

Triagem Neonatal Para Hiperplasia Adrenal Congênita: Experiência do Estado do Rio de Janeiro

Cláudia B.M.A. Cardoso
Armando A. Fonseca
Maria de Fátima S. Oliveira
Basílio B. Pereira
Marília M. Guimarães

Associação de Pais e Amigos dos
Excepcionais (APAE-Rio) e
Serviço de Endocrinologia do
Hospital Universitário
Clementino Fraga Filho – UFRJ,
Rio de Janeiro, RJ.

Recebido em 14/08/04
Aceito em 10/11/04

RESUMO

Objetivo: Descrever a distribuição das concentrações de 17OH Progesterona (17OHP) na triagem neonatal para pesquisa de Hiperplasia Adrenal Congênita por deficiência da 21hidroxilase (HAC-D21OH). **Casuística e Método:** Análise da 17OHP por método imunofluorimétrico em 76.360 amostras de sangue colhido em papel filtro no período de junho de 1992 a dezembro de 2000 no Estado do Rio de Janeiro. O valor de corte foi definido em 10ng/mL e os casos com resultados acima deste valor eram chamados para nova coleta. **Resultados:** Foram reconvocados 38 casos para nova coleta, sendo confirmados 11 casos com a forma clássica da HAC-D21OH (4 do sexo masculino, 6 feminino e 1 indeterminado), com valores de 17OHP na primeira amostra variando de 25 a 254,5ng/mL (média de 133ng/mL) e na segunda amostra de 45,86 a 360ng/mL (média de 218,84ng/mL). Os pacientes com a forma perdedora de sal apresentaram concentrações mais elevadas que os com a forma virilizante simples, tanto na primeira amostra (média de 169,21 contra 27,46ng/mL) quanto na segunda (média de 227,16 versus 110,95ng/mL). As concentrações de 17OHP nos 27 casos não confirmados (falso-positivos) variaram de 10,27 a 27,50ng/mL (média de 14,80ng/mL) na primeira amostra e de 2,39 a 32,39ng/mL (média 10,07ng/mL) na segunda amostra. Oito mantiveram concentrações de 17OHP moderadamente elevadas, sendo que normalizaram no decorrer do primeiro ano de vida em 7 casos, e em 1 paciente, apesar de assintomático, manteve valores elevados de 17OHP durante o acompanhamento de oito anos, com teste de estímulo com ACTH compatível com a forma não clássica da HCA-D21OH. **Conclusão:** A dosagem da 17OHP foi um método eficaz para a triagem da HAC-D21OH sendo capaz de discriminar as crianças normais daquelas acometidas pela forma clássica da doença. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/1:112-119)

Descritores: 17OHProgesterona; Triagem neonatal; Hiperplasia adrenal congênita

ABSTRACT

Congenital Adrenal Hyperplasia Newborn Screening: Rio de Janeiro Experience.

Objective: To determine the 17OH progesterone (17OHP) levels in the neonatal screening for Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency (CAH-21OHD). **Casuistic and Method:** The evaluation was performed using 76,360 paper filter samples, obtained from newborn screening in Rio de Janeiro from June 1992 to December 2000. The 17OHP were assayed by fluoroimmunoassay method using the blood collected onto filter paper cards. The cut-off level was 10ng/mL. The infants with 17OHP levels above this cut-off were recalled to undergo a new dosage. **Results:** Thirty-eight patients presented 17OHP levels above the cut-off limit. In 11 (4 males, 6 females, 1 undefined gender) the diagnoses of CAH-21OHD were confirmed. Their 17OHP levels ranged from 25 to 254.5ng/mL (mean: 133.84ng/mL) on the first analysis and

from 46.86 to 360ng/mL (mean: 218.84ng/mL) on the second analysis. The patients with the salt-wasting form showed higher 17OHP levels when compared to simple virilizers, both on the first analysis (mean: 169.21ng/mL vs 27.46ng/mL) and on the second one (mean: 227.16ng/mL vs 110.95ng/mL). Among the 27 infants without confirmed disease (false-positives), 17OHP levels ranged from 10.27 to 27.5ng/mL (mean: 14.8ng/mL) on the first sample and from 2.39 to 32.39ng/mL (mean: 10.07ng/mL) on the second. In this group, 8 children maintained borderline 17OHP levels during a variable period, but in 7 of them it was normalized before the first year of life. In the remaining case, who was asymptomatic after 8 years of follow-up, a cortrosin stimulation test was compatible with the non-classic form of the disease.

