

Screening neonatal de drepanocitosis en el Consorci Sanitari de Mataró. Justificación y primeros resultados

A. Cabot Dalmau¹, M. Casado Toda¹, J. Barberán Pérez¹, M. Roqueta Sureda¹, Q. Martorell Aymerich¹, A. Bosch Llobet², J.M. Rovira Fernández²

Resumen. *Objetivos:* El screening neonatal de la drepanocitosis en una población prevalente permite su detección precoz y la puesta en marcha de medidas profilácticas desde los primeros meses, que pueden reducir notablemente la elevada mortalidad de la enfermedad.

Métodos: Presentamos los resultados preliminares de un screening neonatal de drepanocitosis realizado mediante electroforesis de hemoglobina en medio alcalino y en medio ácido, selectivo para la población negra subsahariana inmigrada a nuestra área de referencia. Se trata de 82 neonatos nacidos en nuestro centro entre julio de 1995 y julio de 1997.

Resultados: A pesar de que el número es escaso podemos hablar de una prevalencia del gen (S,C) de un 10.98% (IC 95% 4.21-17.74), y de la enfermedad (SS, CC, SC, S-betatalasemia) de un 1.22% (IC 95% 0.00-3.60), cifras ligeramente por debajo de las esperadas.

Conclusiones: Creemos que el screening neonatal de drepanocitosis es necesario en la población negra inmigrada, y que la electroforesis de hemoglobina a pH alcalino y ácido es una técnica adecuada.

An Esp Pediatr 1998;49:157-160.

Palabras clave: Drepanocitosis; Screening neonatal; Electroforesis de hemoglobina.

NEONATAL SCREENING FOR SICKLE CELL DISEASE IN THE CONSORCI SANITARI DE MATARÓ. JUSTIFICATION AND FIRST RESULTS

Abstract. *Objective:* Neonatal screening for sickle cell disease in prevalent populations permits its early detection and provides the possibility of starting early prophylactic measures that will greatly reduce the high mortality of the disease.

Methods: We expose the preliminary results of a neonatal screening for sickle cell disease, with alkaline and acid hemoglobine electrophoresis, selective for the black population coming from subsaharian Africa ad immigrated to our area. They are 82 black neonates born in our hospital between July 1995 and July 1997.

Results: Despite they are too few, we can talk about a gene prevalence (S, C) of 10.98% (95% IC 4.21-17.74), and a disease prevalence (SS, CC, SC, S-betathalasemia) of 1.22% (95% IC 0.00-3.60) which is slightly lower than what we expected.

Conclusions: Neonatal screening for sickle cell disease in the black immigrated is necessary, and alkaline and acid hemoglobine electrophoresis is an appropriate technique.

Key words: Sickle cell disease. Neonatal screening, Hemoglobine electrophoresis.

¹Servicio de Pediatría, Consorci Sanitari de Mataró. ²Servicio de Hematología, Consorci Sanitari de Mataró.

Correspondencia: Dra. A. Cabot Dalmau. Servicio de Pediatría. Consorcio Hospitalario de Mataró. C/ Lepanto, 13. 08301 (Mataró) Barcelona
Recibido: Febrero 1998
Aceptado: Junio 1998

Introducción

En los últimos 20 años la comarca del Maresme (Barcelona) ha vivido una creciente inmigración africana, sobre todo procedente del Magreb y de países subsaharianos como Gambia y Senegal^(1,2). Ello ha motivado el contacto con nuevos problemas de salud, y la creación en nuestro hospital de una Unidad de Minorías étnicas con la finalidad de mejorar su atención^(1,2). Se calcula que la población negra subsahariana presenta una prevalencia del gen drepanocítico (HbS o HbC) entre el 15% y el 30%, y que la enfermedad (HbSS, CC, SC, o S-betatalasemia) alcanza un 2-3%⁽³⁾. Según nuestras propias cifras del Servicio de Pediatría, y tras 201 casos estudiados, podemos afirmar que la población infantil negro-africana subsahariana residente en nuestra área de referencia, presenta el problema con idéntica frecuencia (presencia de HbS o C en el 19,38%, y de la enfermedad en el 3,06%).

