

Tamizaje de Hiperplasia Adrenal Congénita en recién nacidos del Hospital General San Juan de Dios Armas K. y Lange K.

Departamento de Citohistología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia,
Universidad de San Carlos de Guatemala

Resumen

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) comprende un conjunto de trastornos hereditarios de la esteroidogénesis, causando desde trastornos en el desarrollo normal físico y psicosexual hasta la muerte a temprana edad. El objetivo del presente estudio fue evaluar los niveles de 17β -hidroxiprogesterona (17β -OHP) en recién nacidos para determinar la prevalencia de la HAC así como determinar los valores de punto de corte de 17β -OHP en población guatemalteca. Se incluyeron 800 recién nacidos de 6 a 60 horas de vida atendidos en el Hospital General San Juan de Dios. Las muestras fueron obtenidas mediante punción venosa del dorso de la mano obteniéndose varias gotas de sangre impregnadas en papel filtro Schleicher & Schuell 903® (SyS 903®). El método utilizado para la medición de 17β -OHP, fue por radioinmunoanálisis (RIA) de fase sólida. Se calcularon los puntos de corte de 17β -OHP en base al peso de los recién nacidos, siendo éstos para un peso mayor de 3000g una concentración $\leq 28.86\text{ng/mL}$, para un peso de 2500g a 3000g una concentración $\leq 25.50\text{ng/mL}$ y para un peso de 1500g a 2500g una concentración $\leq 37.53\text{ng/mL}$. Se obtuvo para HAC una prevalencia de 3.75 por cada 1,000 recién nacidos vivos, con una frecuencia de 1 por cada 266 recién nacidos vivos, en base a los casos confirmados.

Palabras clave: hiperplasia adrenal congénita, 17β -hidroxiprogesterona, tamizaje neonatal.

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a collection of inherited disorders of steroidogenesis, resulting on disruption of the normal physical and psychological development of those patients who suffer it, or causing death at a young age. The aim of this study was to evaluate 17β -hydroxyprogesterone levels in newborns, to determine the prevalence of CAH and the cutoff value in Guatemalan population. Eight hundred newborns from 6 to 60 hours of life, attended at the General Hospital San Juan de Dios in Guatemala City, were included. Blood samples were obtained by hand dorsum venipuncture and several blood drops were smeared on Schleicher and Schuell 903® (S&S 903®) filter paper. The method used for the 17β -OHP quantification was a solid phase radioimmunoassay.

CAH prevalence was 3.75 per 1000 live births, with a frequency of 1 every 266 live births. The reference value of 17β -OHP was established according to the newborns weight. For a weight greater than 3000 g a concentration of $\leq 28.6\text{ ng/ml}$ was calculated, for a weight of 2500g to 3000g a concentration of $\leq 25.50\text{ ng/ml}$ and for a weight from 1500 to 2500g a concentration of $\leq 37.53\text{ ng/ml}$.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, 17β -hydroxyprogesterone, neonatal screening programs.

Introducción

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) es un grupo de desórdenes hereditarios, transmitidos por un gen autosómico recesivo que codifica una de las enzimas esenciales para la síntesis de cortisol en la corteza adrenal (1-6).

La fisiopatología de la HAC se inicia desde la vida fetal temprana y da como resultado hiperplasia adrenocortical. Más del 90 por ciento de los casos de HAC son causados por la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (1-3,6-8).

La HAC se manifiesta en tres formas: pérdida salina, forma clásica o virilización simple y forma no clásica. La forma clásica conlleva una producción excesiva de andrógenos adrenales desde etapas tempranas de la vida fetal, resultando en la virilización de los genitales en las mujeres, pero con síntesis normal de aldosterona. La síntesis de aldosterona es defectuosa en la forma salina, de manera que si no es tratada adecuadamente la forma salina puede producir una crisis adrenal en las primeras semanas de vida, que puede concluir con la muerte prematura. La forma no clásica es un desorden que puede ser asintomático o puede resultar en un desarrollo prematuro de vello púbico y aceleración de crecimiento en infantes (6,9).

El tamizaje de HAC se realiza por medio de la medición de 17β -OHP, la cual es una hormona esteroidea precursora de cortisol, que se encuentra elevada en el suero del paciente con HAC(9).

Los beneficios del tamizaje del recién nacido para HAC son la prevención de una crisis adrenal severa, con sus secuelas o la incorrecta asignación sexual en niñas recién nacidas con virilización severa y los signos progresivos del exceso de andrógenos (9).

