

P. Sanjurjo Crespo

*An Esp Pediatr* 1999;50:539-541.

El *screening* neonatal, detección neonatal o tria neonatal es una de las herramientas diagnósticas más útiles fundamentalmente para los especialistas endocrino-metabólicos. Desafortunadamente pocas enfermedades cumplen holgadamente los requisitos recomendados por los expertos epidemiológicos para ser incluidas en los programas de despistaje neonatal y sólo el *screening* del hipotiroidismo (HT) y la fenilcetonuria (PKU) son efectuados en la mayoría de los Centros de Detección de los países industrializados<sup>(1)</sup>.

Dentro de los diversos criterios generales sugeridos para que una determinada enfermedad se incorpore a los programas de detección neonatal destacan: 1) la existencia de un marcador bioquímico adecuado (barato, sensible y específico) que no origine "falsos negativos" y la menor proporción de "falsos positivos" posible; y 2) que para la enfermedad a ser detectada existan actualmente posibilidades de iniciar un tratamiento eficaz que evite el desarrollo clínico de la enfermedad. Este último criterio implica también el que exista suficiente intervalo libre entre el nacimiento y el momento de aparición de los síntomas clínicos. Existen determinadas enfermedades, como algunas acidemias orgánicas o la forma neonatal aguda de la enfermedad de jarabe de arce, en las que el comienzo de los síntomas puede estar tan cercano al nacimiento que resulte necesario efectuar un diagnóstico metabólico urgente individual, concepto éste, alejado de la filosofía y los objetivos del *screening* neonatal. Otros criterios son también sociosanitariamente importantes, pero en aspectos más economicistas como son que la enfermedad represente un problema de cierta entidad (para evitar las enfermedades muy poco frecuentes) o que exista una aceptable relación coste-beneficio. Existen otros criterios de incorporación de ciertas enfermedades derivados de razones específicas como son: a) que exista una elevada frecuencia étnica de padecimiento de un problema generalmente infrecuente (caso de la tirosinemia aguda en la zona de Quebec o la enfermedad de Tay-Sachs en los judíos askenacis); o b) razones metodológicas como la incorporación al *screening* de metodología puntera (tipo espectrometría de masas)<sup>(2)</sup> que automatiza la detección conjunta de un grupo de enfermedades metabólicas algunas de ellas altamente infrecuentes.

Existe un número elevado de enfermedades que cumplen parte de los requisitos importantes para ser introducidas en un

### **Screening neonatal: ¿Debe ampliarse el número de enfermedades a detectar?**

programa de *screening* neonatal. Muchos centros de *screening* norteamericanos y europeos que efectúan detección neonatal sistemática incorporan algunas de ellas (además de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito). A continuación se describen estas enfermedades y las características más relevantes respecto a su detección al nacimiento<sup>(1,3)</sup>.

**Galactosemia**<sup>(4,5)</sup>: una de las enfermedades metabólicas más comúnmente detectadas en los programas de *screening* expandidos (aquellos que incluyen más enfermedades que la fenilcetonuria y el hipotiroidismo). Con una frecuencia estimada entre 1 x 60.000 y 1 x 80.000 recién nacidos. El test diagnóstico actual más comúnmente utilizado es una combinación de análisis fluorimétricos (test de Beutler y de Hill) que detecta niveles elevados de galactosa circulante. No tiene "falsos negativos" para la forma clásica de galactosemia pero sí para deficiencias parciales como la "variante Duarte".

El problema más importante de la detección de esta enfermedad es la posibilidad de inicio clínico previo al diagnóstico mediante el *screening* (hasta dos tercios del total pueden iniciar sintomatología previa a los resultados de la detección). La reversibilidad de la sintomatología clínica que se logra mediante el *screening* es sólo parcial. A pesar del comienzo del tratamiento dietético temprano los enfermos pueden presentar trastornos del lenguaje y las mujeres insuficiencia ovárica. En todo caso, el *screening* neonatal de la galactosemia puede evitar la mayor parte de la mortalidad precoz de esta enfermedad ocasionada por la sepsis a *E. coli*.

**Enfermedad de jarabe de arce (cetoaciduria de cadena ramificada)**<sup>(6)</sup>: es otra de las enfermedades que habitualmente son detectadas en los programas expandidos. Con una frecuencia general entre de 1 x 250.000 recién nacidos y especialmente frecuente en la población Mennonita (1 x 760), constituye otra enfermedad cuyo inicio sintomático puede estar muy cercano al nacimiento y adelantarse a la posibilidad de posesión de los datos de *screening*. Por ello, su diagnóstico neonatal (que se efectúa detectando elevados niveles circulantes de leucina), debe realizarse en el tiempo más corto posible (inferior a quince días). La reversibilidad de los síntomas mediante la terapia precoz propiciada por el *screening* es importante, aunque la cuarta parte de los enfermos pueden presentar un moderado retraso psicomotor.