Numerosos estudios avalan la importancia del screening neonatal para la detección precoz de la enfermedad y la instauración precoz de medidas profilácticas, que reducen considerablemente la morbilidad y la mortalidad (10% en la primera década, concentrada en los 3 primeros años)^(4,5).

En enero de 1994, nuestro Servicio de Pediatría incorpora la Unidad de Neonatología, lo que hace posible trabajar con los recién nacidos de esta población, que corresponden al 65% de todos los recién nacidos de este colectivo en la comarca, y a un 5% de todos los partos (datos del Servicio de Pediatría y del Servicio de Ginecología del CSM).

El objetivo de esta presentación es alertar sobre la elevada prevalencia de esta enfermedad en el colectivo africano inmigrado, y mostrar los datos preliminares de un screening neonatal de drepanocitosis realizado con una técnica sencilla y de bajo coste.

Material y método

Hemos estudiado a todos los neonatos de raza negra o afrocaribeña nacidos en nuestro centro desde julio de 1995 hasta julio de 1997 (25 meses). Presentamos los resultados de 82 recién nacidos negros de familias del Africa subsahariana. Han sido excluidos 4 neonatos afrocaribeños, 1 hijo de madre de Filipinas y padre centroafricano, y 3 neonatos subsaharianos a los que no se estudió hasta más tarde por error.

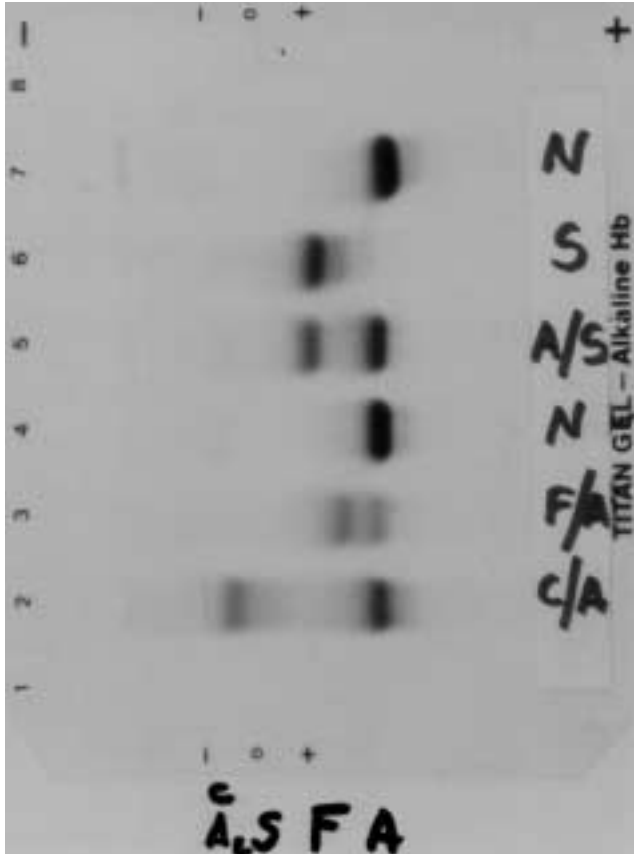


Figura 1. Ejemplos de electroforesis de Hb en medio alcalino realizadas en nuestro centro. De arriba abajo: N (normal), S, A/S, N (normal), F/A, C/A.