La HAC debida al déficit de 21-hidroxilasa es la más frecuente de las enfermedades metabólicas hereditarias. A nivel mundial, se conocen datos acerca de la incidencia de esta enfermedad, que es muy variable de una etnia a otra, presentándose la forma no clásica en el 1 por ciento de la población general. En Guatemala,

aún no se han realizado investigaciones de prevalencia de HAC, ni determinación de los valores de referencia para nuestra población (3,9).

En este estudio se evaluaron por RIA los niveles de 17β -OHP en sangre completa de 800 recién nacidos del Hospital General San Juan de Dios. De los casos sospechosos de HAC (con concentración elevada de 17β -OHP) se confirmó evaluando los niveles séricos de ACTH y cortisol. Con los datos obtenidos se calculó la tasa de prevalencia.

Materiales y Métodos

Se evaluaron 800 recién nacidos en el Hospital General San Juan de Dios en un período de 6 meses comprendidos de noviembre de 2004 a abril de 2005, en un muestreo por conveniencia, previo consentimiento materno. La muestra fue obtenida por punción en el dorso de la mano de recién nacidos con edad comprendida entre de 6 a 60 horas de vida, recolectando de 3 a 4 gotas de sangre ($50\mu\text{L}$ cada una aproximadamente) en papel filtro SyS 903®. La tarjeta incluyó información sobre el nombre de la madre, fecha de nacimiento del paciente, género, semanas de gestación, peso al nacer y fecha de la toma de muestra.

Metodología

La cuantificación de 17β -OHP se determinó por radioinmunoensayo (RIA) de fase sólida (DPC, Coat-A-Count 17β -OH Progesterona®). La concentración de 17β -OHP se obtuvo por medio de una curva de calibración dada por concentraciones estándar para lo cual se utilizó un contador de centelleo Gamma marca Oakfield®, utilizando el programa electrónico PCRIAmas®. Para asegurar la calidad de los resultados, se incluyeron controles de calidad externos de Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriums Medizin e.V., procedentes de Alemania y controles de calidad internos.

Interpretación

La interpretación se realizó en base al peso del paciente utilizando los valores reportados por Barbra en el 2004. Los valores que se encontraron por encima del punto de corte se reevaluaron midiendo la concentración sérica de cortisol y ACTH para confirmar diagnóstico. Luego fueron remitidos con el endocrinólogo pediatra para iniciar tratamiento(10).

Tabla 1. Puntos de Corte de 17 β -hidroxiprogesterona en Relación al Peso del Recién Nacido.

Peso Recién Nacido (g)	Punto de Corte Inicial (ng/mL)	Punto de Corte Calculado (ng/mL)
>3,000	<17.3	\leq 28.86
2,500-3,000	<22.7	\leq 25.50
1,500-2,500	<27.3	\leq 37.53
<1,500	<45.5	-

Fuente: datos experimentales

Resultados

De los recién nacidos evaluados el 49.8% fueron mujeres (398) y el 50.2% fueron hombres (402). El peso de los recién nacidos osciló entre 1,135g y 4,767g con una media de 2,951g, la mayoría presentaba un peso mayor a 3,000 gramos al nacer.

El rango de la edad gestacional osciló entre 32 y 42 semanas con una media de 39 semanas, la mayoría de neonatos presentó una edad gestacional de 40 semanas.

Con los niveles de corte utilizados, en los 800 recién nacidos evaluados incluidos en el estudio se detectaron 6 casos con concentración de 17 β -OHP por encima de los 45ng/ml, a los cuales se les realizaron pruebas confirmatorias.

Se estableció que tres casos correspondían a HAC. Dos de ellos presentaron valores bajos de ACTH y de ellos uno presentó además valores altos de cortisol. De los casos confirmados dos corresponden a HAC forma clásica, un niño y una niña, de los cuales en la niña hubo asignación errónea de género. El tercer caso una niña, se recolectaron a partir de los registros médicos los valores de sodio bajo y potasio elevado, ya que la paciente falleció antes de evaluar los niveles de ACTH

y cortisol lo cual corresponde a una forma de HAC perdedora de sal con crisis adrenal. Los otros tres casos con valores altos de 17 β -OHP no pudieron ser confirmados porque los pacientes no fueron llevados al hospital para realizar las pruebas confirmatorias.

La prevalencia obtenida basados en los casos confirmados fue de 3.75 por cada 1,000 recién nacidos vivos atendidos en el Hospital General San Juan de Dios, aunque posiblemente esta prevalencia puede duplicarse debido a que de los 6 casos sospechosos solamente se pudieron confirmar 3 de ellos. Con los datos obtenidos se realizó el cálculo de los puntos de corte para esta población, en base al cálculo de percentiles (Tabla 1).