Conclusion: These data confirm that 17OHP analysis was a reliable test to CAH-21OHD neonatal screening and was able to differentiate between normal infants and those with the classical form of CAH-21OHD. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/1:112-119)

Keywords: 17OHProgesterone; Neonatal screening; Congenital adrenal hyperplasia

A TRIAGEM NEONATAL teve início no começo da década de 1960, quando Güthrie desenvolveu uma técnica para detecção da fenilcetonúria a partir do sangue colhido em um papel com alto grau de absorção. Na década de 70, iniciou-se a pesquisa do hipotireoidismo congênito pela dosagem do T4, utilizando-se o mesmo material colhido para a pesquisa da fenilcetonúria. Desde então, milhares de crianças têm sido beneficiadas com a prevenção da deficiência mental (1). No Brasil, os programas para a triagem destas doenças iniciaram-se no final da década de 70. Entretanto, apesar de atualmente já estarem disponíveis testes para a detecção precoce de várias outras doenças, o Programa Nacional de Triagem Neonatal recomenda apenas as pesquisas do hipotireoidismo congênito, da fenilcetonúria, da anemia falciforme e da fibrose cística em alguns estados (2).

A partir de 1977 tornou-se possível o diagnóstico precoce da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase (HAC-D21OH) por meio de triagem neonatal quando Pang e cols. (3), e posteriormente outros pesquisadores, descreveram uma técnica de ensaio para a dosagem da 17OH Progesterona (17OHP) a partir do sangue de recém-nascidos colhido em papel filtro (4-7).

O primeiro programa mundial de triagem para HAC-D21OH foi introduzido no Alasca, pois a incidência desta doença é excepcionalmente elevada entre os esquimós Yupik (6). Os resultados mostraram

uma incidência de indivíduos com a forma perdedora de sal ainda maior que a esperada, passando de 1:490 para 1:282 após a triagem. Subseqüentemente, vários programas foram iniciados na Itália, Japão, França, Suécia, Suíça, Nova Zelândia e Israel, assim como em outros países onde a incidência da HAC-D21OH é muito elevada, como na Islândia (4-8). A triagem para HAC-D21OH foi introduzida nos EUA em 1987 e, atualmente, 38 estados norte-americanos realizam rotineiramente esta investigação (9).

Os benefícios da triagem tornaram-se aparentes logo que os resultados dos primeiros programas foram publicados, e surgiram vários estudos comparativos entre os dados antes e após a introdução da triagem para HAC.

Em 1993, Pang e cols. (10) coletaram dados dos programas de triagem para HAC-D21OH existentes em 29 países. Dos 409 casos confirmados, 68% foram identificados apenas pelos testes de triagem. Mesmo nos casos em que a suspeita era maior, os resultados dos testes de triagem aceleraram o diagnóstico de HAC. A relação entre a incidência da doença no sexo masculino e no feminino foi de 1:0.95, próxima da esperada para uma doença de herança autossômica recessiva. A incidência mundial para a forma clássica a partir dos dados de 6,5 milhões de RN submetidos à triagem foi de 1:15.000 nascidos vivos, variando de 1:10.000 e 1:14.000 nos países da Europa, exceto na Escócia e Espanha, com valores mais baixos, e de 1:15.000 a 1:16.000 na América do Norte, chegando até a 1:280 nos esquimós Yupik do Alasca e 1:2.100 na ilha francesa La Réunion, no Oceano Índico (6,8,11-13).

Atualmente está bem estabelecido que a triagem reduz significativamente a idade ao diagnóstico das crianças com HAC-D21OH (13-17). O maior benefício do diagnóstico precoce é a redução da morbidade e mortalidade pelas crises de perda de sal. Os pacientes do sexo masculino com a forma perdedora de sal são mais propensos ao atraso no diagnóstico, já que não apresentam ambigüidade genital como alerta ao pediatra. Os trabalhos com as maiores casuísticas (8,11,13) mostram predomínio da forma clássica perdedora de sal em relação à forma virilizante simples (2,7:1), em conformidade com o esperado. No tocante à morbidade, os recém-nascidos diagnosticados via triagem neonatal apresentam hiponatremia menos importante e tendem a ser hospitalizados por períodos de tempo menores (14,15). O período para a definição correta do sexo também é bastante reduzido (15,18).

