

Cribado neonatal: Resúmenes para el Pediatra de Atención Primaria

L. Tenorio / A. Sáiz

Ciertas enfermedades genéticas pueden debutar en el período neonatal. Otras veces su aparición es más atípica y pueden ser reconocidas algunos meses o incluso años más tarde. Por tanto, sus manifestaciones clínicas (no medro, vómitos o letargia) pueden ser infravaloradas fuera del ámbito hospitalario. Obviamente, estos comentarios vienen a justificar un obligado compromiso que, en definitiva, nos viene a involucrar, en cierta manera, a todo el personal sanitario (seamos pediatras o médicos de familia, hospitalarios como extrahospitalarios), que en definitiva facilite el poder procesar, en el momento justo, cada cribado de las enfermedades susceptibles (1).

Objetivos

Los objetivos que se persiguen, no van a ser otros que la realización del cribado y el tratamiento de los trastornos consiguientes que afectan al desarrollo del niño, y que en definitiva es la prevención del retraso mental. El cribado debe estar justificado por su coste y beneficio, y por tanto debe caracterizarse por ser un método simple, fiable, reproducible, con un coste discreto, encaminado hacia una patología frecuente, debe llevar aparejado un tratamiento disponible y eficaz, con una rentabilidad pronóstica mejorable por su detección precoz, y finalmente con un porcentaje de falsos positivos bajo (1).

Clasificación:

- I. *Cribado clásico no selectivo neonatal.*
 - I.I. *Detección de la fenilcetonuria.*
 - I.II. *Cribado del hipotiroidismo congénito.*
- II. *Cribado selectivo.*
 - II.I. *Fibrosis quística.*
 - II.III. *Hiperplasia adrenal congénita.*
 - II.IV. *Cribado neonatal de la deficiencia de 21-hidroxilasa.*
- III. *Cribado en embarazadas.*
- IV. *Cribado para detección de heterocigóticos.*
- V. *Cribado anónimo.*

Generalidades

El cribado debe constar de un análisis precoz, sencillo, aplicable a toda la población de RN sanos, y encaminado a detectar enfermedades o defectos que potencialmente son susceptibles de lesiones irreversibles. Se trata de un análisis que puede descartar a una gran proporción de la población estudiada, que proporciona un número de falsos positivos y negativos mínimos, y de fácil remitiencia para realizar su procesado (1).

I. *Cribado clásico no selectivo neonatal*

I.I. Detección de la fenilcetonuria

Históricamente, hay que recordar que FOLLING fue quien consiguió identificar esta en-

Palabras clave: Cribado neonatal. Estrategia.

Fecha de recepción: Febrero 2003

Seminario Médico

Año 2003. Volumen 55, N.º 2. Págs. 75-80

fermedad, para más tarde GUTHRIE elaborar su respectivo cribado, y finalmente el protagonista fue BICKEL, que llegó a realizar su tratamiento.

La enfermedad fenilcetonúrica se debe a un déficit del fenilalanina hidroxilasa, que consecuentemente dificulta el paso de fenilalanina a tirosina. Por tanto, se acumula fenilalanina, disminuyendo la tirosina y privando al organismo de este aminoácido esencial. El 97% se debe a una mutación del gen responsable de la fenilalanina-OH, mientras que el 3% es por defecto del cofactor BH4 (disminuyendo los niveles de dopa, 5 OH-triptófano y serotonina) (2).

Cribado neonatal

Si los niveles de fenilalanina en sangre son superiores a 100-120 micromol/ml, se considera el cribado positivo. Si son superiores a 240-360, es muy posible la existencia de alteraciones irreversibles del SNC. Por tanto, en los niños afectados es deseable mantener unos niveles, que oscilen entre 40 y 240, permitiendo así un desarrollo «normal». En principio no se debe realizar antes de las 48 h de vida, salvo si el niño toma lactancia materna, donde debemos ser más estrictos. Por otro lado, si se ha realizado el cribado antes de 24 h de vida y es normal, se debe repetir a los 15 días. Se debe aprovechar esta extracción para hacer simultáneamente el cribado de hipotiroidismo, salvo en pretérminos, donde se deben hacer simultáneamente ambas determinaciones a la semana de vida (3). De igual manera, se debe actuar en los RN sometidos a transfusión, exanguino o alimentación parenteral. Actualmente, se emplea el método de fluorimetría o enzimoimmunoensayo, y en un futuro se vislumbran los sistemas de doble espectrofotometría de masas, y los métodos de biología molecular, que identifican mutaciones para el gen PheOH (4). Se consideran los resultados positivos, cuando existe un aumento de 2 DS para los valores de referencia del centro realizador (5).

