

Optimización de un programa de cribado neonatal de hiperplasia suprarrenal congénita: factores perinatales influyentes

Optimisation of a neonatal screening programme for congenital adrenal hyperplasia: influencing perinatal factors

Yolanda González Irazabal

Área de Metabopatías y Cribados Poblacionales. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Central de Asturias

Resumen

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) representa una condición de elevada prevalencia y riesgo potencialmente fatal. La implementación del cribado neonatal se revela como una medida crucial para prevenir complicaciones graves y mejorar la calidad de vida de los afectados por esta patología. Entre los objetivos fundamentales del cribado se encuentran la prevención de crisis de pérdida salina, evitar la incorrecta asignación de sexo y contrarrestar los efectos perjudiciales de los andrógenos suprarrenales. Además, se anticipan beneficios adicionales para los pacientes. A pesar de los beneficios evidentes que aporta el cribado neonatal, existen desafíos inherentes al proceso. Por lo tanto, resulta crucial establecer estrategias específicas de cribado neonatal para la HSC, buscando la optimización de los programas de cribado. Es imprescindible la mejora constante de la especificidad y la sensibilidad del programa, explorando distintos enfoques metodológicos y tecnologías con el fin de lograr una detección temprana más precisa y una gestión clínica eficiente de la HSC.

Abstract

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is a potentially fatal condition with high prevalence. The implementation of neonatal screening is a crucial

measure in preventing severe complications and improving the quality of life of those affected by this pathology. The fundamental objectives of screening include the prevention of salt-wasting crises, to avoid incorrect gender assignment, and counteracting the harmful effects of adrenal androgens, as well as other benefits for patients. Despite the evident benefits of neonatal screening, there are inherent challenges in the process. It is therefore crucial to establish specific neonatal screening strategies for CAH aimed at optimizing screening programmes. Constant improvement of programme specificity and sensitivity is essential, and various methodological approaches and technologies must be explored for more accurate early detection and the efficient clinical management of CAH.

Introducción

Con el fin de evitar las muertes por colapso y deshidratación, así como para prevenir la asignación equivocada de sexo a los fetos mujeres virilizados y abordar los efectos progresivos de hiperandrogenización, como pubertad precoz, maduración ósea precoz, etc., se inició el cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) en recién nacidos con la determinación de la 17-hidroxiprogesterona (17OHP) a partir de una gota de sangre obtenida del talón del recién nacido y recogida en un papel de filtro. Los resultados de primer programa de cribado neonatal para la HSC, llevado a cabo en Alaska, se publicaron en 1977.

La HSC, una enfermedad con prevalencia significativa y potencialmente fatal, se presenta como un candidato ideal para el cribado neonatal. La rápida identificación de la HSC posibilita la instauración

Correspondencia:

Yolanda González Irazabal
Área de Cribados Poblacionales. Servicio de Bioquímica
Clínica. Hospital Universitario Central de Asturias
yolanda.gonzalezi@sespa.es
yolgonira@gmail.com

temprana de una terapia hormonal de sustitución, lo que reduce de manera sustancial la mortalidad y la morbilidad asociadas.

Beneficios del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita

Los objetivos fundamentales del cribado neonatal para la HSC se definen como sigue:

- *Prevenir crisis de pérdida salina:* evitar así episodios de *shock*, daño cerebral e incluso la muerte.
- *Evitar la asignación errónea de sexo:* prevenir la asignación de sexo masculino a mujeres nacidas con virilización de genitales.
- *Contrarrestar los efectos de los andrógenos:* prevenir los efectos progresivos del exceso de andrógenos suprarrenales, que causan baja estatura y alteraciones psicosexuales, tanto en niños como en niñas.

Además de estos objetivos, el cribado neonatal para la HSC presenta beneficios adicionales:

- *Mejora en la detección de casos:* evidenciada por una mayor incidencia de la enfermedad en las poblaciones sometidas a este programa de cribado. Antes de su implementación, casos de HSC pasaban desapercibidos, lo que provocaba la muerte de niños sin conocer la causa.
- *Mayor detección en la forma de pérdida salina:* el cribado neonatal detecta el 70% de los casos de HSC en su forma de pérdida salina, en comparación con el 43-60% en pacientes diagnosticados sólo a través de síntomas clínicos.
- *Equilibrio de género en la detección:* la relación 1:1 en cuanto a sexo de los enfermos de HSC detectados mediante cribado contrasta con la relación varones:mujeres de 0,6:1 basada en síntomas clínicos. Esto se debe a que las mujeres suelen presentar virilización de los genitales, lo que facilita el diagnóstico clínico.
- *Detección de formas graves y medias:* aunque el cribado neonatal se orienta hacia las formas graves de HSC, su capacidad para identificar algunas formas intermedias proporciona una cobertura más amplia.

