambiguidade genital e RN com genitália externa masculina, pesquisar testículos nas regiões perineais e/ou inguinais

- hidrolabilidade - ionogramas seriados
- perda ou ganho precário de peso

HCSR

O recém-nascido que se apresenta com genitália ambígua é uma emergência médica

HCSR

Avaliação laboratorial

- **17-hidroxiprogesterona** ↑↑ sérica
- Androstenediona, testosterona elevados

Forma perdedora de sal



níveis de 17-OHP mais elevados

Na ↓ K ↑

- Análise genética auxilia na confirmação diagnóstica

HCSR

Avaliação Clínica do neonato

- Consulta médica imediata

Anamnese, exame físico (genitália ambígua, palpação de gônadas), ultra-sonografia de genitais internos (reconhecimento de útero e ovários), cariótipo, dosagem dos íons plasmáticos.

HCSR

Avaliação Clínica do neonato

- Anamnese

consangüinidade dos pais

casos semelhante na família

irmãos com puberdade precoce isosexual

HCSR

Avaliação Clínica do neonato

- Diagnóstico diferencial

investigar ingestão de andrógenos e progestágenos pela mãe, distúrbios virilizantes maternos, entre outros

HCSR

Problemas Diagnósticos

- Falso-positivos

RN doentes, prematuros ou com baixo peso podem apresentar 17-OHP elevada **sem** HCSR

→ resposta ao estresse

Essas crianças deverão ser acompanhadas até a normalização da 17-OHP sérica

HCSR

Problemas Diagnósticos

- Falso-positivos

RN com 17-OHP elevada **sem** HCSR →
normalização até 1 ano de idade

Acompanhamento clínico é fundamental

HCSR

Problemas Diagnósticos

- Casos assintomáticos ou inconclusivos (17-OHP persistentemente elevada) → diagnóstico molecular quando possível
- Nove mutações identificam 95% dos casos (> 120 mutações)
- As nove mutações mais frequentes na população brasileira são: P30L, I2 splice, Deleção 8 nt exon3, I172N, V281L, Cluster exon 6, InsT exon 7, Q318X e R356W

HCSR

Objetivos da terapêutica

- corrigir o distúrbio hidroeletrólítico
- interromper ou evitar a virilização e desenvolvimento puberal precoces
- otimizar o crescimento estatural
- permitir adequada inserção social



evitar crises adrenais

HCSR Terapêutica

Reposição:

- Acetato de hidrocortisona: 10-15 mg/m²/dia
- fludrocortisona: 0,05-0,1 mg/dia

HCSR

Terapêutica

- Medidas de suporte

acréscimo de sal para lactentes
aumento de glicocorticóide no estresse

- Cirurgia da GA entre 2 e 6 meses
- Apoio psicológico para a família

Meu nome é _____

Tenho Hiperplasia Adrenal Congênita. Faço uso diário de:

() acetato de hidrocortisona, na dose de _____

() fludrocortisona, na dose de _____

medicação que deve ser mantida em qualquer situação!



Atenção!! Sempre que eu passar por um período de estresse, preciso de corticóide!!!

Em situação de estresse, aumentar a dose diária de hidrocortisona:

- 1. Extração dentária única, processos febris simples, trauma leve: dobrar a dose, VO.**
- 2. Cirurgias sob anestesia local, extrações dentárias múltiplas: aplicar 50 mg, IM, 2h antes.**
- 3. Infecções sistêmicas, traumas graves, grandes cirurgias (50-100 mg, EV, 2h antes): aplicar 50-100 mg, IM ou EV a cada 6 h (com redução gradativa da dose até a dose oral habitual) na fase aguda.**
- 4. Em caso de vômitos freqüentes ou fraqueza, aplicar 50 mg, IM.**

ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA
(31)34099566

HOSPITAL DAS CLÍNICAS - FM - UFMG
Belo Horizonte - MG

HCSR

Monitorização do Tratamento

- Consultas a cada 3 meses
- Avaliar velocidade de crescimento e maturação esquelética (IO)
- Avaliar níveis 17-OHP, androstenediona, testosterona (♀ e ♂ pré-púberes)
- Valores de referência ajustados para idade e maturação sexual

HCSR

AÇÕES DA UAPS

- Reconhecer a importância de cobrar e entregar o resultado do teste do pezinho
- Realizar busca ativa de recém-nascidos que ainda não realizaram o Teste do Pezinho e também daqueles que necessitam de realizar nova coleta
- Auxiliar na manutenção da regularidade do acompanhamento no Centro de referência
- Realizar visita domiciliar quando necessário
- Conhecer os pacientes com diagnóstico de HCSR da sua área de abrangência e implementar ações que visem à melhoria da adesão ao tratamento e do acompanhamento no Centro de referência
- Fazer a busca ativa dos pacientes que faltaram às consultas agendadas

Dúvidas?

PROGRAMA
de TRIAGEM
NEONATAL
de MINAS GERAIS

HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

PARA MAIS INFORMAÇÕES:



0800-722-6500 - Call Center NUPAD.

Ligue gratuitamente de um **telefone fixo**. A linha está disponível para profissionais da saúde, nos dias úteis, de 8h às 17h.



(31) 3409-8900 - SCT NUPAD.

Chamada direta para o Setor de Controle do Tratamento - Nupad. Linha disponível nos dias úteis, de 8h às 17h.



E-MAIL: sct@nupad.medicina.ufmg.br



SITE NUPAD: www.nupad.medicina.ufmg.br

Considerações finais

Triagem neonatal para HCSR

Melhorar o prognóstico



É fundamental o diagnóstico precoce!

- Atenção para ***falso-positivos***
elevação da 17OHP ***sem*** doença
- ***Diagnóstico correto*** ⇒ necessário antes de tratar