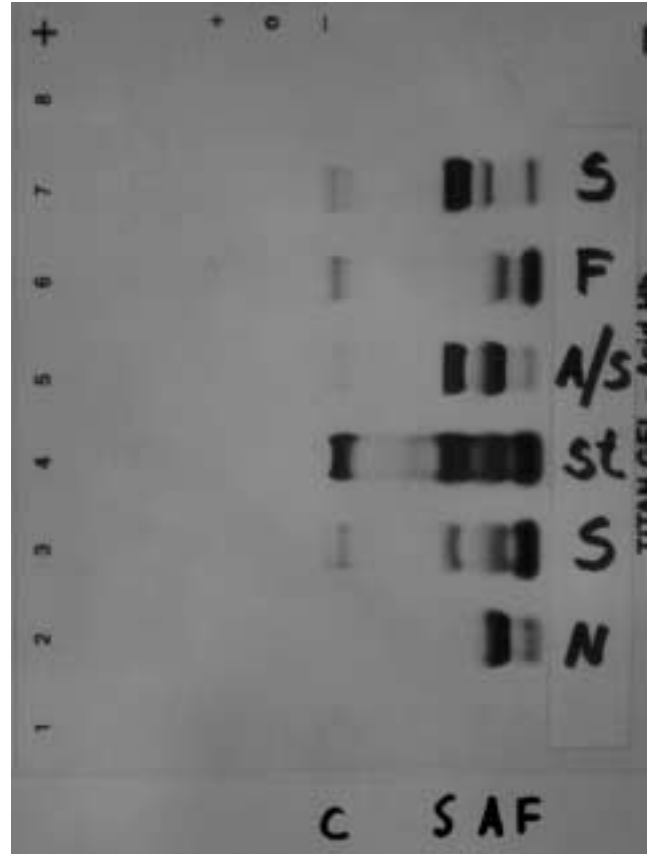


Figura 2. Ejemplos de electroforesis de Hb en medio ácido realizados en nuestro centro. De arriba abajo: S (FS), F (AF), A/S, st (standard o control), S (FAS), N (normal).

Se han recogido 3 ml de sangre en tubos con EDTA, extraída de cordón en el momento del parto, o sangre capilar extraída por punción en el talón al segundo o tercer día de vida, y se han congelado hasta un máximo de 2 semanas, hasta la realización de la prueba. En una primera fase del estudio, durante los primeros 18 meses (56 casos), hemos realizado en nuestro centro una electroforesis de hemoglobina (EF Hb) en acetato de celulosa, a pH alcalino. Ante un resultado dudoso o patológico, se enviaba nueva muestra de sangre a otro centro de mayor nivel para una nueva EF Hb en acetato de celulosa, como medida de control, y EF Hb en agar citrato, a pH ácido. En una segunda fase del estudio, a partir de enero de 1997 (26 casos), hemos realizado ambas pruebas de entrada en nuestro centro, la EF Hb a pH alcalino y la EF Hb a pH ácido.

Hemos utilizado placas de electroforesis Titan-gel, y hemos realizado la lectura del resultado con densitómetro Cliniscan 2, de los laboratorios Helena, Texas, expresando los resultados en porcentajes.

En la figura 1 y en la figura 2 se muestran algunos ejemplos de electroforesis de Hb realizadas en nuestro centro (niños y adultos).

Resultados

Entre los 82 recién nacidos estudiados 47 eran del sexo masculino y 35 del sexo femenino, con un peso medio al nacer (PN) de 3.140 g y una edad de gestación media (EG) de 38,8 semanas.

La madre era originaria de Gambia en 55 casos, de Senegal en 9 casos, de Guinea en 2 casos, de Mali en 4 casos, se desconoce el dato en 12 casos. Correspondían a la etnia Mandinga 26 casos, Saraholé 31 casos, Foulah 6 casos, Iola 1 caso, y el dato se desconoce en 18 casos. Eran hijos de parejas consanguíneas (de 2º orden) 36 neonatos, 25 de familias no consanguíneas, se desconoce el dato en 21.

El resultado ha sido normal en 73 recién nacidos y patológico en 9 (Tabla I). Se trata de 5 heterocigotos AS, 3 heterocigotos AC y un homocigoto SS. Ello corresponde a una presencia global del gen del 10,98% (IC 95% 4,21-17,74) y de la enfermedad del 1,22% (IC 95% 0,00-3,60) en la población estudiada.

