

maternitat

infància

adolescència



PROGRAMA DE DETECCIÓ PRECOÇ NEONATAL

Catalunya, 1982-2010



Generalitat de Catalunya
Agència de Salut Pública de Catalunya



Coordinació

Jané, Mireia. Programa de salut Maternoinfantil. Agència de Salut Pública de Catalunya

Vidal, M^aJosé. Programa de salut maternoinfantil. Agència de Salut Pública de Catalunya

Cabezas, Carmen. Subdirecció general de Promoció de la Salut. Agència de Salut Pública de Catalunya

Autors/es

Albisu, Marian. Unitat Clínica de Hipotiroidisme Congènit. Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona

Asensio, Oscar. Unitat Clínica de Fibrosi Quística. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell

Borja, Frederic. Unitat de Cribratge Neonatal. Hospital Clínic de Barcelona

Campistol, Jaume. Unitat Clínica de Fenilcetonúria. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona

Carrascosa, Antoni. Unitat Clínica de Hipotiroidisme Congènit. Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona

Casals, Teresa. Centre de Diagnòstic Genètic Molecular de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge de Barcelona

Cobos, Nicolás. Unitat Clínica de Fibrosi Quística. Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona

Estivill, Xavier. Fundació Privada Centre for Genomic Regulation. Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona.

Gartner, Silvia. Unitat Clínica de Fibrosi Quística. Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona



Marín, José Luis. Unitat de Cribratge Neonatal. Hospital Clínic de Barcelona

Maya, Antonio. Unitat de Cribratge Neonatal. Hospital Clínic de Barcelona†

Pujol, Maria. Unitat de Cribratge Neonatal. Hospital Clínic de Barcelona

Séculi, José Luis. Unitat Clínica de Fibrosi Quística. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona

Vilaseca, Maria Antònia. Unitat Clínica de Fenilcetonúria. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona



Índex

| | |
|---|-----------|
| 1. Presentació | 6 |
| 2. Introducció | 7 |
| 3. Història | 8 |
| 4. Obtenció i tipus de mostra | 8 |
| 5. Activitat | 8 |
| 6. Organització | 10 |
| 7. Cribatge de la fenilcetonúria | 11 |
| 7.1. Introducció | 11 |
| 7.2. Justificació del cribatge | 12 |
| 7.3. Protocol | 13 |
| 7.4. Resultats | 17 |
| 7.5. Conclusions | 18 |
| 7.6. Referències bibliogràfiques | 18 |
| 8. Cribatge de l'hipotiroïdisme congènit | 19 |
| 8.1. Introducció | 19 |
| 8.2. Justificació del cribatge | 19 |
| 8.3. Protocol | 20 |
| 8.4. Resultats | 21 |
| 8.5. Conclusions | 22 |
| 8.6. Referències bibliogràfiques | 22 |
| 9. Cribatge de la fibrosi quística | 23 |
| 9.1. Introducció | 23 |
| 9.2. Justificació del cribatge | 24 |
| 9.3. Història natural de la malaltia | 25 |
| 9.4. Protocol | 25 |
| 9.5. Justificació del tractament precoç | 32 |



| | |
|---|-----------|
| 9.6 Seguiment | 32 |
| 9.7 Conclusions | 34 |
| 9.8 Referències bibliogràfiques | 34 |
| 10. Casos especials del PDPN | 35 |
| 11. Implicacions del PDPN | 35 |



1. Presentació

Al començament dels anys setanta es va iniciar la detecció precoç de la fenilcetonúria (PKU) en tots els nadons que van néixer a Catalunya. Posteriorment, es va incorporar la detecció de l'hipotiroïdisme congènit (HC) i, més tard, s'hi va afegir la detecció de la fibrosi quística (FQ). Actualment es valora l'ampliació d'aquest cribratge neonatal a noves malalties, tenint-ne en compte la incidència, els graus de recomanació i l'evidència científica, l'experiència en altres països i els beneficis que suposa la detecció precoç en el pronòstic i l'evolució natural de la malaltia.

En el marc de les línies d'actuació de Salut Pública del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, es considera prioritària la prevenció secundària, de la qual el cribratge neonatal per a determinades malalties n'és un exemple. El cribratge neonatal té la finalitat de detectar les malalties de manera precoç en un període subclínic, amb l'objectiu de disminuir-ne la mortalitat, evitar-ne les seqüeles i millorar la qualitat de vida futura de l'infant.

En aquest document es recopila i sintetitza el treball coordinat des del Programa de Salut Maternoinfantil i dut a terme pels professionals especialistes de la Unitat de Cribratge Neonatal de les diferents unitats clíniques de diagnòstic, tractament i seguiment de la PKU, l'HC i la FQ i de la unitat d'estudi genètic de la FQ. Pretén ser una eina informativa útil per als professionals de la salut, especialment per a aquells que treballen en l'àmbit de l'atenció primària de la salut, de manera que els aproximi al conjunt d'actuacions integrals i estandarditzades en la detecció, el diagnòstic, el tractament i el seguiment de les persones afectades per una de les malalties que engloba el cribratge neonatal a Catalunya.

Confio que aquest document sigui una eina útil, de referència i de suport per als professionals i que contribueixi a la millora de la salut maternoinfantil a Catalunya.



2. Introducció

El Programa de detecció precoç neonatal, és una actuació de prevenció secundària fonamental en Salut Pública dirigida a identificar precoçment els nadons afectats per determinades condicions genètiques, endocrines, embrionàries o infeccioses que posen en perill la seva vida, és per això que una actuació sanitària en els primers dies de vida del nadó pot facilitar l'eliminació o la reducció significativa de la morbiditat, la mortalitat o les discapacitats associades.

Un programa de cribratge neonatal s'ha de basar en principis ètics i ha de garantir l'accés equitatiu i universal de tots els nadons, la participació informada dels pares, la protecció de la confidencialitat i l'accés al diagnòstic, el tractament i el seguiment de tots els nadons afectats per les patologies cribrades.