Identificación y localización del recién nacido con cribado positivo

Para su diagnóstico y correspondiente tratamiento es necesario no posponer su estudio más allá de los 8 días de vida (4).

Diagnóstico de los casos con cribado positivo

Se debe someter a todo niño con un resultado positivo, a un protocolo que confirme y proporcione su etiología y permita estudiar la mutación genética específica responsable (4).

Tratamiento de los enfermos

El tratamiento es dietético y/o farmacológico. Debe ser precoz y de por vida. No existe un verdadero consenso respecto a las cifras que sirven de punto de corte para iniciar el tratamiento dietético. Hay varias propuestas que, en definitiva, rondan entre niveles de 400-600. De cualquier manera, el tratamiento farmacológico se hará cuando haya un defecto del cofactor (4).

I.II. Cribado del hipotiroidismo congénito

Se puede realizar de tres maneras: determinando TSH, la T4 o el conjunto de TSH+T4. La técnica es por RIA o inmunofluorescencia. La determinación de la TSH, tiene la ventaja de proporcionar una mayor especificidad y la de poder detectar un hipotiroidismo leve. Por otro lado, tiene el inconveniente de no permitir detectar hipotiroidismos hipofisarios, o hipotalámicos. Se debe hacer entre el 2.º día y el 5.º día de vida, y su valoración se hace en virtud a estos valores: una TSH menor de 20, es negativa, superior a 50 se considera positiva, aunque se debe confirmar. Finalmente, si la TSH está en el rango 20-50, también se debe procesar una nueva muestra (3).

Diagnóstico de confirmación

Se establece a través de la determinación de todo un perfil tiroideo: TSH, T4 libre, T3 libre, TBG (permite el diagnóstico diferencial de atiroiosis de otras alteraciones de la glándula), Ac. Bloqueantes TH-Rb, eco-

grafía, gammagrafía, edad ósea y la determinación de los niveles de yoduria (3).

Tratamiento y control evolutivo

Debe ser inmediato, incluso antes de llevar a cabo su confirmación. Para ello administrar L-Tiroxina, a 8-10 microgrs/k/día. Desde un principio, se deben realizar controles semanales, y posteriormente cada 2 meses (3).

II. Cribado selectivo

Generalidades

Indicaciones:

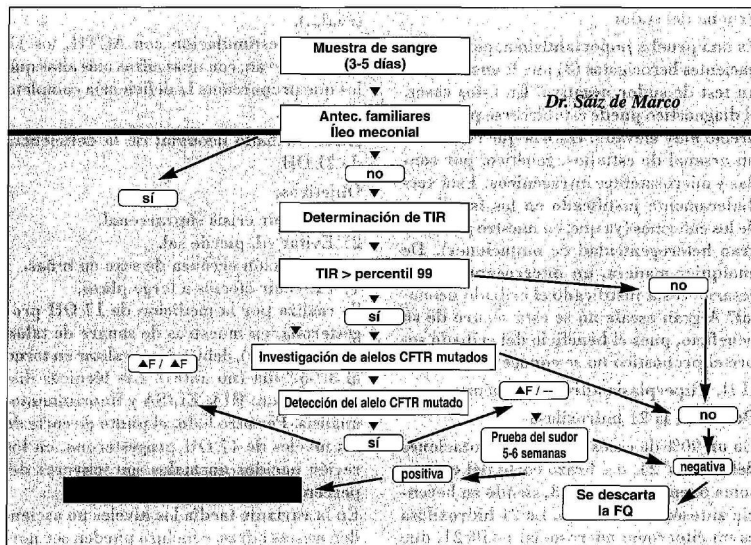
- 1) Enfermedades genéticas, que *no tienen tratamiento eficaz, en los casos homocigóticos*, y la terapéutica correspondiente disponible puede mejorar el pronóstico.
- 2) La existencia de una de estas enfermedades: fibrosis quística, hiperplasia adrenal congénita, Duchenne / Becker, hipercolesterolemia familiar, talasemias y drepanocitosis.