En conclusión, el cribado neonatal para HSC no sólo previene complicaciones graves, sino que también potencia la detección temprana, posibilita un tratamiento efectivo y, en última instancia, mejora la calidad de vida de los afectados por esta enfer-

medad. Este avance es esencial para el progreso en la atención médica neonatal y la salud a largo plazo de los pacientes con HSC.

Desafíos en el cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita

A pesar de los beneficios evidentes, el programa de cribado neonatal para la HSC se enfrenta a desafíos significativos:

- *Manifestación clínica anterior al resultado del cribado neonatal:* en algunos casos, la manifestación clínica de la HSC puede preceder a los resultados del cribado neonatal.
- *Especificidad del biomarcador 17OHP:* el ensayo utilizado para cuantificar el biomarcador 17OHP presenta baja especificidad del anticuerpo y una elevada reactividad cruzada con otros esteroides presentes en la sangre del neonato.
- *Variabilidad y falsos positivos:* la variabilidad y la alta tasa de falsos positivos del biomarcador 17OHP, especialmente en recién nacidos pretérmino, neonatos de bajo peso y recién nacidos enfermos, plantean desafíos que deben abordarse para optimizar la exactitud del cribado.

El conocimiento limitado sobre el impacto de los factores perinatales en los niveles de 17OHP subraya la importancia de investigar diversos elementos relacionados con la maternidad, el parto, y otros aspectos neonatales y perinatales. No sólo es esencial para comprender la esteroidogénesis fetal y neonatal, sino también para identificar factores que influyen en los niveles de 17OHP, con el objetivo de mejorar la especificidad del cribado de la HSC.

La consideración y la evaluación de estos factores pueden ofrecer una oportunidad valiosa para optimizar los programas de cribado neonatal. Al explorar y comprender mejor los diversos elementos perinatales, existe el potencial de reducir significativamente el porcentaje de resultados falsos positivos. Este enfoque busca abordar los desafíos asociados con los diagnósticos erróneos, asegurando así una mayor precisión en la identificación de casos de HSC y evitando las complicaciones que surgen de los falsos positivos.

Sin embargo, es fundamental equilibrar la búsqueda de mayor especificidad con la preservación de la sensibilidad del programa de cribado. Un aumento en la especificidad no debe comprometer la capacidad del programa para detectar a los recién nacidos verdaderamente afectados por la HSC. Garantizar esta dualidad es crucial para prevenir

que casos reales de la enfermedad pasen desapercibidos durante el cribado neonatal.

Optimización de los programas de cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita

Existen, y se sigue trabajando en diversas estrategias con el objetivo de optimizar el cribado neonatal de la HSC. Estas estrategias se han focalizado, principalmente, en abordar las problemáticas asociadas a la disminución de la especificidad del programa de cribado neonatal en recién nacidos pretérmino, así como en contrarrestar los efectos de la reactividad cruzada. Ambas circunstancias se identifican como factores responsables de una elevada tasa de falsos positivos, lo que constituye un desafío significativo para la eficacia del programa de cribado neonatal de la HSC.

Esta alta tasa de falsos positivos conlleva un incremento sustancial en los costes asociados al programa de cribado neonatal. Este aumento se manifiesta tanto en términos económicos, derivados de la repetición de pruebas y la realización de una exhaustiva batería de análisis para la confirmación de la enfermedad, como en aspectos emocionales, generando una carga de estrés para la familia del recién nacido. La incertidumbre sobre la condición de salud de su hijo, junto con la complejidad de la odisea diagnóstica a la que se ven sometidos, constituye un factor determinante en esta situación.

Se estima que el coste para el laboratorio de cada falso positivo en un programa de cribado neonatal, considerando muestras duplicadas y repeticiones internas, entre otros aspectos, es aproximadamente 10 veces superior al coste de una muestra normal. Además, al sumar el gasto asociado al seguimiento clínico de estos niños, el desembolso económico aumenta drásticamente.

Recién nacidos prematuros

La justificación de los niveles más elevados de 17OHP en neonatos prematuros aún no se ha esclarecido completamente. Se han propuesto diversas hipótesis en la bibliografía que sugieren que esta situación podría atribuirse a la inmadurez de la función suprarrenal, a una función renal menos eficiente debido a la inmadurez fetal o a los niveles aumentados de hormona adrenocorticotropa presentes en este grupo neonatal como consecuencia del estrés que experimentan. Entre las posibles causas, sin estar asociadas a déficit enzimático, destaca el hecho de que exista reactividad cruzada con otras especies, como el ácido glucurónico y conjugados sulfatados, los cuales se sinteti-

zan en la glándula suprarrenal fetal y se mantienen en los primeros días de vida.