Um dos problemas da triagem para HAC-D21OH é o excessivo número de resultados falso-

positivos devido às reações cruzadas da 17OHP com outros esteróides contidos no plasma neonatal, principalmente a progesterona, o cortisol e os esteróides conjugados, como os sulfatos e os glucuronídeos (19); esses esteróides chegam, em alguns casos como o da 17 α -OH Pregnenolona, a ter concentrações 10 vezes maiores no plasma do cordão umbilical e até o final do 1^o mês de vida que no plasma do adulto (19-24). Assim sendo, os kits que reagem 5% ou mais com estes esteróides devem ser evitados. Os métodos de radioimunoensaio direto (sem extração) são muito susceptíveis a interferências, em especial com a 17 α -OH Pregnenolona, elevando falsamente a 17OHP. Já os ensaios imunofluorimétricos baseiam-se na competição entre a 17OHP da amostra e a 17OHP marcada com európio por um número limitado de sítios de ligação a anticorpos policlonais específicos para 17OHP (derivados de coelho). As reações cruzadas com este método são muito menores do que com o radioimunoensaio, ocorrendo principalmente com a progesterona (3,6%) e muito menos com a 17 α -OHPregnenolona (0,13%) (25).

Quando se inicia um programa de triagem neonatal recomenda-se que o ponto de corte para a 17OHP deve ser estabelecido, independentemente da técnica utilizada, próximo ao percentil 99 de uma curva normal para sangue de RN em papel filtro (25).

Os valores de 17OHP são invariavelmente mais elevados em recém-nascidos com baixo peso (< 2000g) e prematuros (< 34 semanas de idade gestacional). Este fato é decorrente da inabilidade do fígado imaturo em metabolizar adequadamente a 17OHP e/ou ao estresse causado por intercorrências agudas comuns nessas situações (17,19,21,23,24).

O *Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology* (26) recomenda que a coleta de sangue para triagem para HAC-D21OH seja feita entre 48 e 72h após o nascimento e no máximo até o final da primeira semana de vida. Os recentes trabalhos que utilizam a genotipagem de CYP21B como complemento à triagem para HAC-D21OH trouxeram dados mais objetivos entre a relação dos valores de 17OHP, as formas clínicas e o genótipo apresentado (13,27-31). A maior utilização da análise molecular, entretanto, refere-se à elucidação dos casos duvidosos, evitando, assim, o tratamento desnecessário. Witchel e cols. (31) compararam os valores de 17OHP e a análise molecular da CYP21 em 15 pacientes identificados pelos testes de triagem neonatal. Foram identificadas mutações em ambos os alelos em 80% destes pacientes, os quais apresentavam valores inequívocos

de 17OHP (30 a 327ng/mL de sangue total). Os três pacientes para os quais não foram detectadas mutações apresentaram valores elevados de 17OHP (73, 45 e 64ng/mL) na primeira amostra, porém com normalização em amostras posteriores. Estes pacientes mantiveram-se assintomáticos por um período de acompanhamento de dois a cinco anos. Apesar dos autores não poderem excluir a possibilidade de mutações ainda não identificadas, sugerem que o aumento da 17OHP seja decorrente da prematuridade, já que a idade gestacional nesse trabalho variou de 33 a 37 semanas. Da mesma forma, Nordenström e cols. (29) avaliaram a genotipagem como complemento à triagem neonatal para HAC-D21OH em 91 crianças diagnosticadas no período de 1986 a 1997. O ponto de corte utilizado foi 75nmol/L de plasma (10ng/mL de sangue total). Valores de 17OHP acima de 500nmol/L (74ng/mL de sangue total) na primeira amostra foram claramente associados aos genótipos mais graves e à forma clássica da doença. Os valores de 17OHP mais baixos (150 a 200nmol/L) na primeira amostra não discriminaram os falso-positivos dos pacientes com as mutações mais leves ou relacionadas à forma não clássica.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar as concentrações de 17OHP em sangue total colhido em papel filtro de crianças submetidas à triagem neonatal para HAC-D21OH no Estado do Rio de Janeiro.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

