

## Hiperplasia Adrenal Congênita por deficiência da 21-hidroxilase

*Aspectos relevantes das recomendações diagnósticas da Endocrine Society*

O comitê de especialistas da Endocrine Society publicou em novembro de 2018 diretrizes atualizadas de melhores práticas para o manejo da hiperplasia adrenal congênita (HAC) com base em evidências e opinião com considerações adicionais para a segurança do paciente, qualidade de vida, custo e utilização de recursos.

A Hiperplasia adrenal congênita (HAC) é um grupo de distúrbios autossômicos recessivos caracterizada por síntese prejudicada de cortisol. A incidência mundial, a partir da maioria dos estudos de triagem neonatal e dos registros nacionais de casos, varia de 1:14.000 a 1:18.000 nascimentos, mas a condição é mais prevalente em pequenos grupos geneticamente isolados. O padrão para confirmar o diagnóstico de HAC continua sendo a dosagem sérica de 17-hidroxiprogesterona (17OHP), e por vezes o teste de estímulo com cosintropina (ACTH sintético).

A HAC é causada em 95% dos casos por mutações no CYP21A2, gene que codifica a 21-hidroxilase esteróide adrenal (P450c21). Esta enzima converte 17OHP em 11-desoxicortisol e progesterona à desoxicorticosterona, produtos precursores de cortisol e aldosterona.

O bloqueio da síntese de cortisol leva a estímulo do córtex adrenal pela corticotropina (ACTH), com acúmulo de precursores de cortisol que são desviados para biossíntese de hormônios sexuais. Um achado cardinal da HAC virilizante clássica ou grave em recém-nascidas é desenvolvimento anormal da genitália externa com virilização. A avaliação para HAC precisa ser considerada para bebês que têm gônadas não palpáveis bilaterais. Em 75% dos casos com deficiência enzimática grave, a produção inadequada de aldosterona provoca perda de sal, hipovolemia e choque potencialmente fatais. A triagem neonatal, pode mitigar essas complicações.

Perder o diagnóstico de HAC perdedora de sal está associado ao aumento do risco de morbidade e mortalidade neonatal precoce. Se a forma virilizante simples não é reconhecida e tratada, ambos, meninas e meninos, podem sofrer um rápido crescimento pós-natal e virilização.

Além das formas clássicas “perdedora de sal” e “virilizante simples” diagnosticadas na infância, há também uma forma leve ou “não clássica”, que apresenta graus de excesso de androgênio pós-natal, mas, por vezes, é assintomática. O comprometimento subclínico leve da síntese de cortisol em HAC não clássicas (NCCAH) não leva a crises Addisonianas. Baseado estudos, estima-se que as formas não clássicas de HAC tem uma prevalência de 1:500 a 1:1000 na população branca geral, mas até 1:50 a 1:100 entre populações com altas taxas de casamentos consanguíneos.

A gravidade da doença se correlaciona com a variação do alelo CYP21A2. A genotipagem de indivíduos com HAC é preocupante devido à complexidade das duplicações gênicas, deleções e rearranjos dentro do cromossomo 6p21.3. Quase 300 mutações do CYP21A2 são conhecidas, mas grandes deleções e uma mutação splicing (intron 2, IVS-13 A/C→G, -13 nucleotídeos) remove a atividade enzimática ~50% das formas clássicas da HAC.

Uma substituição não conservadora no exon 4 (p.Ile172Asn) que preserva 1-2% da função da enzima está associada com a forma virilizante simples da HAC clássica. Uma mutação pontual no exon 7 (p.Val281Leu) que preserva 20-50% da função da enzima é responsável pela maioria dos alelos da NCCAH.

Como muitos pacientes heterozigotos compostos carregam mais de uma mutação em um ou ambos os alelos do CYP21A2, existe um amplo espectro de fenótipos.