**Homocistinuria**<sup>(7)</sup>: esta entidad suele también estar clásicamente incluida en los programas expandidos. Con una frecuen-

Correspondencia: P. Sanjurjo Crespo. Unidad de Metabolismo. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Plaza de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo (Vizcaya).

cia de 50.000 a 150.000 recién nacidos es de muy difícil diagnóstico clínico en el periodo de recién nacido-lactante. El test diagnóstico que detecta niveles elevados de metionina (>2 mg/dl) es de poca validez cuando la muestra de sangre está tomada muy cercana al nacimiento. Por ello, surgen conflictos metodológicos y legales con los problemas actuales del “alta precoz” en las maternidades. Por otro lado existe posibilidad de “falsos positivos” debido a que la metionina puede estar elevada en los pretérminos y en los trastornos hepáticos. El tratamiento dietético precoz (dieta baja en metionina y suplementada con cistina, vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, fólico y betaina), es poco eficaz en la forma clásica de la enfermedad, siendo de utilidad sin embargo en las variantes coenzimático-sensibles.

**Deficiencia en biotinidasa**<sup>(8)</sup>: esta enfermedad (trastorno de la activación endógena de la biotina), ha sido incorporada en las últimas décadas en los programas de screening neonatal. Su incidencia es de 1 x 72.000 a 1 x 126.000 recién nacidos en general y está incrementada en la población franco-canadiense. El diagnóstico precoz y tratamiento con biotina (10 mg/día) mejora el pronóstico respecto al diagnóstico-tratamiento clínico postsintomático (en el que la sordera y atrofia óptica pueden resultar irreversibles).

**Hiperplasia adrenal congénita**<sup>(9)</sup>: el defecto más frecuente es el déficit de 21-hidroxilasa (que representa el 90% de los casos. 75% de los recién nacidos afectados pueden tener un “síndrome pierde-sal”). El tratamiento precoz puede evitar las consecuencias de la virilización, deficiencia en cortisol y talla baja. El test utilizado determina los niveles circulantes de 17-hidroxiprogesterona. La problemática de la detección general de esta entidad clínica estriba en la posibilidad de diagnóstico clínico neonatal para las mujeres (presentan datos observables en la exploración clínica: genitales ambiguos) y también la elevada frecuencia de “falsos positivos” en la población de pretérminos cuyos niveles de 17-hidroxiprogesterona pueden estar fisiológicamente elevados.

**Fibrosis quística del páncreas (mucoviscidosis)**<sup>(10)</sup>: esta enfermedad metabólica de elevada frecuencia (sobre todo en etnias procedentes de Europa del Norte: 1 x 2.000 recién nacidos) puede ser detectada al nacimiento mediante un test inmunoreactivo de tripsina en sangre desecada en un papel de filtro. Este test presenta ciertos “falsos negativos” (de 3% a 5%) que se elevan entre los casos de “ileo meconial” (hasta un 11,5%). El beneficio más importante del despistaje neonatal de esta entidad se basa en la prevención de la malnutrición. Otra ventaja adicional estaría representada por la posibilidad de consejo genético para los consiguientes diagnósticos prenatales y futura terapia génica.

**Anemia de células falciformes/beta-talasemia**<sup>(11)</sup>: un grupo de enfermedades genéticas tiene como base molecular una producción de la cadena beta de la hemoglobina anormal. Especialmente frecuente en poblaciones de origen africano y de las riberas del mar Mediterráneo. El diagnóstico clínico no suele hacerse antes del primer año de vida. El screening neonatal se basa en un test de isoelectro-focusing o HPLC para detectar la

hemoglobina anómala. La utilidad de la detección está determinada porque posibilita la vigilancia de las “crisis aplásicas” y la profilaxis con penicilina para evitar sepsis.

**Tirosinemia**<sup>(12)</sup>: especialmente frecuente en la población franco-canadiense de Quebec (1 x 12.500, general 1 x 50.000), esta entidad puede detectarse con un test que determina los niveles de tirosina circulantes (cifras > 6 mg/dl son utilizadas como sospecha bioquímica de tirosinemia). El diagnóstico precoz mediante screening posibilita el comienzo del tratamiento dietético consistente en la limitación de la ingesta de fenilalanina/tirosina (de eficacia limitada en la forma aguda), el tratamiento para esta misma forma clínica con NBTC (bloqueante de la succinil-acetona), y la vigilancia precoz del desarrollo de hepatocarcinoma con la necesidad de trasplante hepático.