O período de estudo foi compreendido entre os meses de junho de 1992 e dezembro de 2000. Considerando que a triagem para HAC não estava incluída nos programas de saúde pública, a dosagem da 17OHP foi realizada apenas quando houve solicitação por parte do Pediatra assistente. Dessa forma, a casuística não foi homogênea pelo fato de a coleta ter sido realizada em idades variáveis (entre 48 horas e 6 semanas de vida) e em alguns casos em crianças sintomáticas. As amostras de sangue foram colhidas nas maternidades, nos postos de saúde ou no Laboratório da APAE-Rio através da punção de uma das faces laterais do calcanhar com lanceta própria (BD[®]), permitindo a formação de uma grande gota de sangue que foi então impregnada em papel filtro (S&S2992[®]). Foram aceitas apenas amostras colhidas após 48 horas de vida. A 17OHP foi

dosada por método imunofluorimétrico de fase sólida (AutoDELFIA Neonatal 17-OH Progesterone kit, Wallac Ou, Turku, Finland). A partir de 1997, as análises estiveram sob o controle de qualidade do *Newborn Screening Quality Assurance Program – Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA*. Todas as dosagens foram realizadas no Centro de Diagnóstico e Pesquisa Dr. Raymundo Britto, CDP – APAE-Rio.

Foram considerados normais os valores de 17OHP em sangue total abaixo de um ponto de corte pré-estabelecido: para RN a termo e com peso ao nascer > 2500g ele foi de 10ng/mL, e para RN com menos de 36 semanas de gestação e/ou com peso ao nascer < 2500g de 15ng/mL. Foram considerados suspeitos os pacientes que apresentaram concentrações de 17OHP maiores que estas. Os casos suspeitos foram reconvocados por meio de carta padrão, contato telefônico com o Hospital ou Pediatra, sendo colhidas informações sobre o sexo ou presença de genitália ambígua e o estado de saúde da criança, e solicitada nova amostra de sangue para elucidação do diagnóstico. A amostra inicial em papel filtro foi denominada 1ª amostra e a amostra de reconvocação em papel filtro 2ª amostra.

As crianças que apresentaram na 2ª amostra valores de 17OHP abaixo do ponto de corte (10ng/mL) foram consideradas normais e definidas como casos falso-positivos para a forma clássica da HAC-D21OH. As crianças que apresentaram valores de 17OHP acima de 10ng/mL na 2ª amostra foram avaliadas clínica e laboratorialmente para confirmação do diagnóstico, definição da forma clínica e necessidade de medicação.

Do total de exames realizados, foram calculados o número de casos suspeitos, a frequência do número

de casos confirmados da forma clássica da HAC-D21OH e o valor preditivo positivo de um resultado positivo. Para os casos suspeitos foram calculadas média e desvio-padrão dos valores de 17OHP, o mesmo ocorrendo posteriormente entre os casos confirmados da forma clássica da HAC-D21OH para as formas perdedora de sal e virilizante simples. Foi aceito o nível de significância com p menor que 0,05.

RESULTADOS

Um total de 76.360 crianças foram incluídas no estudo. A idade da primeira coleta variou de 2 a 46 dias (média 16,21 dias; DP: 12,47), sendo 47% do sexo feminino, 53% do sexo masculino e um caso sexo indeterminado.

Trinta e oito apresentaram valores de 17OHP acima do ponto de corte pré-estabelecido, sendo denominadas casos suspeitos e reconvocadas para nova dosagem de 17OHP.

Destes 38 casos suspeitos, o diagnóstico da forma clássica da HAC-D21OH foi confirmado em 11 casos, sendo 6 do sexo feminino, 4 masculino e 1 indefinido (que evoluiu a óbito antes dos exames confirmatórios); não houve confirmação em 27, 12 do sexo feminino e 15 masculino.