Los recién nacidos de resultado normal, 41 niños y 32 niñas, tenían una distribución de país de origen materno y etnia similares al resto de población infantil subsahariana. Se conocía si

Tabla I Screening neonatal de drepanocitosis en el CSM. Resultados en 82 recién nacidos

| | Screening (-) n=73 | | Screening (+) n=9 | |
|---------------------------|-----------------------|-------|----------------------|-------|
| | N | % | N | % |
| Sexo | | | | |
| Varones | 41 | 56,0% | 6 | 66,6% |
| Mujeres | 32 | 44,0% | 3 | 33,4% |
| País origen materno | | | | |
| Gambia | 48 | 78,7% | 7 | 77,8% |
| Senegal | 9 | 14,7% | - | - |
| Mali | 3 | 5,0% | 1 | 11,1% |
| Guinea | 1 | 1,6% | 1 | 11,1% |
| Desconocido | 12 | - | - | - |
| Etnia materna | | | | |
| Mandinga | 24 | 42,8% | 2 | 22,2% |
| Saraholé | 27 | 48,2% | 4 | 44,5% |
| Foulah | 4 | 7,1% | 2 | 22,2% |
| Iola | 1 | 1,9% | - | - |
| Desconocida | 17 | - | 1 | - |
| Consanguinidad padres | | | | |
| Sí | 31 | 57,4% | 5 | 71,4% |
| No | 23 | 42,6% | 2 | 28,6% |
| Desconocida | 19 | - | 2 | - |
| Peso al nacer (media) | 3.121 g | | 3.286 g | |
| Edad de gestación (media) | 38,7 s | | 39,0 s | |

existía consanguinidad entre los padres en 54 de los 73. De ellos eran consanguíneos 31 (57,4%) y no lo eran 23 (42,6%). El PN medio era de 3.121 g (rango 2.300-3.860) y la EG media era de 38,7 semanas (rango 28-42).

Los recién nacidos de resultado patológico, 6 niños y 3 niñas, no se distinguían tampoco en cuanto al país de origen o la etnia de la madre. Sabemos si existía consanguinidad en 7 casos. Eran consanguíneas 5 parejas (71,4%) y no lo eran 2 (28,6%). El PN medio era 3.286 g (rango 2.070-3.600) y la EG media 39,7 semanas (rango 34,7-41,5). El homocigoto SS era de una familia de Gambia, etnia foulah, consanguínea, su PN fue de 3.600 g y la EG de 39 semanas.

No hemos encontrado ningún falso positivo. En el período inicial todos los resultados positivos con EF Hb a pH alcalino fueron confirmados a los 1-3 meses en un hospital de mayor nivel mediante EF Hb a pH alcalino de nuevo y EF Hb a pH ácido. En el segundo período fueron confirmados en nuestro mismo centro al practicar también una EF Hb a pH ácido a todos los recién nacidos.

Hemos hallado 2 falsos negativos en la fase inicial del estudio, lo que corresponde a un 22,2% global, considerando que el total de casos controlados ha sido de 37 (11 en la primera fase, 9 negativos y 2 positivos, y 26 en la segunda fase, 21 negativos y 5 positivos).

Discusión

La práctica del screening neonatal de drepanocitosis en poblaciones prevalentes está sobradamente sustentada por numerosos trabajos⁽⁴⁻⁶⁾, y tiene como objetivo la detección precoz de la enfermedad. El aporte de penicilina V diaria desde los 3 meses, la información sobre el manejo adecuado del niño, a la familia y a su entorno sanitario, y la vacunación antineumocócica a partir de los 2 años, entre otras medidas, modifican ostensiblemente las complicaciones infecciosas y vasooclusivas, que pueden ser mortales⁽⁵⁻⁷⁾.

El screening de drepanocitosis se ha impuesto en muchos países con importante inmigración africana. El screening “universal” (todos los recién nacidos, independientemente del fenotipo)⁽⁸⁻¹²⁾ es defendido por los que temen dejar fuera del cribaje a niños patológicos de fenotipo “no oscuro”. Es más utilizado para amplios estudios de prevalencia en poblaciones de antigua inmigración africana y elevado mestizaje, y se suele realizar mediante mancha de sangre desecada en papel de filtro Guthrie^(3,10-12), junto con el resto de screening de metabolopatías e hipotiroidismo del recién nacido. En nuestro caso hemos optado por un screening “selectivo” (sólo la población negra) por tratarse de inmigración africana reciente, de bajo mestizaje aun con la población autóctona, y por considerar el coste más razonable en relación a la eficacia⁽¹³⁻¹⁵⁾. Así, según los resultados preliminares de nuestro screening neonatal, cada enfermo detectado (1,22% del colectivo) implica un coste de 299.836,06 pts. Pero si se alcanza a detectar el porcentaje de enfermos del 3,06%, cifra que parece más real, el coste descendería a 119.542,48 pts. por enfermo detectado. A ello deberíamos añadir el beneficio que representa también la detección de heterocigotos, que permite un posterior estudio familiar y consejo genético.