L'objectiu de les anàlisis que es duen a terme és identificar tots els nadons presumptament afectats i classificar-los segons la probabilitat de tenir un trastorn concret en una població aparentment sana, amb el nombre mínim de casos de falsos positius i falsos negatius.

Les proves de cribratge neonatal no són procediments de diagnòstic, és per això que en els nounats amb un resultat positiu es necessitaran procediments diagnòstics posteriors.

Es recomana fer el cribratge neonatal d'aquelles malalties en les quals s'ha demostrat clarament el benefici de la detecció precoç per al nounat i la família. Són poques les malalties que compleixen els requisits clàssics establerts per l'Organització Mundial de la Salut per ser objecte de cribratge neonatal, però l'aparició de nous mètodes, de noves tecnologies aplicades al cribratge i la incorporació de nous tractaments que, tot i que no curen determinades malalties, milloren la qualitat de vida dels afectats, fan que s'incloguin noves deteccions en els programes de cribratge neonatal a escala mundial. El cribratge neonatal de l'HC i la PKU està inclòs en tots els programes dels països que fan el cribratge. A Espanya també es troba a tots els programes autonòmics de cribratge. En aquests darrers anys la cobertura del cribratge de la FQ ha augmentat, i ja s'efectua a moltes comunitats autònomes (CA).



3. Història

El Programa de detecció precoç neonatal va començar a Catalunya l'any 1970 amb la detecció de la PKU, solament a la província de Barcelona, per iniciativa de la Diputació. L'estudi bioquímic de les mostres sempre s'ha fet al mateix laboratori: la Unitat de Cribratge Neonatal de l'Institut de Bioquímica Clínica, dependent de la Diputació de Barcelona i que actualment forma part de la Secció d'Errors Congènits del Metabolisme del Servei de Bioquímica i Genètica Molecular de l'Hospital Clínic de Barcelona. L'any 1982, el Programa es va ampliar a tot Catalunya, mitjançant un conveni entre la Generalitat i la Diputació, i des d'aquell moment es va convertir en un programa autonòmic, que a més va incorporar la detecció de l'HC.

El cribratge neonatal de la FQ es va iniciar amb caràcter de programa pilot el setembre del 1999. L'any 2000 es va implantar aquesta patologia al Programa.

4. Obtenció i tipus de mostra

L'obtenció de la mostra de sang s'ha de fer entre els 3 i 5 dies de vida del nadó al mateix centre maternal. La mostra s'obté punxant el taló del nadó i impregnant un tipus de paper absorbent homologat amb la sang obtinguda. Després d'un procés d'asseccament a temperatura ambient, les mostres s'introdueixen en sobres individuals i es remeten a la Unitat de Cribratge, juntament amb la fitxa que conté les dades epidemiològiques i d'identificació del nadó, preferentment mitjançant un servei de missatgeria o correu ordinari.

5. Activitat

Des del 1982, any en què es va ampliar el Programa de detecció precoç a tot Catalunya, fins al desembre del 2010 s'han estudiat 1.836.325 nadons per a la detecció de l'HC i la PKU. En relació amb la FQ, des del setembre del 1999 fins al desembre del 2010 s'han analitzat 883.481 nadons. A la taula següent s'indiquen el nombre de nadons analitzats i els casos diagnosticats per a cadascuna de les malalties cribrades.



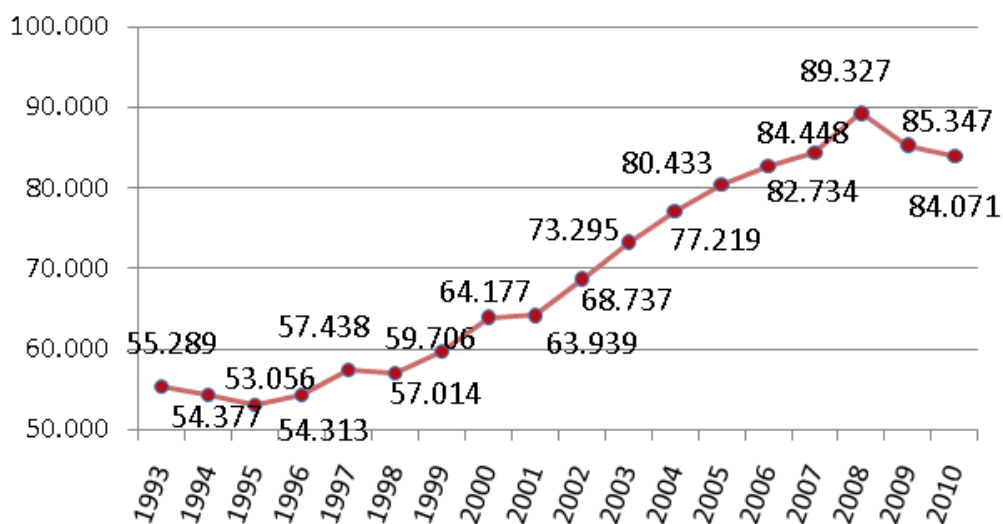
Taula 1. Nombre de nadons analitzats i detectats. Catalunya, 1982- 2010

| <i>Període</i> | <i>Nadons analitzats</i> | <i>HC</i> | <i>PKU</i> | <i>HFA</i> | <i>FQ</i> |
|----------------|--------------------------|-----------|------------|------------|-----------|
| 1982-2010 | 1.836.325 | 746 | 102 | 86 | |
| 1999-2010 | 883.481 | | | | 136 |

Taula 2. Diagnòstic dels nadons amb FQ

| <i>Diagnòstic</i> | <i>Nombre de nadons</i> |
|------------------------|-------------------------|
| Per cribratge neonatal | 115 |
| Per ili meconial | 16 |
| Per falsos negatius | 5 |

Gràfic 1. Evolució dels naixements. Catalunya 1993-2010



Font: Registre de nadons. Programa de salut maternoinfantil.