### 1. Screening neonatal

*Recomenda-se que todo programa de triagem neonatal inclua o screening para HAC devido à deficiência da 21-hidroxilase. O screening reduz o tempo de diagnóstico e consequentemente a morbidade e a mortalidade.*

*O primeiro teste de triagem deve ser ensaio padronizado com valores estratificados por idade gestacional. Porém, clínicos devem estar atentos pois os imunoenaios para mensurar 17-hidroxiprogesterona (17OHP) em amostras de sangue coletado em papel filtro são ainda fontes de falso-positivo. Alguns fatores técnicos limitam a acurácia destes testes.*

A concentração de 17OHP é alta ao nascimento e reduz rapidamente nos primeiros dias pós-natal nos recém-nascidos saudáveis. Em contraste, a 17OHP eleva nos afetados pela HAC. Então, a acurácia diagnóstica é pobre nos primeiros 2 dias de vida.

Recém-nascidos do sexo feminino apresentam concentração média de 17OHP menor que masculinos, reduzindo a sensibilidade do screening em alguns relatos. Esta redução da sensibilidade geralmente não representa um problema porque a maioria das meninas com a forma perdedora de sal da HAC são virilizadas e prontamente recebem atenção médica. Recém-nascidos prematuros, doentes ou sob condições de estresse apresentam maiores níveis de 17OHP que recém-nascidos a termo, gerando falso-positivos.

Uma segunda amostra para screening alguns dias após a primeira, melhora ambos: especificidade e valor preditivo positivo. Um estudo recente sugere que recém-nascidos pré-termo devem ter amostra adicional para screening com 2 e 4 semanas de idade.

Não há padrões universalmente aceitos para estratificar recém-nascidos, mas a maioria dos laboratórios utiliza *cut-offs* ajustados ao peso ao nascimento. Estratificar pela idade gestacional e não pelo peso ao nascimento pode melhorar a especificidade do screening neonatal. O perfil de esteroides em recém-nascidos pré-termo sugere uma deficiência funcional de algumas enzimas adrenais com nadir na 29ª semana de gestação.

Os imunoenaios permanecem em uso, mas, por falta de especificidade dos anticorpos, podem ser fonte de resultados falso-positivos devido à reatividade cruzada com outros esteroides. Finalmente, corticoides usados no pré-natal podem reduzir as concentrações de 17OHP e potencialmente aumentar a triagem falso-negativa.

Para evitar ansiedade dos pais e custos no seguimento de recém-nascidos com teste de triagem positivo, deve-se optar por um segundo screening sensível e específico. *Recomenda-se a cromatografia líquida - espectrometria de massas (LC-MS/MS) que tem preferência a todos os métodos com melhor valor preditivo positivo da triagem para HAC* O uso de técnica com extração aumenta a especificidade dos imunoenaios. Entretanto, análise direta por LC-MS/MS é mais efetiva que imunoenaios nesta abordagem.

*Os clínicos devem estar atentos que se não está disponível a LC-MS/MS, um teste de estímulo com cosintropina pode ser necessário para confirmar o diagnóstico antes de iniciar tratamento com corticosteroide.*

É notório que cerca de 40% das amostras que foram positivas em primeira triagem tem concentração normal de 17OHP com LC-MS/MS no screening secundário. A mensuração de analitos adicionais ou razões entre analitos pode também melhorar a triagem.

Como screening secundário também pode ser usado a genética molecular através da pesquisa da mutação CYP21A2.

## 2. Diagnóstico da Hiperplasia Adrenal Congênita

*Crianças com triagem positiva devem ser referenciadas a endocrinologistas pediátricos (se disponível regionalmente) e avaliada a necessidade de teste com cosintropina.*