A eficácia do teste, considerando-se vários pontos de corte para a 17OHP em sangue total, pode ser avaliada na tabela 1. Os valores de 17OHP na 1ª e na 2ª amostras nos casos confirmados e nos falso-positivos podem ser vistos na tabela 2.

As meninas apresentavam graus variáveis de virilização da genitália externa (Prader III a V), todas foram classificadas como perdedoras de sal, exceto uma. Entre os pacientes do sexo masculino, 2 apresen-

Tabela 1. Eficácia dos vários pontos de corte para a 17OH Progesterona em sangue total em papel filtro.

Ponto de corte (ng/mL)	> 10	> 15	> 20	> 25	> 30	> 35	> 40
Casos confirmados	11/11	11/11	11/11	11/11	7/11	7/11	7/11
Falso-positivos	27	10	2	2	1	1	1
VPP (%)	28	52	84	84	87	87	87

VPP: valor preditivo positivo de um resultado positivo

Tabela 2. Valores da 17OH Progesterona em sangue total na primeira e na segunda amostras em papel filtro nos casos confirmados e nos falso-positivos.

Grupos	n	Valores de 17OHProgesterona (ng/mL)							
		Média		Desvio-padrão		Valor mínimo		Valor máximo	
		1ª	2ª	1ª	2ª	1ª	2ª	1ª	2ª
Casos confirmados	11	133,09	218,84	85,33	114,92	25	45,86	254,5	360
Falso-positivos	27	14,8	10,07	3,81	7,75	10,27	2,39	27,5	32,39

Tabela 3. Valores da 17OH Progesterona em sangue total na primeira e na segunda amostras em papel filtro de acordo com a forma clínica da Hiperplasia Adrenal Congênita por deficiência da 21-hidroxilase.

Forma Clínica	n	17OH Progesterona (ng/mL)			
		1ª amostra		2ª amostra	
		Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão
Perdedora de sal	8	169,21	70,99	227,16	103,3
Virilizante simples	3	27,46	1,77	110,95	9,19

tavam a forma perdedora de sal e 2 a forma virilizante simples. A média e o desvio-padrão entre as formas clínicas na 1ª e 2ª amostras encontram-se na tabela 3.

Dos 27 casos com diagnóstico de HAC-D21OH não confirmado (falso-positivo), 18 normalizaram os valores de 17OHP na 2ª amostra. Oito pacientes, todos assintomáticos, mantiveram valores persistentemente elevados de 17OHP por período variável, sendo que dois deles eram prematuros. A normalização da 17OHP ocorreu durante o primeiro ano de vida em sete desses casos. Um paciente apresentou valores moderadamente elevados de 17OHP durante oito anos de acompanhamento, mantendo-se sempre assintomático; o teste de estímulo com cortosina foi compatível com a forma não-clássica da HAC-D21OH.

DISCUSSÃO

Os resultados apresentados demonstram que a dosagem da 17OHP para triagem da HAC-D21OH é um exame eficaz para discriminar pessoas normais de doentes, como devem ser os exames de triagem de populações.

A forma clássica da HAC-D21OH é uma doença de alta morbidade e mortalidade e preenche os critérios necessários para ser indicada como exame de triagem neonatal: o teste de triagem é eficaz e seguro, possibilita o tratamento precoce e minimiza a morbimortalidade (8,10,13). Os dados dos programas de triagem neonatal indicam claramente os benefícios da triagem para HAC-D21OH, principalmente no que se refere às complicações graves, como a crise de perda de sal e o registro civil incorreto de meninas. Por este motivo, apesar de ainda não estar incluído no programa de triagem neonatal do Estado do Rio de Janeiro, é solicitado com frequência pelos Pediatras.

A utilização de um ensaio imunofluorimétrico para a dosagem da 17OHP mostrou-se eficaz em minimizar as dificuldades metodológicas inerentes ao exame, como a possibilidade de reações cruzadas nos ensaios entre a 17OHP e os esteróides da zona adre-

nal fetal.