6. Organització

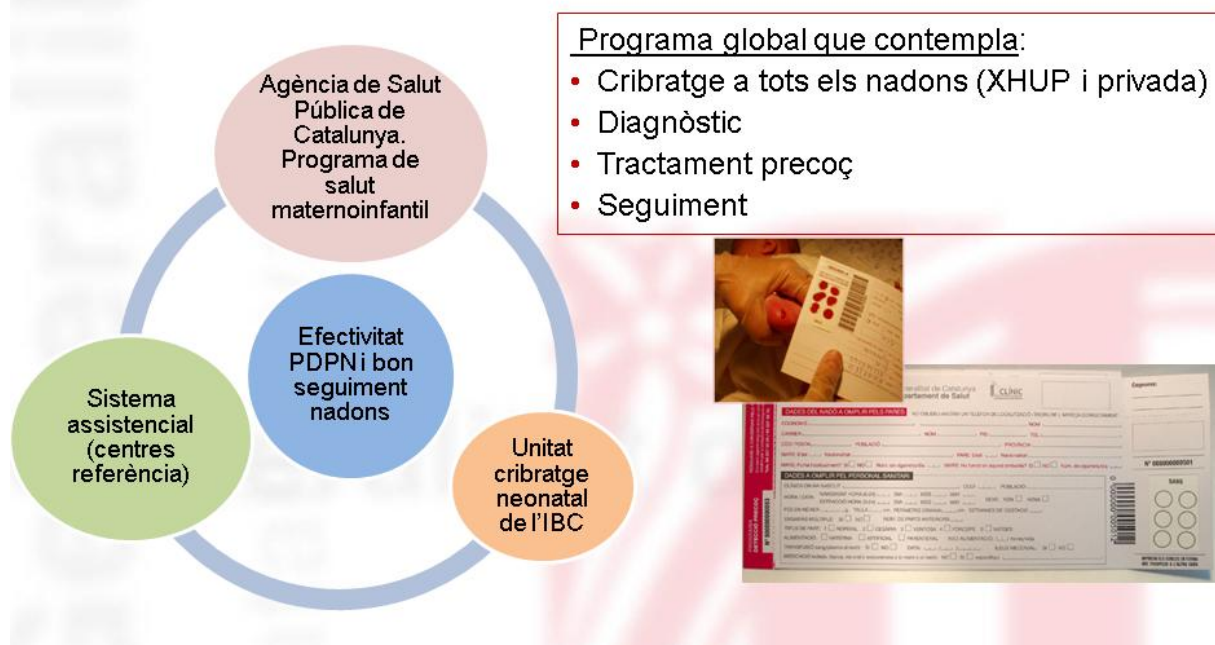
El Programa de detecció precoç neonatal està orientat a aconseguir la universalitat en la cobertura de tots els nadons de Catalunya, així com garantir el diagnòstic, el tractament i el seguiment de tots els nadons afectats. El Programa de Salut Maternoinfantil de l'Agència de Salut Pública de Catalunya coordina el programa de detecció precoç neonatal i incorpora la informació vinculada a aquest tema en el protocol d'Educació maternal. Preparació per al naixement, així com en altres materials, per tal que els professionals de la salut informin les dones i les seves parelles de l'existència d'aquest cribratge. La coordinació conjuntament amb la Unitat de Cribratge Neonatal implica analitzar i seleccionar els casos positius possibles i dirigir-los cap a les unitats de diagnòstic de cada patologia segons l'esquema següent.

- **Unitat de Cribratge Neonatal per a les tres malalties**
 - Secció d'Errors Congènits del Metabolisme. IBC. Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Clínic de Barcelona
- **Unitat Clínica de Diagnòstic, Tractament i Seguiment de l'Hipotiroidisme Congènit**
 - Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona
- **Unitat clínica de Diagnòstic, Tractament i Seguiment de la Fenilcetonúria**
 - Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona
- **Unitat d'estudi genètic de la fibrosi quística**
 - Centre de Diagnòstic Genètic Molecular de l'IDIBELL. Barcelona
- **Unitats clíniques de diagnòstic, tractament i seguiment de la fibrosi quística**
 - Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona
 - Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell
 - Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona



Situació actual a Catalunya

- Actualment a Catalunya el PDPN detecta tres malalties; *la fenilcetonúria, l'hipotiroïdisme congènit i la fibrosi quística.*



