

Seguimiento de los pacientes diagnosticados por cribado neonatal

M. Sanz Fernández, M. Mora Sitja, E. González Ruiz De León, D. Rodríguez Arnao, A. Rodríguez Sánchez

Endocrinología Pediátrica. Hospital G.U. Gregorio Marañón. Madrid

Los Programas de Cribado Neonatal del defecto de 21-hidroxilasa (21OHD) han permitido el diagnóstico precoz de la forma clásica con pérdida salina (PS) antes de su expresión clínica de modo que se puede prevenir la crisis suprarrenal, así como acortar el tiempo de asignación incorrecta de sexo al nacimiento. El diagnóstico y tratamiento precoz es crucial para prevenir estas crisis que pueden amenazar la vida y tener secuelas irreversibles como discapacidad intelectual por daños cerebrales secundarios a la hiponatremia.

Evaluación y seguimiento de los pacientes con resultado positivo en el programa de cribado

Una vez detectado un caso como probable positivo por el Laboratorio de Cribado Neonatal, el paciente es visto de forma urgente en la Unidad Clínica de Seguimiento. Se realiza historia clínica completa, exploración física rigurosa con especial atención al estado de hidratación, ganancia ponderal, pigmentación y exploración genital (en las niñas con genitales virilizados se clasifican según estadio de Prader y en los niños se mide el pene y se palpan los testículos). Se solicita equilibrio ácido-base, iones, glucosa, función renal, andrógenos suprarrenales y actividad de renina plasmática (ARP). En caso de ambigüedad genital se extrae muestra para FISH y

cariotipo. A todos los pacientes se les realiza estudio genético molecular para 21OHD.

Según cuál sea el estado de salud del recién nacido y la sospecha diagnóstica, la conducta a seguir varía:

- a) Recién nacido con sospecha de PS: ingresa en Neonatología con determinaciones cada 8 horas de iones, tensión arterial, diuresis, control de alimentación y de peso. Se inicia tratamiento médico con hidrocortisona intravenosa (25 mg/6-8 horas), 9 α -fluorhidrocortisona vía oral (0,05 mg/12 horas), cloruro sódico (4-5 mEq/kg/día) y sueroterapia según el grado de deshidratación (al menos necesidades basales).

En las mujeres además, el Servicio de Cirugía Pediátrica realiza una valoración inicial de los genitales. A lo largo del seguimiento, se llevarán a cabo pruebas de imagen (ecografía y genitografía) en base a establecer la necesidad de tratamiento quirúrgico. En algunos casos es preciso llevar a cabo la reasignación legal del sexo.

- b) Recién nacido sin sospecha de PS: tras la valoración clínica y analítica inicial, si no hay datos sugestivos de pérdida salina, se realizan revisiones cada 2-3 días según el estado del paciente. Se informa a la familia de las posibilidades diagnósticas: forma virilizante simple (VS), forma no clásica o elevación transitoria de 17-OHP. Si se confirma la forma VS se inicia tratamiento con hidrocortisona. En consultas sucesivas, se evalúa periódicamente la ARP y si ésta se eleva se asocia al tratamiento fludrocortisona.

Correspondencia:

M. Sanz Fernández
Endocrinología Pediátrica
Hospital G.U. Gregorio Marañón
Madrid

tisona. Si se trata de una forma no clásica, se adopta actitud expectante. Si fuera una elevación transitoria de 17OHP normalizará los valores antes del año de vida y nunca recibirá tratamiento.

Plan de seguimiento de los pacientes con formas clásicas de 21OHD

El plan de seguimiento para todas las formas clásicas de 21OHD (pierde sal y virilizante simple) es revisión mensual hasta los 6 meses de edad, bimensual hasta los 18 meses, cada 3-4 meses hasta la adolescencia y después semestralmente. En cada revisión, se lleva a cabo la exploración física con medición de peso, talla, velocidad de crecimiento, toma de tensión arterial y analítica si precisa (iones y hormonas). Las determinaciones hormonales se realizan cada 6-12 meses. En cada consulta se facilita información continua a las familias.

En las niñas que precisen tratamiento quirúrgico se realizará en torno a los 10-12 meses de edad, con una posterior reevaluación quirúrgica peripuberal a los 10-12 años.

A partir de los 24 meses se solicita edad ósea anual.

En varones, a partir de los 10 años, ecografía testicular cada 3-5 años.

Control del tratamiento

Los parámetros de vigilancia más importantes son los datos clínicos: peso, talla, velocidad de crecimiento y la edad ósea.

Los parámetros analíticos (iones, cortisol, ACTH, andrógenos suprarrenales) pueden afectarse por la hora de la toma de muestra, el decúbito o la bipedestación, el tiempo transcurrido desde la última dosis administrada, el ritmo circadiano y otros factores como el estrés, la capacidad de absorción del medicamento o el ciclo menstrual. Los marcadores que mejor se relacionan con el control clínico son la androstendiona y la testosterona; esta última solo será útil en mujeres o en varones prepuberales.

Las dosis de glucocorticoides se adaptan en cada consulta dependiendo de la superficie corporal, la velocidad de crecimiento, la maduración ósea y los niveles de andrógenos en el suero.