De modo semelhante ao referido na literatura (6,13,15,29), observou-se que a maior parte dos pacientes com as formas mais graves da HAC-D21OH apresentou valores muito mais elevados de 17OHP na primeira coleta, mesmo nos primeiros dias de vida. Os valores de 17OHP destes pacientes foram maiores que 100ng/mL de sangue total. Um único paciente com a forma perdedora de sal apresentou valor mais baixo (25,71ng/mL de sangue total) na 1ª amostra, no entanto a amostra confirmatória mostrou valor bem mais elevado (65ng/mL de sangue total). Nordenström e cols. encontraram resultados semelhantes utilizando como complemento a análise molecular de CYP21B: apenas os pacientes com as manifestações clínicas mais graves e com as mutações também mais graves apresentaram valores de 17OHP entre 700 e 1.400nmol/L de plasma (100 a 200ng/mL de sangue total) (29).

Nesta casuística, os pacientes com a forma virilizante simples apresentaram valores mais baixos de 17OHP que os perdedores de sal na 1ª amostra, sendo, em alguns casos, indistinguíveis dos encontrados em alguns pacientes falso-positivos. Na 2ª amostra, porém, estes valores elevaram-se, havendo nítida distinção com os falso-positivos.

Alguns casos da forma não-clássica da HAC-D21OH têm sido detectados em programas de alguns países (13,27,29,30). No estado do Texas (EUA), 87% desses casos são detectados na 2ª amostra colhida rotineiramente com duas semanas de vida, observando-se uma frequência de 1:35.870 para esta forma clínica. Esta incidência é muito menor do que a esperada (1:1.000) a partir da frequência dos alelos na população geral. Os valores de 17OHP observados nestes pacientes também foram significativamente mais baixos do que os pacientes com a forma clássica, havendo, entretanto, algumas sobreposições com a forma virilizante simples. Durante o período deste estudo, detectou-se um único paciente com a forma não-clássica da HAC-D21OH, que apresentou valor moderadamente elevado de 17OHP na 1ª amostra (18,28ng/mL), mantendo-se em níveis semelhantes por um período de acompanhamento de 8 anos, ape-

sar de manter-se assintomático.

Desta forma, deve-se considerar que a triagem neonatal não seja uma maneira eficaz para detectar as formas não-clássicas. Isso se deve ao fato de que programas que estabelecem um ponto de corte muito baixo com o objetivo de detectar todas as formas da doença apresentam altos índices de resultados falso-positivos. Deve ser levado em conta, portanto, ao estabelecer o ponto de corte, o custo do acompanhamento desses pacientes, considerando a realidade de cada país, além da carga de sofrimento da família. Além disso, apesar de ainda não existirem estudos de longo prazo, é controversa a existência de melhora significativa no crescimento e desenvolvimento de indivíduos com a forma não clássica detectados pela triagem neonatal e tratados precocemente (13,32).

Com relação às crianças assintomáticas que apresentaram elevação moderada da 17OHP por período variável, a conduta foi o acompanhamento clínico, dosagem de 17OHP e androgênios até normalização, que ocorreu durante o primeiro ano de vida em sete das oito crianças. O teste de estímulo com cortrosina somente foi realizada em um paciente, como já descrito. Para os demais, considerou-se que este teste não traria informações que pudessem modificar a conduta com base em dados clínicos. Além disso, como descrito, alguns autores têm demonstrado a falta de concordância entre o teste de estímulo com cortrosina e o quadro clínico (13,30).

Therrel e cols. (13) encontraram sobreposições entre os valores de 17OHP após cortrosina entre a forma perdedora de sal e a virilizante simples, assim como entre a virilizante simples e a forma não clássica. Os mesmos autores consideram que alguns destes pacientes assintomáticos que mantêm valores moderados de 17OHP tenham o que os autores designaram de "síndrome da adrenal fetal persistente". Não se pode descartar a possibilidade de que estas crianças venham a manifestar sinais clínicos da forma não clássica ou de outro defeito enzimático em algum momento de suas vidas.

A avaliação comparativa dos diversos pontos de corte do método mostrou que se o mesmo fosse de 15ng/mL, todos os pacientes com a forma clássica seriam detectados e haveria uma redução do número de reconvocados, com um aumento do VPP de 28% para 52%; além disso, o paciente com a forma não clássica ainda seria detectado. Com os pontos de corte de 20ng/mL e 25ng/mL, o número de reconvocados seria muito pequeno e não detectaríamos a maioria dos pacientes que apresentaram valores elevados de 17OHP na 2ª amostra. Entretanto, haveria o risco de

não detectar casos menos graves da forma clássica, conforme tem sido descrito (29,33). Com pontos de corte maiores ainda, haveria um comprometimento da sensibilidade do teste, o que não é desejável quando se considera a triagem de populações.