7. Cribratge de la fenilcetonúria

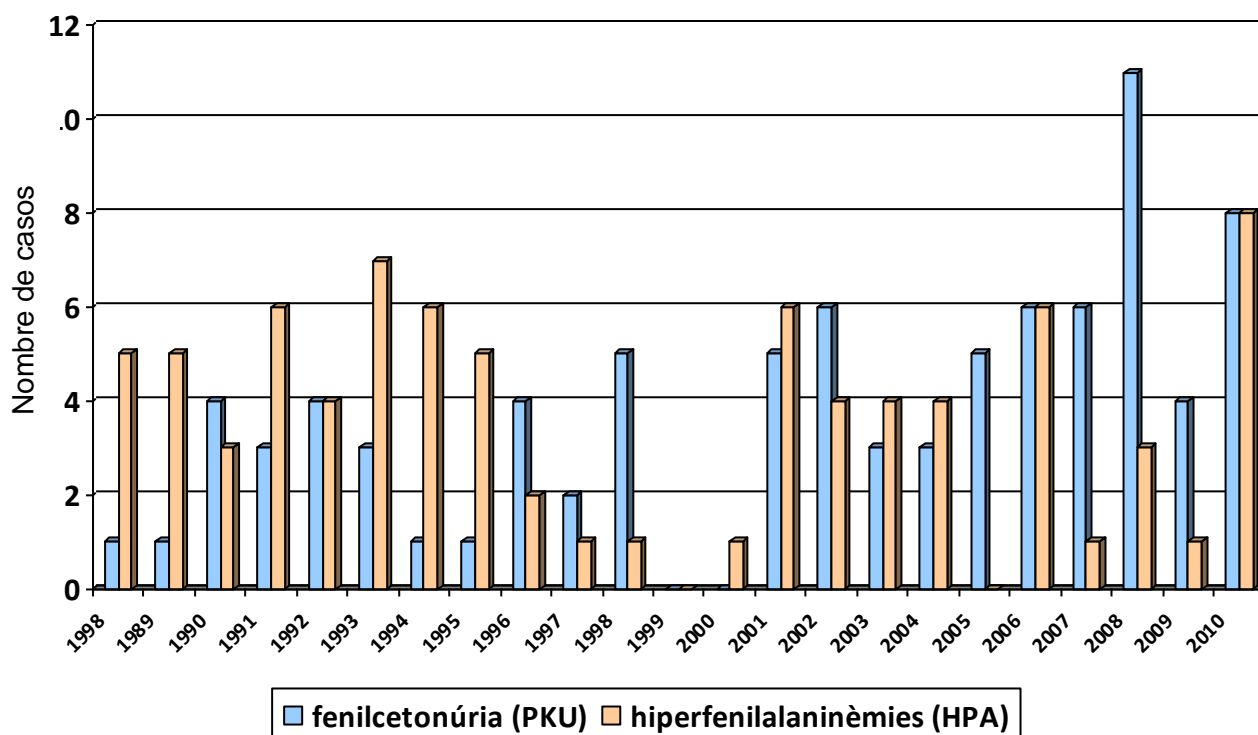
7.1. Introducció

La fenilcetonúria (PKU) és un error congènit del metabolisme de la fenilalanina causat per un trastorn de la hidroxilació hepàtica d'aquest aminoàcid. Des del punt de vista bioquímic es caracteritza per un augment persistent de la concentració de fenilalanina a la sang, l'orina i els teixits. La causa principal d'hiperfenilalaninèmia (HPA) és el defecte de l'activitat de la fenilalanina hidroxilasa (PAH), a causa de les mutacions del gen PAH, en un 98% dels casos diagnosticats. No obstant això, els defectes de síntesi o reciclatge de la tetrahydrobiopterina (BH4), cofactor indispensable per a aquesta reacció enzimàtica, també poden causar HPA i, tot i que la seva freqüència és molt baixa (2% dels casos d'HPA), s'han de tenir en compte en el diagnòstic diferencial d'aquesta malaltia.

7.2. Justificació del cribratge

La freqüència de la PKU varia segons les diferents àrees geogràfiques, però en la població catalana és d'1/9.822.

Gràfic 2. Pacients amb hiperfenilalaninèmia diagnosticats precoçment. Catalunya, 1988-2010.



Clínicament, la PKU greu o clàssica no tractada produeix retard mental més o menys greu, microcefàlia, epilèpsia, èczema, hiperactivitat i trets psicòtics (tendències destructives, automutilacions, impulsivitat i atacs incontrolats d'agressivitat). Aquests símptomes no es manifesten abans dels 4-6 mesos de vida. Els pacients presenten epilèpsia generalitzada (25% de casos) o síndrome de West, amb anomalies en l'EEG (70-95% de casos), trets físics característics (ulls, pell i cabells clars), olor corporal especial i èczema en un 30% de casos. En els adults són habituals la demència, els problemes de caràcter i personalitat, els símptomes d'esquizofrènia i l'epilèpsia de difícil control. S'hi afegixen signes piramidals, tremolor i fins i tot parkinsonisme i deteriorament global.

El diagnòstic mitjançant una analítica és simple i fiable. La HPA es detecta fàcilment els primers dies de vida mitjançant diversos procediments que permeten la detecció ràpida i fiable dels nounats afectats. De la mateixa manera, el tractament és possible mitjançant la restricció de la fenilalanina de la dieta. Els infants amb PKU tractats precoçment presenten una evolució normal, amb un quocient intel·lectual dins del límit de la normalitat.

7.3. Protocol

a) Protocol de cribratge:

La mostra de sang del taló del nadó recollida entre el tercer i el cinquè dia de vida es remet a la Unitat de Cribratge Neonatal, on es determina la fenilalanina. Si la concentració d'aquest aminoàcid supera els 180 $\mu\text{mol/l}$ i es confirma aquest valor mitjançant procediments cromatogràfics, es contacta urgentment amb la família i el pacient es remet al centre de referència per a la PKU en les 24 hores següents.

b) Protocol de diagnòstic urgent:

Es fa a la Unitat Clínica de Diagnòstic i Seguiment de la Fenilcetonúria de l'Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, on es rep el nadó amb la família i es comprova la HPA i s'inicia la restricció dietètica si la concentració de fenilalanina plasmàtica és superior a 360 $\mu\text{mol/l}$. Al mateix temps es prossegueix amb el diagnòstic diferencial.

c) Diagnòstic diferencial de la HPA:

Té lloc a la Unitat Clínica de Diagnòstic i Seguiment de la Fenilcetonúria de l'Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. S'inicia mitjançant una anàlisi quantitativa d'aminoàcids plasmàtics. El perfil d'aminoàcids ha de mostrar HPA i hipotirosinèmia, amb normalitat dels altres aminoàcids. La valoració de pterines a l'orina és indispensable per diagnosticar els diferents defectes del metabolisme de la tetrahidrobiopterina, i la determinació de l'activitat de la dihidropteridina reductasa a la sang seca permet excloure el defecte de reciclatge d'aquest cofactor. L'anàlisi d'aminoàcids i àcids orgànics a l'orina permet detectar l'elevació de la fenilalanina i els seus metabòlits (àcids mandèlic, o-hidroxifenilacètic, fenilpirúvic, fenil-làctic).



d) Classificació de la HPA:

La HPA causada per mutacions del gen que codifica la PAH prepresenta un ampli espectre de fenotips metabòlics com a conseqüència de la combinació possible d'un nombre elevat de mutacions al·lèliques. La classificació, per tant, és arbitrària i es basa en les concentracions plasmàtiques de fenilalanina al diagnòstic i la tolerància de fenilalanina.