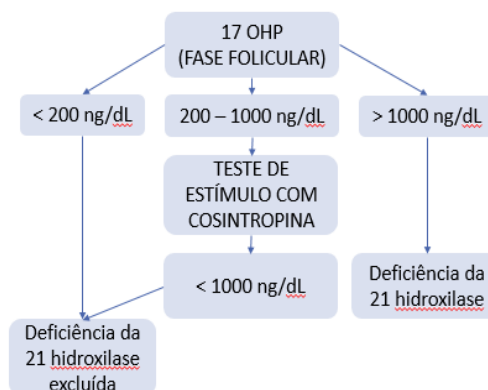
Em indivíduos com 17OHP limitrofe, recomenda-se a obtenção de um perfil adrenocortical após estímulo com cosintropina para diferenciar a deficiência de 21-hidroxilase outros defeitos enzimáticos. No teste diagnóstico de estímulo, as amostras devem ser obtidas no início e 60 minutos após a administração de cosintropina. No mínimo, cortisol e 17OHP devem ser medidos, mas 17OHP pode estar elevada na presença de defeitos outras enzimas, particularmente deficiência de 11 $\beta$ -hidroxilase e, mais raramente, deficiência de 3 $\beta$ -hidroxiesteróides desidrogenase ou deficiência de oxidorreductase P450. Para diferenciar os defeitos enzimáticos que potencialmente causam HAC, amostras podem ser coletadas para mensuração de 17OHP, cortisol, 11-desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol, 17-OHPregnenolona, dehidroepiandrosterona e androstenediona por LC-MS/MS. Como uma alternativa à amostra de sangue, uma amostra de urina pode ser analisada em alguns centros usando cromatografia gasosa – massa espectrometria ou LC-MS/MS; esta abordagem fornece um diagnóstico bioquímico similarmente preciso.

Há alta incidência tanto de resultados falso-positivos e quanto de falso-negativos, do teste de estímulo com cosintropina logo após o nascimento.

*Em indivíduos sintomáticos no início da infância, recomenda-se a triagem de 17OHP basal, em soro, no início da manhã (antes 8:00), por LC-MS/MS.*

Nas mulheres que menstruam, recomenda-se coleta de amostra na fase folicular precoce. Teste de estímulo com cosintropina é útil para indivíduos com nível de 17OHP basal indeterminado.

A figura a seguir representa uma estratégia de abordagem diagnóstica.



A abordagem sobre o diagnóstico da deficiência da 21 hidroxilase mostra padrões de referência para hormônios que foram derivados da literatura científica. Para os ensaios de LC-MS/MS os dados são limitados. Os níveis de 17OHP medidos aleatoriamente podem ser normais na NCCAH.A concentração de 17OHP deve ser rastreada pela manhã (antes das 8 da manhã). Para mulheres que menstruam, as coletas devem ser obtidas na fase folicular e podem diferir dependendo do ensaio empregado. Indivíduos com HAC clássica, incluindo as formas perdedora de sal e virilizante simples, normalmente têm valores de 17OHP não estimulados (basais) acima de mil. Às vezes é difícil distinguir clinicamente entre formas clássicas e não clássicas de HAC que não são perdedoras de sal.

*Em indivíduos com HAC, sugere-se a genotipagem apenas quando os resultados do perfil adrenocortical após estímulo por cosintropina são equivocados, ou estimulação por cosintropina não pode ser realizada com precisão (ou seja, paciente recebendo glicocorticoides), ou para fins de aconselhamento genético. Observação técnica: Genotipagem de pelo menos um dos pais ajuda na interpretação dos resultados dos testes genéticos devido à complexidade do locus CYP21A2.*

Os fenótipos hormonais correlacionam-se bem com os genótipos da CYP21A2; no entanto, a genotipagem não pode detectar a forma perdedora de sal. Heterozigotos têm 17OHP ligeiramente elevados após a estimulação com ACTH, mas há sobreposição com indivíduo não afetado. Outros analitos foram usados como marcadores de heterozigose, mas a genotipagem é um método superior de detecção de heterozigotos. Heterozigotos devem receber aconselhamento genético. A publicação da *Endocrine Society* traz considerações mais detalhadas sobre o diagnóstico e também informações sobre tratamento das diferentes formas da HAC e está disponível para consulta.

## Assessoria Científica Lab Rede

### Referência

Speiser PW et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: Na Endocrine Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2018,103(11):4043-4088.

Disponível em <https://academic.oup.com/jcem/article/103/11/4043/5107759>