Hemos escogido como técnica la EF Hb, utilizando como muestra sangre líquida de cordón o sangre capilar de talón, preferible para los screening selectivos. Otras técnicas más avanzadas⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ como la cromatografía líquida o las técnicas genético-moleculares, precisan de elevados presupuestos, y la EF Hb es todavía una técnica adecuada si se realiza correctamente.

Creemos que la EF Hb a pH alcalino debe complementarse con una EF Hb en agar citrato, a pH ácido, que permite una mejor visualización de la banda de HbC, separándola de la banda de HbA, y una mejor separación entre las bandas de HbS y HbF. Ello es de sumo interés en el recién nacido, que presenta de forma constante una banda de HbF del 70-90%. La detección de falsos negativos durante la fase inicial del screening (2 detectados, aunque podría haber más) puede estar relacionada con haber relegado la EF Hb ácida sólo a aquellos casos con un resultado positivo mediante la EF Hb alcalina. A partir de enero 1997 no solamente realizamos ambas pruebas de entrada, sino que se han utilizado muestras de sangre más diluidas, lo que ha facilitado esta distinción. El porcentaje de falsos negativos ha sido de 0 desde entonces.

Los resultados de este screening, aunque el número de casos es aún escaso, nos permite hablar de una prevalencia del problema (HbS o C) de un 10,98% y de la enfermedad (HbSS, CC,

SC, S-betatalasemia) de un 1,22%. Se trata de cifras algo por debajo de las esperadas. En Camberwell, Londres⁽³⁾, utilizando la misma técnica en 361 recién nacidos centroafricanos, mayoritariamente de Nigeria o Ghana, zonas de prevalencia similar a Senegambia, han mostrado una presencia global de HbS y HbC del 27%, y de enfermedad drepanocítica de un 2%. Los resultados obtenidos en nuestro Servicio tras practicar una EF de Hb al primer contacto en 201 niños subsaharianos (sin cumplir estrictamente los criterios de cribaje que sí cumple un screening neonatal) son superponibles. Orientan hacia una presencia del gen S o C del 19,38%, y hacia una presencia de la enfermedad del 3,06%. Las razones de nuestras cifras más bajas con el screening neonatal que presentamos, podrían guardar relación con el escaso número de niños estudiados. Pero pensamos que puede haber niños patológicos no detectados durante el período inicial del screening, quizá por trabajar con muestras de sangre excesivamente concentradas, por no haber realizado ambos tipos de EF Hb de entrada, y quizá también por una menor experiencia inicial en la valoración de los resultados.

No hemos encontrado diferencias valorables entre los recién nacidos de resultado normal y los de resultado patológico en cuanto a sexo, país de origen materno, etnia, peso al nacer o edad de gestación. Llama la atención, sin embargo, el mayor número de padres consanguíneos en el grupo de resultado patológico (71,4% respecto al 57,4%), aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, $p=0,389$.

En todos los casos se ha notificado el resultado al pediatra de Atención Primaria y ha quedado anotado en lugar preeminente en el carnet de salud del niño. En los casos patológicos se ha estudiado a ambos padres mediante la misma técnica, para proceder a consejo genético en las parejas incompatibles. El caso de drepanocitosis SS sigue estrictamente el protocolo de profilaxis establecido en nuestro centro, y los padres han sido atendidos en el Centro de Planificación familiar de Mataró para ser informados sobre métodos anticonceptivos.

Las dificultades de comunicación por la lengua y la diferencia cultural entorpecen a menudo el flujo de información de forma bilateral, a pesar de las estrategias establecidas, para intentar minimizarlo, y se producen con frecuencia situaciones de incompreensión e incumplimiento de las visitas, lo que explica el desconocimiento sobre algunos aspectos en algunos casos.