**Otros errores innatos del metabolismo**, como ciertos trastornos del ciclo de la urea (déficit de OTC, arginín-succinuria, citrulinemia), acidemias orgánicas (metil-malónica, propiónica, glutárica tipo I, aciduria piroglutámica), trastornos de la beta-oxidación (déficit de deshidrogenasa de cadena media), hipercolesterolemia familiar, están siendo consideradas en algunos programas de screening en base a su frecuencia, posibilidades de tratamiento precoz y existencia de un test bioquímico o genético.

**Otras entidades**, como el déficit de adenosina-desaminasa o la distrofia muscular de Duchenne<sup>(13)</sup>, también son contemplados por algunos programas de screening neonatal mediante las determinaciones de ADA (adenosinadesaminasa) y CK (creatín-kinasa) respectivamente.

Por último, **entidades no metabólicas**, como la toxoplasmosis (Test: ELISA-IGM específico)<sup>(14)</sup>, el neuroblastoma (mediante la determinación de ácido vanil-mandélico)<sup>(15)</sup> e incluso SIDA neonatal, forman parte de programas o estudios piloto de detección neonatal.

Un problema actual ha complicado los programas de detección neonatal: me refiero a el “alta muy precoz” en las maternidades (en algunos casos inferior a las 24 h desde el nacimiento). Este hecho ha obligado a tomar medidas a los expertos<sup>(3)</sup> en aras de evitar problemas de “falsos negativos” y la posibilidad de importantes reclamaciones legales. La media más importante es efectuar la toma de la muestra pasadas las 24 h de vida (si la muestra recolectada es de menor tiempo se requiere una segunda muestra del recién nacido para garantizar el resultado).

Podríamos finalizar concluyendo que: a) la detección neonatal de las enfermedades endocrino-metabólicas es un arma importante en el diagnóstico y tratamiento de las mismas así como uno de los logros científicos más brillantes de los últimos tiempos respecto a estas enfermedades; b) determinadas enfermedades, como la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito, que cumplen perfectamente todos los requisitos de un programa de screening neonatal deben permanecer ininterrumpidamente en los países donde se están llevando a cabo e iniciarse en los que no han comenzado; c) otras enfermedades que cumplen casi todos los requisitos (jarabe de arce, galactosemia, homocistinuria, tirosinemia, biotinidasa, mucoviscidosis) podrían entrar en un

programa de screening neonatal dependiendo de las prioridades socio-sanitarias; d) la detección neonatal debe ser un programa sanitario de medicina preventiva **dinámico**, abierto a nuevas posibilidades metodológicas (espectrometría de masas, resonancia magnético-nuclear) y terapéuticas (trasplante de órganos, terapia génica) para enfermedades endocrino-metabólicas, genéticas o de otra índole.

## Bibliografía

- 1 Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 1996;**98**:473-501.
- 2 Kmietowicz Z. New neonatal screen will pick up 15 more diseases. *BMJ* 1997;**315**:901.
- 3 Joint Astphld and Corn Committee: Neonatal Screening standarization and recomendations. Second Draft. Twelf National Neonatal Screening Symposium. Boston October 1996.
- 4 Beutler E. Galactosemia: screening and diagnosis. *Clin Biochem* 1991;**24**:293-300.
- 5 Diepenbrock F, Heckler R, Schickling H, Engelhard T, Bock D, Sander J. Colorimetric determination on galactose and galactose-1-phosphate from dried blood. *Clin Biochem* 1992;**25**:37-39.
- 6 Snyderman SE, Sansaricq C. Newborn screening for maple syrup urine disease. *J Pediatr* 1985;**107**:259-261.
- 7 Pass KA, Amador PS. Homocystinuria screening in newborns. In: Therrell BL, ed. Laboratory methods for Neonatal screening. Whashington, DC. American Public Health Association; 1993:125-131.
- 8 Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *J Inh Met Dis* 1991;**14**:923-927.
- 9 Cacciari E, Balsamo A, Cassio A et al. Neonattal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1983;**58**:803-806.
- 10 Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot Screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979;**1**:472-474.
- 11 Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics* 1988;**81**:749-755.
- 12 Holme E, Linblad B, Lindstedt S. Possibilities for treatment and for early prenatal diagnosis of hereditary tyrosinemia. *Lancet* 1985;**1**:527-529.
- 13 Naylor EW, Hoffman EP, Paulus-Thomas J et al. Neonatal screening for Duchenne/Becker muscular dystrophy: reconsiderations based on molecular diagnosis and potential therapy. *Screening* 1992;**1**:99-113.
- 14 Weiblen BJ, Grady GF, Hoff R. Screening for toxoplasmosis in newborn. In Therrell BL, ed. Laboratory methods for neonatal screening. Whashington, DC: American Public Health Association; 1993:191-202.
- 15 Seminar on screening for neuroblastoma. *Am J Hematol Oncol* 1992;**14**:312-341.