II.I. Fibrosis quística

Tiene una prevalencia de 1/2000-1/8000 RN, y se debe, a la existencia de mutaciones en el gen de la CFTR. Presenta una herencia autosómica recesiva, y su gen implicado es el cromosoma 7, recayendo en sus dos alelos del 7q31. El aislamiento de una Ps aeruginosa, en forma mucóide (st), en bronquios, es prácticamente diagnóstico, y la suma de la existencia de un test del sudor positivo, junto a la existencia de una clínica sugerente y una herencia compatible, es diagnóstico. Por otro lado, existen ciertas posibilidades de mutaciones numerosas, siendo la más frecuente la F 508. Su pronóstico es variable. Se habla actualmente, de una supervivencia en torno a los 40 años.

Cribado neonatal

Para ello, se debe alternar la determinación de tripsina inmunorreactiva en sangre (3.º-5.º día), con la búsqueda de mutaciones del gen por análisis del ADN (6).



Diagnóstico prenatal

No es eficaz al 100%, pero es aproximado el diagnóstico por la determinación a las 16-18 s., de mutaciones de ADN en células fetales, así como por un descenso de la actividad de las enzimas microvellositarias, en el líquido amniótico.

Determinación de tripsina inmunorreactiva (T.I.R.)

Primero se debe valorar su nivel al 3.º-5.º día de vida. Si sus cifras son altas, se volverá a determinar a la 3.ª-5.ª semana. De persistir, a la 5.ª-7.ª semana se haría un test del sudor (Fig. 1). Hay diferentes técnicas, para realizarla (TIR «sola», disc-dreed, ac Monoclonales). Realmente, es una prueba con reales limitaciones e inconvenientes (7).

ADN combinado con TIR

Su realización se justifica por la falta de sensibilidad y especificidad de la TIR, aunque su determinación es cara. Por ello, se intenta buscar mutaciones del gen CFTR en sangre, pero el problema es que hay más de 800 posibilidades de mutaciones del gen.

Prueba del sudor

Es una prueba importantísima, pero en los pacientes herocigotos (8) puede encontrarse un test de sudor negativo. En estos casos, el diagnóstico puede establecerse pero a un precio muy elevado. Habría que combinar un arsenal de estudios, genético, por sondas y microsatélites intragénicos. Está verdaderamente justificado en los familiares de los enfermos (ya que, en nuestro país, hay gran heterogeneidad de mutaciones). De cualquier manera, un interrogante es necesario, ¿está justificado el cribado neonatal? A gran escala no se está seguro de su beneficio, pues el beneficio del cribado sobre el pronóstico no se conoce (6).

II.II. Hiperplasia adrenal congénita

Déficit de la 21 hidroxilasa

En un 90% de casos se deben a mutaciones del gen CY 21, del brazo corto del cromosoma 6, en la región 21.3, siendo su herencia autosómico recesivo. La 21 hidroxilasa es un citocromo microsomal p450c21, que

cataliza el paso de la progesterona, a 11 desoxicorticosterona, y de 17-OH-progesterona a 11 desoxicorticosterona. La consecuencia del déficit, es un defecto de cortisol, pudiendo asociarse a una carencia de aldosterona. En definitiva, el déficit de cortisol ocasiona una hiperplasia reactiva de suprarrenales, por un aumento de la secreción de la ACTH, que induce elevación de 17-OHP y de andrógenos. El 65% de casos, puede asociar un síndrome pierde sal.

Formas clínicas

1) Forma grave del síndrome pierde sal. Se manifiesta por una dificultad en alimentación, letargia, vómitos, deposiciones blandas, llanto débil, deshidratación, hipotensión y pérdida de peso.