La dosis de mineralocorticoides debe ser la suficiente como para mantener los niveles de electrolitos y el balance hídrico sin hipertensión.

Cuando reciben un tratamiento adecuado, el desarrollo de la pubertad tiene lugar a la misma edad que en la población normal.

Cohorte de pacientes en seguimiento en la Unidad Clínica de Diagnóstico y Seguimiento del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

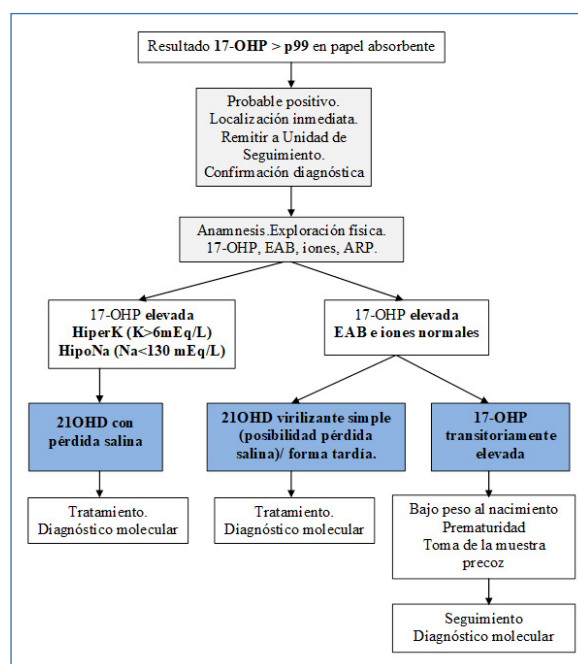
Se han estudiado los pacientes con formas clásicas en seguimiento en nuestra unidad desde 1990 a 2015. Están en seguimiento 49 niños con formas clásicas por 21OHD (39 formas pérdida salina y 10 virilizante simple).

En la mayoría de los pacientes la enfermedad no había sido sospechada antes del resultado del cribado neonatal. De las 14 mujeres estudiadas, en 6 se había realizado asignación incorrecta de sexo varón al nacimiento.

En nuestra experiencia, las dosis elevadas de hidrocortisona en el primer año de vida repercuten negativamente en la talla en los primeros años de vida pero no se relacionan de forma directa con la talla adulta.

Los factores que más influyen en la talla adulta son la maduración ósea presentada en la pubertad y la utilización de mineralocorticoides. A mayor maduración ósea en la pubertad peor talla adulta y a mayor dosis de mineralocorticoides en la pubertad mejor talla adulta.

Tabla 1. Algoritmo de actuación en la Unidad Clínica de Diagnóstico y Seguimiento.



Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

Referencias Bibliográficas

- Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, Escribano A. Recommendations for the diagnosis and treatment of classic forms of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *An Pediatr (Barc)*. 2017;87(2):116.e1-116.e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.12.002>. Epub 2017 Feb 1.
- RJ Auchus SW, KR Leight, J Aisenberg, R Azziz, TA Bachega. Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia: Guidance from the CARES Foundation Initiative. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010:1-17
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4133-60.
- Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4048-53.
- Sharon Chan MD. Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010;1(3):129-38.
- Matsubara YO, M; Miyai, K; Takizawa, F; Takasawa, K; Onishi, T; Kashimada, K; Mizutani, S; Longitudinal analysis of growth and body composition of Japanese 21-OHD patients in childhood. *Endocr J* 2013;60 (2):149-54.
- Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Du-lín Iñiguez E. Detección precoz de alteraciones endocrinas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4 Suppl(1):87-100. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Mar.167>.
- Janzen N PM, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2581-9.
- Van der Kamp HJ NK, Elvers B, Van Baarle M, Otten BJ, Verkerk PH. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics*. 2001;108(6):1320-4.
- Kawano A KH, Miyako K. A Retrospective Analysis of the Growth Pattern in Patients with Salt-wasting 21-Hydroxylase Deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2014;23(2):27-34.
- Balsamo A CE, Piazzini S, Cassio A, Bozza D, Pizzoli P. Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna region of Italy, 1980-1995. *Pediatrics*. 1996;98(3):362-7.
- Hayashi G FC, Brondi MF, Vallejos C, Soares D, Oliveira E. Weight-adjusted neonatal 17OHPregesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras*. 2011;55(8):632-7.
- Bizzarri C IN, Maggioli C, Capalbo D, Roma S, Porzio O, Salerno M, Cappa M. Hydrocortisone therapy and growth trajectory in children with classical congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Pract*. 2017;23(5):546-56
- Bonfig W SH, Schwarz HP. Growth patterns in the first three years of life in children with classical congenital adrenal hyperplasia diagnosed by newborn screening and treated with low doses of hydrocortisone. *Horm Res Paediatr*. 2011;75:32-7.
- Takasawa K OM, Miyai K, Matsubara Y, Takizawa F, Onishi T, Kashimada K, Mizutani S. Initial high dose hydrocortisone (HDC) treatment for 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) does not affect linear growth during the first three years of life. *Endocr J*. 2012;59(11):1001-6.
- Bonfig W SH. Blood pressure, fludrocortisone dose and plasma renin activity in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency followed from birth to 4 years of age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81(6):871-5.
- Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5110-21.