En funció de la concentració plasmàtica de fenilalanina, es troben les situacions següents:

1. Concentració plasmàtica de fenilalanina $\leq 360 \mu\text{mol/l}$: es tracta d'una HPA moderada que no requereix dieta, però cal controlar-la (els valors normals se situen entre 40-70 $\mu\text{mol/l}$).
2. Concentració plasmàtica de fenilalanina $> 360 \mu\text{mol/l}$ i $< 1200 \mu\text{mol/l}$: es tracta d'una PKU moderada o lleu que necessitarà ingrés hospitalari i tractament.
3. Concentració plasmàtica de fenilalanina $> 1200 \mu\text{mol/l}$: es tracta d'una PKU clàssica, que necessitarà ingrés hospitalari i tractament dietètic.

Les HPA causades per deficiències de la síntesi de tetrahidrobiopterina o per deficiència de l'activitat enzimàtica de la dihidropteridina reductasa, l'enzim que recicla aquest cofactor, causen una elevació moderada però variable de la concentració plasmàtica de fenilalanina. Cursen amb un deteriorament neurològic progressiu i fins i tot la mort, és per això que s'anomenen HPA malignes o letals.

| <i>Formes de fenilcetonúria</i> | <i>Activitat enzimàtica residual de PAH</i> | <i>Concentracions plasmàtiques de fenilalanina</i> | <i>Tolerància de fenilalanina a la dieta</i> |
|---------------------------------|---|--|--|
| Forma lleu | 10-35% de la normal | 360-600 $\mu\text{mol/l}$ | 400-600 mg/dia |
| Forma moderada | < 10% de la normal | 600-1.200 $\mu\text{mol/l}$ | 350-400 mg/dia |
| Forma greu | Indetectable | > 1.200 $\mu\text{mol/l}$ | < 350 mg/dia |

e) Confirmació genètica:

La PKU està causada per mutacions del gen PAH. S'han descrit més de 500 canvis diferents. Segons la mutació o mutacions que tingui, els pacients presentaran una forma més lleu o més greu de la malaltia, és per això que pot tractar-se d'una PKU clàssica, moderada, lleu o d'una HPA benigna. El fet de saber quines mutacions tenen els nostres pacients ens pot ajudar a relacionar el genotip, és a dir, les mutacions del gen PAH, amb el fenotip, això és, les

manifestacions clíniques. Això permet conèixer la gravetat de la malaltia, orientar el tractament dietètic dels pacients amb PKU i oferir un diagnòstic prenatal i consell genètic, tant als pacients com als familiars, si cal.

f) Tractament:

El tractament que ha demostrat ser eficaç en tots els pacients amb PKU és el nutricional. Es basa en la reducció de l'aportació d'aliments que contenen fenilalanina (proteïnes naturals) combinada amb l'administració d'una fórmula especial que conté els altres aminoàcids i micronutrients. El tractament de la PKU s'ha de fer durant tota la vida. El tractament dels pacients és complex, però si segueixen una dieta estricta i estan ben controlats des del punt de vista bioquímic, clínic i dietètic, el pronòstic final és millor. En els infants menors de 10 anys s'intenta mantenir la concentració plasmàtica de fenilalanina dins d'un interval ideal de 120-360 $\mu\text{mol/l}$, per assegurar-ne el desenvolupament intel·lectual i psicològic correcte. En els infants de més de 10 anys s'amplia l'interval de fenilalanina a 120-480 $\mu\text{mol/l}$ i en els adults (> 18 anys), a < 600 $\mu\text{mol/l}$, al llarg de tota la vida del pacient.

El 1999 Kure i els seus col·laboradors van descobrir que alguns pacients amb PKU responien a l'administració del cofactor BH4. La identificació posterior d'un nombre més elevat de pacients amb PKU que mostraven una bona resposta a BH4 ha obert la porta a una nova estratègia terapèutica durant l'última dècada. El tractament amb BH4 és aplicable només a pacients amb mutacions que responen al cofactor.

La selecció dels pacients amb bona resposta al cofactor es fa mitjançant una prova de sobrecàrrega de BH4. L'administració del cofactor augmenta l'activitat residual de la PAH en els pacients amb bona resposta a BH4, i disminueix la concentració de fenilalanina plasmàtica, ja que aquest aminoàcid es transforma en tirosina. Es considera que tenen bona resposta els pacients en els quals la concentració màxima de fenilalanina disminueix més d'un 50% a les 24-48 hores de la sobrecàrrega.

g) Seguiment de la PKU:

Quan es produeix l'ingrés hospitalari després del diagnòstic, els diferents membres de la Unitat de Seguiment de la PKU fan una exploració completa del nou-nat i un monitoratge diari de la concentració sanguínia de fenilalanina mitjançant la determinació d'aquest aminoàcid en sang seca impregnada en paper de filtre. Cal que aquesta concentració es mantingui entre

120-360 $\mu\text{mol/l}$. La dieta restringida en fenilalanina o el tractament amb BH4, si la resposta es bona, s'ha d'adaptar a cada infant segons la seva tolerància, amb l'objectiu de mantenir la concentració sanguínia de fenilalanina recomanada. Un cop estabilitzada la concentració plasmàtica de fenilalanina es dona d'alta a l'infant. Durant l'ingrés se segueix un programa d'acollida i educació al diagnòstic amb la família, resumit a la taula 1. Els controls varien en funció de l'edat. (taula 2).

