

RECIÉN NACIDO

FENILQUETONURIA

¿Cuál es la importancia de detectar esta patología o factor de riesgo?

La fenilketonuria (PKU) clásica, conduce a un retardo mental profundo si no es diagnosticada y tratada desde el período neonatal. Los síntomas iniciales aparecen en los primeros meses de vida, con falta de interés por el medio, convulsiones, frecuentemente espasmos masivos, eczema rebelde a tratamiento y olor a humedad. Alrededor de los 6 meses se hace evidente la presencia de retardo en el desarrollo. En el niño mayor aparecen además, graves trastornos de conducta como agresividad, hiperactividad, rabietas y actitudes autistas.

El diagnóstico precoz, antes del mes de vida, permite prevenir todas las secuelas antes descritas. Desde 1963, se inició la detección neonatal de esta enfermedad, desapareciendo como causa de retardo mental en los países que han implementado estos programas. Esto fue posible gracias al descubrimiento, por parte del Dr. Robert Guthrie, de un método de inhibición bacteriana, que permite, en forma sencilla, determinar los niveles de fenilalanina (FA), desde los primeros días de vida. A través de este examen, realizado a todos los recién nacidos (RN), se ha logrado conocer la incidencia de la PKU. En promedio, a nivel mundial, ésta es de 1:10.000 RN, y existen diferencias según el grupo étnico, por ejemplo en Japón es de 1:110.000 RN, o por alta consanguinidad como Turquía (1:6.000 RN). En Chile se ha logrado determinar la incidencia en 1:14.000 RN.

Estudios prospectivos en pacientes fenilcetonúricos detectados precozmente, a los que se había logrado prevenir el retardo mental, demostraron que al abandonar la dieta a los 6, 8 y 12 años, presentaban una disminución de su coeficiente intelectual. En niños mayores la hiperfenilalaninemia mantenida, produce alteraciones conductuales y déficit atencional. Esto indica que el tratamiento debe ser de por vida.

¿Cuál es el mejor examen para detectar esta patología o factor de riesgo?

Actualmente la técnica utilizada en Chile es la fluorometría, cuya técnica consiste en la cuantificación de FA en sangre venosa de papel filtro por Reacción de Mc Caman y Robins y cuantificación de la fluorescencia en espectrofluorómetro.

Se considera como punto de corte normal de fenilalanina niveles iguales o inferiores a 2.0 mg/dl, cualquiera sea la técnica usada en la determinación.

El niño debe tener más de 40 horas de vida cumplidas. Si éste se toma antes de las 40 horas, se debe especificar en la tarjeta recolectora, la hora del nacimiento y de toma muestra. El examen debe ser recolectado lo más cercano al momento del alta y en lo posible antes del 7^{mo} día de vida.

¿Cuál es la conducta a seguir si el examen está alterado?

Todo valor mayor a los descritos debe ser sometido a la confirmación diagnóstica, según el siguiente procedimiento:

1. Si en la PRIMERA MUESTRA analizada, el nivel de FA está sobre 2.0 mg/dl, pero es inferior a 4.0 mg/dL, el Laboratorio Regional debe repetir el examen, utilizando la misma tarjeta de papel filtro. Si en esta repetición persisten niveles >2.0 mg/dL, se solicitará una SEGUNDA MUESTRA de sangre en papel filtro para determinar FA.
2. El Laboratorio Regional PKU-HC solicitará al(a) Matrón(a) coordinador(a) de procedencia de la muestra, ubique al RN y tome una SEGUNDA MUESTRA de sangre en papel filtro para cuantificación de aminoácidos (fenilalanina y tirosina), a través del método de espectrometría de masa en tandem (acilcarnitina), la que debe ser enviada durante las siguientes 48 horas al Laboratorio de Enfermedades Metabólicas del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), de la Universidad de Chile.
3. Si esta SEGUNDA MUESTRA resulta negativa, el Laboratorio Enfermedades Metabólicas del INTA le comunicará el resultado por escrito a los padres del niño y al Laboratorio Regional.
4. Si esta SEGUNDA MUESTRA de sangre en papel filtro, analizada por espectrometría de masa en tandem (acilcarnitinas), mantiene nivel de fenilalanina sobre 2.0 mg/dl y nivel de tirosina (TIR) bajo o normal, con una razón entre FA/TIR mayor a 3.0, se confirmará el diagnóstico de PKU o hiperfenilalaninemia (HFA), de acuerdo al criterio de clasificación propuesto por la Academia Americana de Pediatría.
5. Es responsabilidad del Laboratorio Enfermedades Metabólicas del INTA, llamar por teléfono y entregar además por escrito el resultado positivo a los padres del RN, antes de las 72 horas de obtenido el resultado e ingresar al RN al programa de seguimiento de PKU e HFA.

RECOMENDACIONES

Recomendaciones (nivel de evidencia)	Grado recomendación
Realizar tamizaje neonatal a todos los RN después de las 40 horas de vida.	A
Todo valor mayor al punto de corte establecido para el tamizaje, debe ser sometido a confirmación diagnóstica.	A

REFERENCIAS

1. Cornejo, V, Raimann, E, Godoy, X, Colombo, M, “Análisis del seguimiento en 17 pacientes con Hiperfenilalaninemia, diagnosticados precozmente”, Rev Chil Pediatr 1995; 66(6): 300-303.
2. Smith, I, et al, “Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria”, Archives of Diseases in Childhood, 1990, 65(5), 472-478.
3. Koch, Robert, Friedman, Eva, Azen, Colleen, “Report from the United States Collaborative Study for Children treated with Phenylketonuria”, Inherited Diseases of Aminoacid Metabolism, Bickel, H, Wachtel U, Georg Thieme Verlag, Stuttgart Alemania, 1985, 134-150.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

¿Cuál es la importancia de detectar esta patología o factor de riesgo?