Com os dados obtidos, não é possível estimar a incidência populacional da HAC-D21OH por vários motivos. Inicialmente pelo fato de que apenas uma parcela pequena e selecionada da população tem acesso a este tipo de exame, conferindo um baixo índice de cobertura do teste. Além disso, a idade da primeira coleta nesta população foi muito tardia quando comparada a outros países. Isto se deve a vários fatores, que incluem a alta precoce da maternidade, que inviabiliza a coleta quando o RN ainda encontra-se em ambiente hospitalar; a desinformação tanto da população quanto dos profissionais da área de saúde quanto à época ideal da coleta; e a dificuldade de acesso a unidades de saúde, principalmente em áreas afastadas dos centros urbanos. Desta forma, muitas crianças podem ter desenvolvido crise de perda de sal antes de serem submetidas aos testes de triagem. Isto pode ser observado pela maior prevalência da forma perdedora de sal entre meninas. Pode-se supor, portanto, que a incidência da doença seja muito maior do que se imagina. Com a implantação de um programa de triagem para HAC-D21OH em maior escala seria possível avaliar a real incidência da doença na nossa população e aplicar estratégias de políticas de saúde nesta área. Com o aumento do número de casos detectados seria possível, também, identificar um maior número de famílias de risco visando o aconselhamento genético.

Para atingir os objetivos da triagem para HAC-D21OH seria necessário, portanto, que todas as crianças realizassem o teste na primeira semana de vida, evitando-se a crise de perda de sal ou registro de nascimento incorreto na maioria dos casos. Devido à complexidade na interpretação deste teste, todo programa deve ser acompanhado por um especialista para evitar extremos, como o atraso no diagnóstico ou o tratamento desnecessário.

Pode-se concluir, assim, que a dosagem da 17OHP mostrou ser um método eficaz na distinção entre os pacientes normais e aqueles com a forma clássica da HAC-D21OH detectados pela triagem neonatal, sendo que os pacientes com a forma clássica apresentam concentrações extremamente elevadas de 17OHP desde os primeiros dias de vida, as quais elevam-se ainda mais na segunda amostra. Nos pacientes com a forma virilizante simples, as concentrações da 17OHP são mais baixas do que os que apresentam a forma perdedora de sal. Alguns casos da forma não

clássica da HAC-D21OH podem também ser detectados pela triagem neonatal; entretanto, não podemos descartar a possibilidade de que os casos falso-positivos venham a apresentar em algum momento sinais clínicos da forma não clássica desta doença. Finalmente, as crianças assintomáticas e com valores de 17OHP moderadamente elevados devem ser acompanhadas clinicamente e submetidas a análise molecular do gene CYP21, sempre que possível.