Taula 1. Programa d'acollida i educació al diagnòstic en la PKU



* **Kit PKU:** Tríptic PKU, protocol d'extracció de mostres de sang seca, papers de filtre i carta de remesa de sang seca al Laboratori de Metabòliques, bolígraf i llancetes, tríptic "La Cuineta", conte "Capità PKU", www.Guiametabolica.org

Taula 2. Controls de fenilalanina que varien en funció de l'edat.

| Hemograma | Proteïnes | Vitamines A i E |
|----------------------|------------------------|--------------------------|
| Temps de protrombina | Albúmina | Seleni |
| Glucosa | Calci | Zinc |
| Ferro | Prealbúmina | PUFA |
| Transferrina | Fosfat no esterilitzat | Osteocalcina |
| Ferritina | Fosfatasa alcalina | Fosfatasa alcalina òssia |
| Colesterol | Immunoglobulines | Aminoàcids (*) |
| Triglicèrids | Folat | Carnitina |
| Magnesi | Vitamines B6 i B12 | |

(*): La periodicitat dels controls de fenilalanina depèn de l'edat i de les descompensacions possibles dels pacients.

Els infants més petits, sotmesos a canvis freqüents d'alimentació, necessitaran controls bioquímics i nutricionals més freqüents, però els més grans poden espaiar els controls clínics, bioquímics i nutricionals. Mitjançant el control bioquímic de la fenilalanina s'avalua el seguiment de la dieta especial per part dels pacients i es calcula l'índex de control de la dieta (ICD: mitjana de les medianes dels valors de fenilalanina de cada 6 mesos al llarg de la vida del pacient). A més, cada any es fa un control bioquímic i nutricional complet per avaluar, no només les concentracions plasmàtiques de fenilalanina, sinó també l'estat nutricional dels pacients sotmesos a la dieta restringida en proteïnes.

7.4 Resultats

Els resultats del seguiment dels pacients amb PKU diagnosticats precoçment a Catalunya, entre els anys 1982 i 2007 es resumeix a la següent taula:

| | Pacients (n = 155) | Phe al diagnòstic ($\mu\text{mol/l}$) | ICD** ($\mu\text{mol/l}$) |
|--------------|--------------------|---|-----------------------------|
| HPA | 72 | 254 \pm 93 | 230 \pm 85 |
| PKU lleu | 12 | 447 \pm 66 | 283 \pm 60 |
| PKU moderada | 19 | 906 \pm 202 | 379 \pm 223 |
| PKU clàssica | 52 | 1.937 \pm 568 | 442 \pm 200 |

** : Mitjana de les medianes dels valors de Phe de cada 6 mesos al llarg de la vida del o la pacient.

7.5 Conclusions

El diagnòstic precoç de la PKU ha modificat la història clínica de la malaltia i ha evitat l'aparició del fenotip clínic mitjançant controls analítics i clínics periòdics i amb el control de les diverses alteracions que poden propiciar una descompensació de l'equilibri metabòlic.

El control nutricional adequat amb una dieta restrictiva amb la ingesta de fenilalanina o amb un tractament amb BH4 si la resposta és bona, assegurarà un desenvolupament i un creixement correcte de l'infant. És molt important oferir-li una educació progressiva per tal que tingui coneixement i sigui conscient de la necessitat de seguir un tractament adequat i un bon control al llarg de la vida.

D'altra banda, cal fer controls periòdics, que seran més freqüents en els primers mesos de vida i que després seran més espaiats, on s'investigarà les concentracions de fenilalanina a la sang, el desenvolupament físic i psíquic i altres exploracions complementaries.

Tot això comporta una millor qualitat de vida dels pacients i evita ingressos hospitalaris.

7.6 Referències bibliogràfiques

Baldellou A, Tamparillas M, Salazar MI. Screening of phenylketonuria. Proceedings of the 5th world congress of perinatal medicine. Barcelona: Monduzzi editore; 2001;904-9.

Campistol J, Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA; PKU Follow-up Unit. [Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia](#). Dev Med Child Neurol. 2011 May;53(5):405-8.

[Campistol J](#), [González MJ](#), [Gutiérrez AP](#), Vilaseca [MA](#); [Grupo Colaborativo de Unidades de Seguimiento Españolas](#). Treatment and control of patients with phenylketonuria: results from the Collaborative Group of Spanish Follow-up Units. [Med Clin Barc](#). 2011 Jul 25.

Galbe J. Cribado neonatal de metabolopatías congénitas [Internet]. Disponible a: <http://www.aepap.org/previnfad/Hipotiroidismo.htm>

Guia metabólica [Internet]. Barcelona: Hospital Sant Joan de Déu. Disponible a: <http://www.guiametabolica.org/>

Harding CO, Blau N. Advances and challenges in phenylketonuria. J Inher Metab Dis. 2010; 33:645-8.

[Wilcken B](#). Screening for disease in the newborn: the evidence base for blood-spot screening. [Pathology](#). 2011 Dec 23.

8. Cribratge de l'hipotiroïdisme congènit

8.1 Introducció

L'hipotiroïdisme congènit (HC) derivat d'una absència (atireosi), una situació anòmala (ectòpia) o un mal funcionament (dishormonogènesi) de la glàndula tiroide ocasiona la insuficiència d'hormones tiroïdals des del període neonatal.

Les hormones tiroïdals, tiroxina (T4) i triiodotironina (T3), produïdes a la glàndula tiroide i regulades per l'hormona hipofisària TSH, tenen una funció primordial en el desenvolupament físic i cerebral del nounat (valors normals en el nounat T4: 12-15 mcg %; TSH <12 uU/ml).

Les greus seqüeles neurològiques, sensorials i de desenvolupament que es poden derivar del diagnòstic i el tractament tardà de l' HC, i l'absència possible d'aquestes seqüeles amb un tractament precoç, va fer que l'any 1968 fos establert al Quebec pel Dr. Dussault i els seus col·laboradors, el primer programa de detecció precoç de l'HC.

A Catalunya es va aplicar el Programa de detecció precoç de manera generalitzada l'any 1982. L'any 1986 es va crear a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron la Comissió Multidisciplinària de Diagnòstic, Tractament i Control Evolutiu de l'Hipotiroïdisme Congènit.

8.2 Justificació del cribratge

La incidència de l'HC en la població catalana és d'1/2.127. Cal dir que abans que s'instaurés el diagnòstic precoç de l'HC es comptabilitzaven entre un 30-50% de casos de retard psicomotor, amb un 15-20% de retard mental greu. Els pacients amb hipotiroïdisme presentaven un 50% d'estrabisme i un 10% de nistagme, amb una alteració auditiva d'un 20%.