2) Forma virilizante sin pérdida sal.

Aparece una hipertrofia de clitoris o pene, aceleración del crecimiento, desarrollo sexual acelerado y talla corta posterior.

3) Forma moderada o tardía de HAC.

Su presentación se debe a un aumento moderado de andrógenos que justifica una clínica típica (hirsutismo, trastorno menstrual...).

Tras una estimulación con ACTH, los 17 OHP se elevan, con unas cifras más altas que los que proporciona la deficiencia completa de 21 OH.

II.III. Cribado neonatal de la deficiencia de 21 OH

Objetivos:

1) Prevenir crisis suprarrenal.

2) Evitar sd. pierde sal.

3) Atribución errónea de sexo en niñas.

4) Prevenir efectos a largo plazo.

Se realiza por la medición de 17 OH progesterona, en muestras de sangre de talón (papel secante), debiéndose realizar en torno al 3.º-5.º día (no antes). Las técnicas disponibles son: RIA, ELISA y fluorioinmunoanálisis. Por otro lado, el punto de corte de los niveles de 17 OH progesterona, en los recién nacidos normales son mayores del percentil 99.

En la variante tardía los niveles no ascienden a estas cifras, e incluso pueden ser nor-

males. En cualquier caso, siempre deben confirmarse administrando ACTH (0.25 mg), midiéndose a la hora los niveles de cortisol y los de 17 OH progesterona, comparándolos, posteriormente, con los valores basales. En esta variante tardía sólo se manifiesta un aumento de la 17 OH (9).

III. Cribado en embarazadas

Grupos de cribados:

- 1) Para los defectos genéticos que presenten un tratamiento en el período intraútero o después del momento del parto.
- 2) Para aquellos defectos genéticos que no son subsidiarios de tratamiento, pero que sirven para tomar decisiones de interrupción de embarazo.

Técnicas:

Triple test, ecografía, extracción, estudio del líquido amniótico y biopsia de vellosidades coriales (7).

IV. Cribado-detección de heterocigotos

Su finalidad es mayoritariamente eugénica, pues implica estudiar adultos asintomáticos con antecedentes familiares de enfermedades genéticas incurables (8).

Objetivos:

- 1) Asesoramiento genético.
- 2) Evitar uniones matrimoniales de alto riesgo.

Técnicas: Determinación enzimática, pruebas de sobrecarga o estudios familiares (10).

Resumen:

Hiperplasia adrenal congénita.—Sus manifestaciones pueden ser infravaloradas fuera del hospital: no medro, vómitos o letargia. El cribado debe estar justificado por su coste beneficioso.

Fenilcetonuria.—Se debe a un déficit del fenilalanina hidroxilasa. El 97% es por una mutación del gen.

Cribado neonatal

Son positivos los niveles superiores a 100-120 micromol/ml de fenilalanina en sangre. Actualmente, se emplea el método de fluorimetría o enzimoimmunoensayo. Hoy día,

se consideran los resultados positivos, cuando existe un aumento de 2 DS para los valores de referencia del centro realizador. El diagnóstico y tratamiento correspondientes deben tener lugar no más tarde de los 8 días de vida. Todo caso positivo se debe someter a un protocolo que confirme la sospecha y a un tratamiento dietético y/o farmacológico, que debe ser estrictamente precoz y de por vida.

Hipotiroidismo congénito.—La técnica de screening es por RIA o inmunofluorescencia, debiendo realizarse entre el 2.º día y el 5.º día de vida. Una TSH superior a 50 es positivo, debiéndose siempre confirmar.

Cribado selectivo

Indicaciones:

Enfermedades genéticas que, en los casos homocigóticos, no tienen tratamiento eficaz, pero su correspondiente terapéutica disponible puede mejorar el pronóstico.

Fibrosis quística

Cribado neonatal:

Alternar la tripsina inmunorreactiva en sangre (3.º-5.º día) con la búsqueda de mutaciones del gen por análisis del ADN.

Diagnóstico prenatal:

Determinación a las 16-18 s. de mutaciones de ADN en células fetales, y descenso de actividad de enzimas microvellositarias en el líquido amniótico.