Conclusiones

Las instituciones sanitarias deben adaptarse a los cambios que se producen en el entorno. La inmigración del Africa subsahariana va en aumento en nuestro país, y debemos conocer y atender sus problemas de salud. La elevada prevalencia de drepanocitosis en este colectivo nos obliga a intentar mejorar el curso nefasto de la enfermedad, con frecuencia mortal en la primera infancia, estableciendo un screening neonatal para este grupo y conseguir así la detección precoz de los niños afectos y la puesta en marcha de la profilaxis desde los primeros meses de vida.

La cifra de resultados positivos del screening neonatal de drepanocitosis establecido en nuestro centro, mediante electroforesis de hemoglobina, es algo menor que la esperada, pero creemos haber detectado las causas y haber comenzado a corregirlas.

Bibliografía

- Balanzó X, Fernández-Roura JLI, Cabot A. Desenvolupament d'una unitat d'atenció sanitària per a minories ètniques en un Hospital general bàsic. VI Reunió anual Societat de Salut Pública de Catalunya i Balears. 16-17 octubre 1992, Barcelona.
- Cabot, A. Problemes de salut en fills d'immigrants africans. Població negra d'origen centre-africà. *Pediatr Catalana* 1996; **56**:6-10.
- Horn MEC, Dick MC, Frost B, Davis LR, Bellingham AJ, Stroud CE, Studd JW. Neonatal screening for sickle cell diseases in Camberwell: results and recommendations of a two year pilot study. *BMJ* 1986; **292**:737-740.
- Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. *BMJ* 1995; **311**:1600-1602.
- Gray A, Anionwu EN, Davies SC, Brozovic M. Patterns of mortality in sickle cell disease in the United Kingdom. *J Clin Pathol* 1991; **44**:459-463.
- Samuels-Reid JH. Common problems in sickle cell disease. *Am Fam Physician* 1994; **49**:1483-1486.
- Wang W, Day S, Turner E, Bhakta M, Erickson S. Medical management and prevention guidelines for children with sickle cell disease. *J Tenn Med Assoc* 1992; **85**:209-214.
- Lane P, Eckman J. Cost-effectiveness of neonatal screening for sickle cell disease (letter). *J Pediatr* 1992; **120**:162-163.
- Sprinkle RH, Hynes DM, Konrad TR. Is universal neonatal hemoglobinopathy screening cost-effective? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; **148**:461-469.
- Githens JH, Lane PA, McCurdy RS, Houston ML, McKinna JD, Cole BM. Newborn screening for hemoglobinopathies in Colorado. The first 10 years. *Am J Dis Child* 1990; **144**:466-470.
- Selekman J. Update: new guidelines for the treatment of infants with sickle cell disease. Agency for Health Care Policy and Research. *Pediatr Nurs* 1993; **19**:600-605.
- Irons M. Evaluación en busca de trastornos metabólicos: situación actual. *Pediatr Clin North Am* 1993; **40**:1073-1085.
- Tsevat J, Wong JB, Pauker SG, Steinberg MH. Neonatal screening for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr* 1991; **118**:546-554.
- Le Gales C, Galacteros F. [Economic analysis of neonatal screening for drepanocytosis in metropolitan France]. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1994; **42**:478-492.
- Bergman AB. Is universal neonatal hemoglobinopathy screening cost-effective? (letter). *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; **149**:466.
- Roa D, Turner EA, Aguinaga MP. Reference ranges for hemoglobin variants by HPLC in african americans. *Ann Clin Lab Sci* 1995; **25**:228-235.
- Pic P, Ducrocq R, Girot R. Séparation des hémoglobines F, Fac, S, C, A1c et dosage de l'hémoglobine F par chromatographie liquide haute performance. *Ann Biol Clin* 1994; **52**:129-132.
- Eastman JW, Wong R, Liao CL, Morales D. Automated HPLC screening of newborns for sickle cell anemia and other hemoglobinopathies. *Clin Chem* 1996; **42**:704-710.