El hipotiroidismo congénito es la endocrinopatía más frecuente en el recién nacido, con una frecuencia de 1:3.500 nacimientos. Sus causas pueden ser diversas e independientemente de ellas el reconocimiento precoz de la afección, en esta época de la vida, es de máxima importancia para prevenir el retardo mental que produce el hipotiroidismo.

Disembriogénesis tiroídea

Es la causa de hipotiroidismo congénito permanente en el 80% de los niños detectados en los programas de pesquisa neonatal. La disembriogénesis abarca tanto la agenesia total de la glándula tiroidea como a restos de la glándula funcionalmente hipoactivos, localizados en región anatómica normal (hipoplasia) o en su lugar de descenso habitual, ectopía.

Dishormonogénesis

Representa del 10 al 15% de los hipotiroidismos congénitos primarios permanentes, donde la causa es un defecto enzimático en algunos de los pasos necesarios para la biosíntesis de las hormonas tiroideas. Todos ellos son de herencia autonómica recesiva. La producción defectuosa de hormonas tiroideas, aumenta la producción de TSH hipofisiaria, por lo que se produce hiperplasia del tiroides y un bocio compensador, lo que justifica que estas afecciones sean conocidas como hipotiroidismo bocioso familiar. El bocio no suele aparecer en el período neonatal.

Estos defectos enzimáticos son: insensibilidad a la TSH, defectos en la captación y transporte de yodo, defectos en la organificación del yoduro, defectos en la síntesis y secreción de tiroglobulinas, defectos en el acoplamiento de yodotirosinas y déficit de yodotirosina desyodinasas.

La importancia de la detección precoz es detener el deterioro neuro-intelectual, que se presentará siempre en niños carentes o deficientes de hormonas tiroideas, en los 3 primeros años de vida por afectar el desarrollo del cerebro y del sistema nervioso central en forma íntegra. Se evita así el retardo mental generalmente moderado o profundo y también las secuelas neurológicas.

¿Cuál es el mejor examen para detectar esta patología o factor de riesgo?

El examen específico es la determinación de la tirotrófina (TSH), hormona hipofisiaria que es muy sensible a las oscilaciones de la producción de T4 y T3, permite diagnosticar la inmensa mayoría de los hipotiroidismos que son los primarios. Idealmente debiera medirse también la T4, ya que se podría diagnosticar a todos los hipotiroidismos, ya sean primarios, secundarios o terciarios. Por el método de inmunofluorescencia (DELFIA), todo valor en 15 uIU/ml o superior en la muestra de papel filtro, debe confirmarse determinando en sangre venosa TSH, T4, T4 libre y T3. Por el método de IRMA, radioinmunoensayo, el valor de corte es de 20uIU/ml.

El examen se debe realizar a los neonatos de término entre las 40 horas y 7 días de vida; a los neonatos de 35 y 36 semanas a los 7 días de vida; a los neonatos

prematureros menores de 35 semanas a los 7 días de vida y repetir en todos a los 15 días de vida.

¿Cuál es la conducta a seguir si el examen está alterado?

Si el valor en muestra de papel filtro está sobre los valores de corte, debe confirmarse. La confirmación se obtiene si en la sangre venosa la TSH es superior a 10 uIU/ml y la T4 es inferior a 10 ug/dl, cualquiera sea la técnica utilizada para el análisis de TSH en papel filtro. Con estos resultados se realiza un cintigrama de tiroides para determinar etiología (si no es posible realizar prontamente no es impedimento para iniciar tratamiento con T4, ya que el RN debe estar en tratamiento antes de los 15 días de vida). Con estos antecedentes, el niño y su familia deben ser derivados al endocrinólogo infantil o al pediatra del servicio que esté a cargo del programa, según corresponda. En todo caso, debe ser evaluado por médico antes de los 15 días de vida para iniciar la terapia, informar a la familia del pronóstico y educar sobre el seguimiento y el tratamiento. Se debe, luego incorporar al seguimiento de enfermería para completar el tarjetero o ficha computacional y se vigilará su asistencia a controles médicos, según la norma.

RECOMENDACIONES

Recomendaciones (nivel de evidencia)	Grado recomendación
Realizar tamizaje neonatal a todos los recién nacidos, después de las 40 horas de vida.	A
Todo valor mayor al punto de corte establecido para el tamizaje, debe ser sometido a confirmación diagnóstica.	A

REFERENCIAS

1. Gúel R. Perinatal diagnostic programs. Cuba 1995. Infant Screening 1995;18:22.
2. Grant DB, Smith I et al. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. Arch. Dis Child 1992 ;67:87-90.
3. Mayayo E, Oyarzábal M, Puga B, y Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la AEP. Evaluación del cociente de desarrollo CD y Cociente intelectual CI y de los factores implicados en niños con hipotiroidismo congénito detectados por screening neonatal. An Esp Pediatr. 1995;43:128-134.
4. American Academy of Pediatrics American Thyroid Association. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. Pediatrics 1987;80:745-749.
5. Grupo de Trabajo del Tiroides. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito. An Esp Pediatr. 1995;43:53-58.
6. Fisher DA Management of Congenital Hypothyroidism. Jclin Endocrinol. Metab 72:523,1991.