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Pediatrics. Newborn Screening fact sheets. **Pediatrics** **1996**;98:467-72.
2. **Portaria Ministerial GM/MS de 06 de junho de 2001**. Diário Oficial da União.
3. Pang S, Clark AT, Freeman LC. Microfilter paper method for 17-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab** **1977**;45:1003-8.
4. Cacciari E, Balsamo A, Cassio A, Piazzì S, Bernardi F, Salardi F, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. **Arch Dis Child** **1983**;58:803-6.
5. Cicognani A. The experience of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. **Horm Res** **1992**;37(suppl):34-8.
6. Pang S, Murphey W, Levine LS, Spence DA, Leon A, La Franchi S, et al. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. **J Clin Endocrinol Metab** **1982**;55:413-20.
7. Sólyom J, Hugues IA. Value of selective screening for congenital adrenal hyperplasia in Hungary. **Arch Dis Child** **1989**;64:338-42.
8. Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. **J Med Screen** **1993**;2:105-39.
9. Honour JW, Torresani T. Evaluation of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. **Horm Res** **2001**;55:206-11.
10. Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. **J Med Screen** **1993**;2:105-39.
11. Suwa S. Nationwide survey of neonatal mass-screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan. **J Med Screen** **1994**;3:141-51.
12. Cutfield WS, Webster D. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the New Zealand. **J Pediatr** **1995**;126:118-21.
13. Therrell Jr BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. **Pediatrics** **1998**;101:583-90.
14. Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, Domek DB, Jelley DH, Blacktt PR, et al. Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. **Arch Pediatr Adolesc Med** **1999**;153:1272-8.
15. Thilén A, Nordenstrom A, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. **Pediatrics** **1998**;101:E11.
16. Lebovitz RM, Pauli RM, Laxova R. Delayed diagnosis in congenital adrenal hyperplasia. Need for newborn screening. **Am J Dis Child** **1984**;138:571-3.
17. Thompson R, Seargeant L, Winter JSD. Screening for congenital adrenal hyperplasia: distribution of 17OH Progesterone concentrations in neonatal blood spot specimens. **J Pediatr** **1989**;114:400-4.
18. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Endocr Rev** **2000**;21:245-91.
19. Wallace AM, Beesley J, Thomson M, Giles CA, Ross AM, Taylor NF. Adrenal status during the first month of life in mature and premature human infants. **J Endocr** **1987**;112:473-80.
20. Wong T, Shackleton CHL, Covey TR, Ellis G. Identification of the steroids in neonatal plasma that interfere with 17-hydroxyprogesterone radioimmunoassays. **Clin Chem** **1992**;38:1830-7.
21. Hingre RV, Gross SJ, Hingre KS, Meyes DM, Richman RA. Adrenal steroidogenesis in very low birth weight preterm infants. **J Clin Endocrinol Metab** **1994**;78:266-70.
22. Honour JW, Brook CGD. Clinical indications for the use of urinary steroids profiles in neonates and children. **Ann Clin Biochem** **1997**;34:45-54.
23. Malunowicz EM, Mitowska Z, Bal K, Nizankowska-Blaz T, Moszczyńska E, Iwanicka Z, et al. Definitive diagnosis of enzymatic deficiencies of steroidogenesis in at-risk newborns and infants by urinary marker analysis using CG/MS-SIM. **Horm Res** **1997**;48:243-51.
24. Seron-Ferre M, Lawrence CC, Siitieri PK, Jaffe RB. Steroid production by definitive and fetal zones of the human fetal adrenal gland. **J Clin Endocrinol Metab** **1978**;47:603-9.
25. Papendieck LG, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bergadá C. Congenital adrenal hyperplasia and early newborn screening: 17 α -hydroxyprogesterone (17 α -OHP) during the first days of life. **J Med Screen**

-
- 1998;5:24-6.
26. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Pediatric Endocrinology. Procedure for neonatal screening of the European Society for Pediatric Endocrinology. **Horm Res** 2001;55:201-5.
27. Fitness J, Dixit N, Webster D, Torresani T, Pergolizzi R, Speiser PW, et al. Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:960-6.
28. McCabe ER, McCabe LL. State-of-the-art for DNA technology in newborn screening. **Acta Paediatr** 1999;88(suppl):58-60.
29. Nordenström A, Thilén A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:1505-9.
30. Tajima T, Nakai KFJ, Toyoura T, Shimozawa K, Kusuda S, Goji K, et al. Molecular basis of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency detected by neonatal mass screening in Japan. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:2350-6.
31. Witchel SF, Nayak S, Suda-Hartman M, Lee PA. Newborn screening for 21-hydroxylase deficiency: results of CYP21 molecular genetic analysis. **J Pediatr** 1997;131:328-31.
32. New MI, Gertner JM, Speiser PW, del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. **Acta Paediatr Jpn** 1988;30:79-88.
33. Gudmundsson K, Majzoub JA, Bradwin G, Mandel S, Rifai N. Virilising 21-hydroxylase deficiency; timing of newborn screening and confirmatory tests can be crucial. **J Pediatr Endocrinol Metab** 1999;12:895-901.

Endereço para correspondência:

Cláudia Braga Monteiro A. Cardoso
Centro Ambulatorial de Prevenção - APAE-Rio
Rua Bom Pastor 41
20521-060 Rio de Janeiro, RJ
E-mail: claudiabraga@openlink.com.br