Determinación de tripsina inmunorreactiva (T.I.R.):

Primero valorar al 3.º-5.º día. Si las cifras son altas, se tiene que volver a valorar a la 3.ª-5.ª semana. Si persiste a la 5.ª-7.ª semana, es imperativo realizar un test del sudor.

ADN combinado con TIR:

Tener en cuenta su alto precio. Con esta técnica se intenta buscar mutaciones del gen CFTR en sangre.

Prueba del sudor:

Prueba importantísima, pero se debe recordar que los enfermos heterocigotos pueden tener un test de sudor negativo. En tal caso, necesariamente habría que valerse de la combinación de varios métodos: estudio

genético, estudio por sondas y microsatélites intragénicos. Este proceder está indicado en los familiares de enfermos.

Déficit de la 21 hidroxilasa

Se corresponde al 90% de casos. Son mutaciones del gen CY 21, del brazo corto del cromosoma 6. Presenta una herencia Autosómica recesivo. La 21 hidroxilasa, cataliza el paso de la progesterona a 11 desoxicorticosterona y de 17-OH-progesterona a 11 desoxicorticosterona. El 65% de los casos asocia un pierde sal.

Forma grave del síndrome pierde sal

Es una insuficiente producción de aldosterona y cortisol, con una disminución de la excreción urinaria de sus metabolitos esteroideos y una fuerte actividad de la renina plasmática. Su consecuencia es la aparición de hiponatremia, hiperkalemia, acidosis, metabólica e hipoglucemia.

Cribado neonatal de HAC

Objetivos:

- 1) Prevenir crisis suprarrenal.
- 2) Evitar sd. Pierde sal.
- 3) Atribución errónea de sexo en niñas.
- 4) Prevenir efectos a largo plazo.

Se realiza por la medición de 17 OH progesterona en muestras de sangre de talón (papel secante), y entre 3.º-5.º día.

Cribado de heterocigotos

La finalidad es, fundamentalmente, eugénica, implicando estudiar adultos asintomáticos con antecedentes familiares de enfermedades genéticas incurables. ◀

Lorenzo Tenorio Armenteros, *Médico de Familia. Agustín Sáiz de Marco, Pediatra. Doctor en Medicina.*

Referencias bibliográficas

1. PASS, KA., HARVEY, LL.: «Early Hospital Discharged: Impact on Newborn Screening. The Council of regional Networks for genetic Services». *Emory University School of Medicine*. Atlanta, 1996.
2. BICKEL, H.: «La phénylcétonurie. Hier, aujourd'hui et demain». *Arch. Franc. Pediatr.*, 1983; supp. 1:207.
3. HOLTZMAN, C.; SLAZYK, WE.; CORDERO, JE., HANNON, WH.: «Epidemiología descriptiva de casos no detectados de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito». *Pediatric*. (de esp) 1986; 22:224.
4. MOYA, M.; CORTÉS, E.; AGUILAR, MS.; GALÁN, F., JUSTE, M.: «Avances diagnósticos en el análisis bioquímico y molecular». XXIII Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría. Palma de Mallorca. Diciembre 1991.
5. CRUZ, M.; BOSCH, J.: *Atlas de Síndromes pediátricos*. De Espax. Barcelona, 1998.
6. FARRAL, M.; RODECK, CH., STANIER, P. et al.: «First trimester prenatal diagnosis of Cystic Fibrosis with linked DNA probes». *Lancet*, 1986; 21:1.402.
7. FERNÁNDEZ, J.; SANDUBRAY, JM., VAN DER BORGUE, G.: *Inborn Metabolic Disease*. Diagnosis and treatment. 2.º de. Springer-Verlag. Berlín, 1996.
8. DESVIAT, LR.; PÉREZ, B., GARCÍA, MJ. et al.: «Relations hisp between mutation genotype and in a heterogenous soanish PKU population». *Eur. J. Genet*, 1997; 5:1996.
9. SCRIVER, CHR.; BEAUDET, AL.; SLY, WS., VALLE, D.: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7.º de. Mc Graw Hill, Nueva York, 1995.