Los niveles de 17OHP son notablemente más elevados en los recién nacidos prematuros en comparación con los nacidos a término. Esta observación ha llevado a la mayoría de los programas de cribado neonatal a segmentar los puntos de corte de la 17OHP según el peso o la edad gestacional del neonato, con el fin de lograr la mejor relación entre sensibilidad y especificidad, y reducir la tasa de falsos positivos en el cribado neonatal.

Una estrategia adicional para mejorar la especificidad sin sacrificar la sensibilidad consiste en repetir la prueba en los casos que muestran concentraciones de 17OHP cercanas al punto de corte. Esto se debe a que, con el paso del tiempo, los niveles de 17OHP disminuyen en los recién nacidos sanos, mientras que en los afectados por la HSC, dichos niveles tienden a aumentar.

Reactividad cruzada

El ajuste del punto de corte de la 17OHP, considerando la edad gestacional y el peso al nacer, ha demostrado mejorar la especificidad de la prueba. A pesar de esta optimización que reduce los falsos positivos, especialmente en recién nacidos de bajo peso, el cribado neonatal de la HSC sigue presentando el valor predictivo más bajo entre las pruebas neonatales cuando se basa únicamente en la medición de la concentración de 17OHP.

En la actualidad, la mayoría de los laboratorios de cribado neonatal utilizan *kits* comerciales de enzimo-inmunoanálisis para medir la 17OHP. No obstante, esta metodología conduce a un elevado número de resultados falsos positivos, debido a la falta de especificidad de los anticuerpos y a la alta reactividad cruzada con otros compuestos endógenos.

Dentro de las opciones de pruebas de segundo nivel, se ha explorado la extracción con disolventes orgánicos, lo que permite reducir la reactividad cruzada al eliminar los esteroides conjugados polares. A pesar de esta mejora, persisten especies que reaccionan con los anticuerpos del ensayo, como la pregnenolona o la 17-hidroxipregnenolona.

Otra alternativa, aunque poco implementada, es el análisis genético del gen *CYP21A2* en la misma muestra de sangre seca. Sin embargo, la HSC presenta una alta heterogeneidad genética, con más de 50 mutaciones conocidas. Cribar al menos las 10 mutaciones más comunes identificaría sólo al 90% de los pacientes. Aunque los estudios moleculares aumentarían la especificidad, no mejorarían la sensibilidad del cribado de la HSC.

Finalmente, una opción más extendida entre los programas que emplean pruebas de segundo nivel es la cuantificación de distintos esteroides a través de la espectrometría de masas. Estas pruebas de segundo nivel ofrecen beneficios significativos al aumentar la eficacia del programa de cribado, mejorando la especificidad y el valor predictivo positivo sin afectar a la sensibilidad. Además, evitan imponer un estrés adicional a las familias de los recién nacidos al reducir la necesidad de realizar múltiples pruebas para confirmar el diagnóstico, ya que esta batería adicional de pruebas de segundo nivel se realizarán sobre la muestra inicial de cribado neonatal y no es necesario solicitar una nueva muestra para su cuantificación.

Para aumentar aún más la especificidad de este método, se debe tener en cuenta que los pacientes con HSC presentan niveles elevados de 17OHP y androstenediona, con cortisol relativamente bajo, lo que da lugar a una relación marcadamente aumentada de (17OHP + androstenediona)/cortisol. El uso de este cociente o de cocientes similares en los que se van a enfrentar especies que se acumulan a las que no se sintetizan va a ayudar a descartar a la mayoría de los lactantes con 17OHP elevada debido a estrés, enfermedad o prematuridad.

Otros esteroides, como el 11-desoxicortisol y el 21-desoxicortisol, pueden cuantificarse también mediante cromatografía líquida-espectrometría de tándem en masas para la detección del 5% adicional de pacientes con HSC causada por la deficiencia de 11-hidroxilasa. Esta enzima desencadena la conversión del 11-desoxicortisol en cortisol y de la desoxicorticosterona en corticosterona. La evaluación de estos esteroides adicionales contribuye a una identificación más precisa y extensa de los casos de HSC, y permite así un enfoque más completo en la detección de esta condición.