Discusión

La Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC) es un grupo de enfermedades autosómicas recesivas, que producen el déficit de una de las 5 enzimas que participan en la síntesis del cortisol; la forma más frecuente es el déficit de 21-hidroxilasa, representando el 90 al 95 por ciento de los casos de HAC (6,10-12,14).

Los programas de tamizaje neonatal que incluyen HAC en países europeos y latinoamericanos como Brasil, México y otros, han demostrado ser efectivos principalmente para prevenir la muerte prematura del recién nacido a causa de una crisis adrenal, así como evitar la asignación errónea del género, que con el paso del tiempo conlleva a trastornos psicosexuales.

De acuerdo con los resultados de este estudio, se obtuvo una prevalencia de 3.75 por cada 1,000 nacidos vivos, con una frecuencia de 1 por cada 266 nacidos vivos. A nivel mundial, se tiene que la incidencia de HAC determinada por tamizaje neonatal, se encuentra en 1 por cada 14,554 nacidos vivos, de los cuales el 75 por ciento pertenecen a la forma de pérdida salina. Según la American Academy of Pediatrics, reportan datos que estiman que HAC por déficit de 21-hidroxilasa oscila entre 1 por cada 12,000 y 1 por cada 15,000 nacimientos. Se denota que la enfermedad está presente en nuestro país con una frecuencia alarmante la cual debe ser vigilada. Es importante saber que los síntomas de la crisis adrenal no son obvios hasta que los niveles de sodio séricos estén muy por debajo de los 125mEq/L, además hay hipercalcemia, es frecuente la acidosis metabólica y en algunos casos hipoglicemia. Por esta razón es importante la medición de la 17 β -OHP, ya que los síntomas de la crisis adrenal son evidentes después de los 7 días de vida y a las 6-8 semanas (pico

máximo de 3 semanas), aunque pocos desarrollan síntomas tempranos a los 3-5 días de vida, en ambos casos la falta de signos clínicos impide un diagnóstico y tratamiento oportuno lo cual conduce a la muerte prematura (6, 9, 13, 15, 16).

De los seis casos detectados con concentraciones de 17 β -OHP únicamente dos respondieron al aviso para realizarle las pruebas de confirmación y fueron remitidos al endocrinólogo pediatra para su seguimiento. El tercer caso confirmado no fue sometido a las pruebas de ACTH y cortisol ya que falleció a causa de una crisis adrenal. Sin embargo, previo a su muerte se cuantificaron los valores de sodio y potasio séricos los cuales correlacionan con la HAC del tipo pérdida salina. Los tres casos restantes no se pudieron confirmar debido a que los padres no llevaron al recién nacido para exámenes confirmatorios.

En este estudio, los puntos de corte utilizados fueron los empleados en México, que están basados en el peso del recién nacido los cuales se aplican a poblaciones en las cuales los patrones de peso para la edad gestacional no son homogéneos, tal es el caso de Guatemala, en lugar de los utilizados en Costa Rica, basados en la edad gestacional. Los puntos de corte aplicados en semanas de gestación se basan en poblaciones cuyos neonatos presentan pesos estándares para la edad gestacional (10).

Con los datos obtenidos de las mediciones de 17 β -OHP, se calculó los puntos de corte para esta población observándose un incremento en los valores en los tres rangos de peso determinando que para recién nacidos con peso mayor de 3,000g es hasta 28.86ng/ml; con peso entre 2,500 y 3,000g es hasta 25.50ng/ml; y con peso entre 1,500 y 2,500g es hasta 37.53ng/ml, correspondientes al percentil 97.5. En comparación con los datos utilizados en México, quienes obtienen la muestra entre el tercer y séptimo día de vida. Esto puede explicarse por la edad a la toma de muestra en Guatemala que fue menor a los tres días, ya que el valor de 17 β -OHP tiene un incremento fisiológico normal en los recién nacidos por el propio estrés del parto. Sin embargo, aún con la variación en el punto de corte la prevalencia establecida se mantiene (10,15, 17, 18).

Se debe tener en cuenta que la prueba de tamizaje no es un diagnóstico definitivo, sino que los pacientes con concentraciones de 17 β -OHP elevados deben someterse

a pruebas confirmatorias para posteriormente se sometidos a tratamiento. En este estudio se utilizaron como pruebas confirmatorias la medición de cortisol y ACTH sérico y sólo en un caso se utilizó sodio y potasio sérico. Una vez obtenidas los resultados de las pruebas confirmatorias, los recién nacidos fueron enviados con el endocrinólogo pediatra para la correlación de las pruebas con el cuadro clínico e inicio del tratamiento oportuno.