La simptomatologia de l'HC en el període neonatal és àmplia però poc precisa i sense cap signe patognòmic, és per això que el diagnòstic per sospita clínica és difícil i sol ser tardà.

El diagnòstic analític simple és fiable mitjançant la determinació de TSH en paper absorbent, la qual cosa permet el diagnòstic del 100% dels casos d'HC.

El tractament és senzill, amb una dosi diària d'l-tiroxina sòdica per via oral. Tal com s'ha constatat en els estudis evolutius dels pacients afectats per hipotiroïdisme, el diagnòstic i el tractament precoç els allibera de tot tipus de seqüeles neurològiques i sensorials greus i moderades.

8.3 Protocol

a) Protocol de cribratge:

Entre el tercer i el cinquè dia de vida del nadó, es recull la mostra de sang en paper absorbent i es remet a la Unitat de Cribratge Neonatal, on es processa la mostra per determinar-ne la TSH. Si la mostra obtinguda revela un valor d'entre 10 i 20 uU/ml, se sol·licita una nova mostra en paper perquè el mateix laboratori en faci la reavaluació. Si el valor és superior a 20 uU/ml, s'estableix una comunicació urgent amb la família i es deriva a la Unitat Clínica de Diagnòstic, Tractament i Seguiment de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, que rep l'infant en el transcurs de les 24 hores següents.

b) Protocol de diagnòstic urgent:

A la Unitat Clínica de Diagnòstic, Tractament i Seguiment del Servei d'Endocrinologia Pediàtrica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron s'efectuen:

- Anamnesi i exploració clínica
- Anàlisi sanguínia urgent (resultat en 2 hores) per determinar T4 i TSH
- Gammagrafia amb tecneci 99 (Tc 99)
- Estudi de radiografia del genoll per valorar-ne la maduració òssia



c) Estudi diagnòstic posterior:

- Ecografia de la tiroide
- Estudi molecular en cas de patologia associada o sospita de dishormonogènesi

d) Tractament:

El mateix dia de la primera visita s'inicia el tractament amb l-tiroxina sòdica a la dosi necessària.

e) Control evolutiu:

Control clínic i analític al cap de 15 dies, un mes i tres mesos de la primera visita. A partir dels 6 mesos es fa un control trimestral i, a partir del segon any de vida, es fa un control bianual.

A més s'efectuarà:

- *Control oftalmològic:* als 2 anys o abans si es detecta alguna anomalia
- *Control clínic neurològic:* entre els 2 i 4 anys i seguiment personalitzat si es detecta alguna alteració
- *Control psicopedagògic:* als 4, 6 i 10 anys i seguiment personalitzat si es detecta alguna anomalia

8.4. Resultats

a) Resultats diagnòstics

Del total de 746 resultats positius del centre de cribratge 573 han estat diagnosticats i tractats a la Unitat Clínica de Diagnòstic, Tractament i Seguiment de l'Hipotiroïdisme Congènit de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

D'altra banda, en 156 casos, que representen un 27% no s'ha necessitat tractament, ja que s'ha diagnosticat hipotiroïdisme transitori.

Dels 417 casos diagnosticats d'hipotiroïdisme permanent que han rebut tractament i control evolutiu fins a l'edat adulta:



- 108 (26%) presenten atireosi. Nivell mitjà de T4 al diagnòstic: 0,99 mcg%
- 212 (51%) presenten ectòpia. Nivell mitjà de T4 al diagnòstic 5,17 mcg%
- 94 (23%) presenten glàndula ortotòpica (possible dishormonogènesi). Nivell mitjà de T4 al diagnòstic: 3.36

b) Inici del tractament:

Entre l'any 1982 i el 1986, l'edat mitjana d'inici del tractament va ser de 35 dies. Entre el 1986 i el 2003, la mitjana del diagnòstic va ser de 20 dies.

En els 2 últims anys, l'inici del tractament s'ha efectuat en una mitjana de 15 dies.

I

c) Resultats del tractament i control evolutiu

L'evolució del pes, la talla, la maduració òssia i el desenvolupament puberal han estat comparables als de la població de referència.

En l'exploració psicològica d'aquests pacients es troba un quocient intel·lectual (QI) normal comparable a la població de referència, excepte en quatre pacients que han demostrat un QI per sota de 80 i en els quals es va associar una T4 molt baixa amb un inici tardà del tractament.

8.5. Conclusions

El diagnòstic, el tractament precoç i el seguiment de l'HC mitjançant el Programa de detecció precoç neonatal, han permès un desenvolupament físic i psicològic normal en una població que prèviament presentava seqüeles neurofisiològiques greus.

8.6. Referències bibliogràfiques

Dulín E, Cortés E, Chamorro F, Eguileor I, Espada M, Pampols T, et al. Estado actual de los programas de cribado neonatal en España. Acta Ped Esp 2001;59:467-78.

Galbe J. Cribado neonatal de metabopatías congénitas [Internet]. Disponible a: <http://www.aepap.org/previnfad/Hipotiroidismo.htm>



Garriga MJ, López JP, Ibáñez A, Perán S. Valores normales de TSH en el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito en nacimientos gemelares. *An Pediatr Barc.* 2006;65(2):129-33.

[Larson C](#), [Hermos R](#), [Delaney A](#), [Daley D](#), [Mitchell M](#). Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2003 Nov;143(5):556-8.

[Lott JA](#), [Sardovia-Iyer M](#), [Speakman KS](#), [Lee KK](#). Age-dependent cutoff values in screening newborns for hypothyroidism. *Clin Biochem.* 2004 Sep;37(9):791-7.

Rodríguez MD, Pandilla ML, González IG, Lorenzo L, Bittini A, Dulín E, et al. Hipotiroidismo congénito. Detección precoz. Diagnóstico y tratamiento. *Act Ped Esp.* 1994;52:217-227.