La elección de los niveles de 17OHP como marcador de la enfermedad para la HSC debida al déficit de 21-hidroxilasa se fundamentó en el conocimiento y la familiaridad de los endocrinólogos con la 17OHP, así como en la ausencia de antisueros comerciales y ensayos disponibles para otros analitos. Sin embargo, diferentes investigaciones han planteado la posibilidad de que el 21-desoxicortisol sea un marcador de la enfermedad potencialmente superior para la 21-hidroxilasa. El 21-desoxicortisol se forma mediante la acción de la 11B-hidroxilasa sobre el exceso de 17OHP, lo que sugiere que podría proporcionar una perspectiva más precisa de la disfunción enzimática subyacente en esta condición.

A pesar de los desafíos actuales, el cribado neonatal de la HSC continúa siendo una práctica esencial para la identificación temprana de esta condición genética. Mejorar la especificidad de los biomarcadores

y abordar las particularidades en grupos de riesgo puede fortalecer la eficacia del programa. Estos esfuerzos son cruciales para optimizar el cuidado neonatal y mejorar a largo plazo la salud de los pacientes con HSC. El progreso continuo en la investigación y la implementación de tecnologías más avanzadas son esenciales para superar los desafíos y llevar a cabo intervenciones tempranas que mejoren significativamente la calidad de vida de los afectados por esta enfermedad.

En este programa se observa una intersección fascinante entre avances y desafíos. La optimización constante resulta fundamental para maximizar la eficacia clínica, reducir costes y aliviar la carga para las familias. A medida que avanzamos en investigación y tecnología, se abre el camino hacia una detección temprana más precisa y una gestión clínica más efectiva de la HSC, con el consiguiente impacto positivo en la atención neonatal y la calidad de vida a largo plazo de los pacientes afectados.

Aunque el cribado neonatal de la HSC ha demostrado ser esencial, la discusión actual resalta la necesidad de mejorar continuamente la especificidad y la sensibilidad del programa. El progreso en investigación, la implementación de tecnologías avanzadas y la consideración de factores perinatales desempeñan un papel crucial en la optimización de la eficacia del cribado neonatal de HSC, asegurando así un cuidado neonatal más preciso y centrado en el paciente. Este enfoque integral es esencial para abordar los desafíos presentes y futuros relacionados con la detección y gestión de la HSC en recién nacidos.

Bibliografía

1. Pang S, Hotchkiss J, Drash AL, Levine LS, New MI. Microfilter paper method for 17 α -hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 1003-8.
2. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4043-88.
3. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2023; 401: 227-44.
4. Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off

- values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5790-4.
5. Nordenström A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics* 2001; 108: E68.
 6. Conlon TA, Hawkes CP, Brady J, Loeber JG, Murphy N. International newborn screening practices for the early detection of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr* 2023; [Online ahead of print].
 7. Schwarz E, Liu A, Randall H, Haslip C, Keune F, Murray M, et al. Use of steroid profiling by UPLC-MS/MS as a second tier test in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: the Utah experience. *Pediatr Res* 2009; 66: 230-5.
 8. Lee HH. CYP21 mutations and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet* 2001; 59: 293-301.
 9. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Artl W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr Rev* 2022; 43: 91-159.
 10. Vats P, Dabas A, Jain V, Seth A, Yadav S, Kabra M, et al. Newborn screening and diagnosis of infants with congenital adrenal hyperplasia. *Indian Pediatr* 2020; 57: 49-55.
 11. Watanabe K, Tsuji-Hosokawa A, Hashimoto A, Konishi K, Ishige N, Yajima H, et al. The high relevance of 21-deoxycortisol (androstenedione + 17 α -hydroxyprogesterone)/cortisol, and 11-deoxycortisol/17 α -hydroxyprogesterone for newborn screening of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 3341-52.
 12. Munar A, Clinton Frazee C 3rd, Garg U. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the quantification of steroids androstenedione, dehydroepiandrosterone, 11-deoxycortisol, 17-hydroxyprogesterone, and testosterone. *Methods Mol Biol* 2022; 2546: 451-7.
 13. Held PK, Bialk ER, Lasarev MR, Allen DB. 21-deoxycortisol is a key screening marker for 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 2022; 242: 213-9.
 14. Miller WL. Congenital adrenal hyperplasia: time to replace 17OHP with 21-deoxycortisol. *Horm Res Paediatr* 2019; 91: 416-20.
 15. de Hora M, Heather N, Webster D, Albert B, Hoffman P. The use of liquid chromatography-tandem mass spectrometry in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: improvements and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1226284.
 16. Heather NL, Nordenstrom A. Newborn screening for cah-challenges and opportunities. *Int J Neonatal Screen* 2021; 7: 11.