Es importante considerar que el recién nacido antes de las 48 horas de vida presenta un alza fisiológica normal de 17 β -OHP en respuesta al estrés propio del parto, por lo que la muestra óptima para evaluar HAC es después del segundo día de vida. Además en recién nacidos prematuros existe gran cantidad de falsos positivos, debido probablemente a que la inmadurez de la función hepática disminuye la degradación de 17 β -OHP, además de una producción elevada de 17 β -OHP debido al estrés al que están sometidos (15, 19).

Sin embargo en el Hospital General San Juan de Dios la mayoría de las madres junto a sus recién nacidos, son dados de alta antes de las 48 horas, por lo que la toma de la muestra se llevó a cabo dentro del rango de 6 a 60 horas de vida, la mayoría antes de las 48 horas de vida, razón por la cual la tasa de falsos positivos fue elevada. Una solución para este problema es el ajuste de los valores de 17 β -OHP en base al peso y a la edad gestacional, así mismo utilizar como punto de corte el percentil 97.5 el cual fue calculado para los recién nacidos con peso mayor a los 1,500g. Se recomendaría para estudios futuros el cálculo del punto de corte para los recién nacidos con bajo peso al nacer (menor de 1,500g) y el ajuste de los valores de 17 β -OHP en base al peso y edad gestacional (20, 21).

Una vez obtenidos los datos, fueron presentados a las autoridades del Departamento de Pediatría para concientizar de la importancia de incluir la prueba para la evaluación de HAC en el tamizaje neonatal.

Se detectó tres casos de hiperplasia adrenal congénita en los recién nacidos incluidos en este estudio, quienes presentaron valores de 17 β - hidroxiprogesterona mayores de 45ng/ml.

La prevalencia obtenida fue de 3.75 por cada 1,000 recién nacidos vivos, con una frecuencia de 1 por cada 266 recién nacidos vivos.

Agradecimientos

Al personal del Departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios por su valiosa colaboración en la realización del presente estudio.

Referencias

- New MI. Basic and clinical aspects of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem* 1987; 27:1-7.
- Donohoue PA, Parker K, Migeon C. Congenital adrenal hyperplasia. 2929-2966 p. (In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valk D, eds. *The metabolic and molecular basis of disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995)
- Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 1997; 26: 853-91.
- Vilardel E. Enfermedades de las glándulas suprarrenales. 2116-2143p. (En: Farreras, Rozman. *Medicina Interna*. 13ed. Madrid: Mosley-Doyma Libros, S.A. 1995)
- Bondy PK. Disorders of the adrenal cortex. 816-890p. (In: Wilson JD, Foster DW eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1985).
- White P, Speiser P. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rew* 2000; 21:245-291.
- New MI. Antenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Current Urology Reports* 2001, 2:11-18.
- Tajima T, et al. Comments: Molecular basis of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency detected by neonatal mass screening in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2350-2356.
- Pang S, Clark A. Review: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. Elsevier Science Publishers B.V. *Screening* 1993; 2:105-139.
- Barba, JR. Tamiz Neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clin* 2004; 51(3):130-144
- Speiser PW y White PC. Medical Progress: Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349:776-88
- Thenrell Jr BL, et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1998; 101:583-590.
- Pang S & Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9:419-423.
- Public Health Laboratories. Washington State Department of Health. *The Washington State Newborn Screening Program. Health Care Provider's Manual*. Washington: Washington State Department of Health. Consultado en agosto 2007:
- Labarta J, et al. Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia adrenal congénita. *An Pediatr* 2003; 58:12-24
- American Academy of Pediatrics. Section on Endocrinology and Committee on Genetics. Technical report: congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 20;106(6):1511-8
- Velásquez A, et al. Resultados del tamiz neonatal ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. *Rev Mex Ped* 2000; 67(5):206-13.
- Cattanio, A et al. Medición de 17 β -OH progesterona sanguínea en recién nacidos chilenos: Antecedentes para implementar un programa de detección neonatal de hiperplasia adrenal congénita. *Rev Med Chile* 2000; 128(10):1113-1118.
- Pang S, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988; 81:866-74.
- Gruñeiro de Papendieck, L, et al. Congenital adrenal hiperplasia and early newborn screening: 17 alpha -hidroxiprogesterone (17 alpha-OHP) during the first days of life. *J Med Screen* 1998; 5(1):24-26.
- Forest, MG. Recent avances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* 2004; 10(6):469-485 .