9. Cribratge de la fibrosi quística

9.1. Introducció

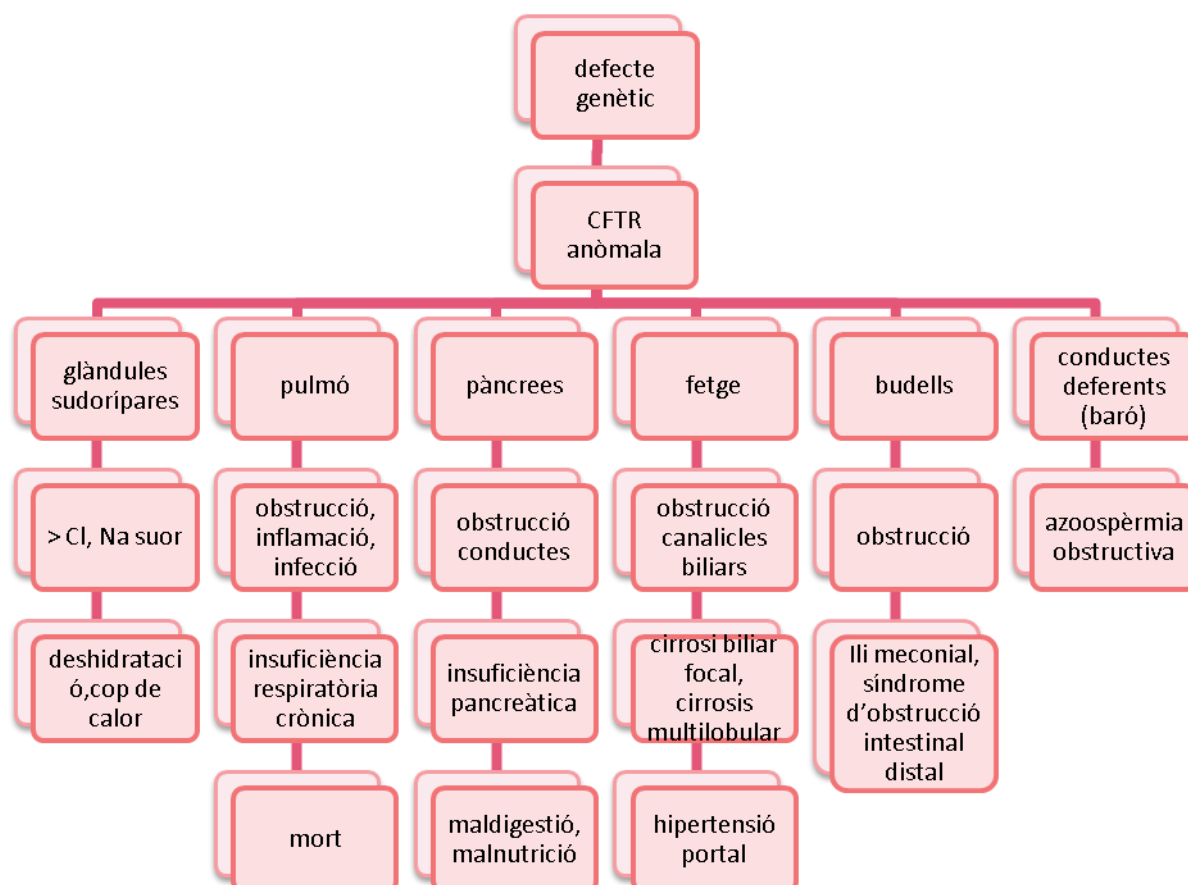
La fibrosi quística (FQ), també coneguda com a mucoviscidosi, és la malaltia d'origen genètic més greu i freqüent en la població caucàsica. S'estima que la incidència a Catalunya és d'1/5.608 nadons nascuts vius. Es tracta d'un trastorn multisistèmic que es transmet amb caràcter autosòmic recessiu i es calcula que 1/37 persones és portadora asimptomàtica de la malaltia.

La FQ és produïda per diferents mutacions del gen CFTR, localitzat al braç llarg del cromosoma 7 (7q31.2). La proteïna CFTR, bàsicament, és un canal de clorur que s'expressa a la membrana apical de les cèl·lules epitelials, principalment al pulmó, el pàncrees, l'intestí, les glàndules sudorípares i els conductes deferents. La manca total o parcial de proteïna produeix alteracions en el transport d'ions i aigua i, per tant, la deshidratació de les secrecions.

Tot i ser una malaltia multisistèmica, el que provoca una morbiditat i mortalitat més elevada és la malaltia pulmonar crònica. L'afectació pulmonar s'inicia per l'augment de la viscositat de les secrecions, fet que provoca un cercle viciós d'obstrucció, inflamació i infecció que pot produir la fallida respiratòria. A la figura 1 es mostren esquemàticament els diferents òrgans afectats i les diverses manifestacions clíniques originades per l'alteració.



Figura 1: Manifestacions clíniques de la fibrosi quística



9.2. Justificació del cribratge

La FQ constitueix un problema de salut important. Tot i que no es disposa d'un tractament de caràcter curatiu, actualment hi ha tècniques, tant bioquímiques com genètiques, que permeten detectar i diagnosticar la malaltia en un estadi molt precoç i asimptomàtic, mitjançant els programes de detecció precoç, fet que facilita l'aplicació de tractaments de caràcter pal·liatiu que milloren la qualitat de vida i el pronòstic dels nadons afectats.

La implantació de programes de cribratge neonatal per detectar la FQ a la dècada dels 80 va generar algunes controvèrsies, no només pels marcadors bioquímics i genètics i els protocols

utilitzats, sinó també per la inexistència d'un tractament curatiu i pels aspectes ètics que incideixen en la detecció. No obstant això, en els últims anys ha millorat l'esperança de vida dels malalts afectats, gràcies a un més bon coneixement de la malaltia, l'aplicació de tractaments nous i més eficaços i la detecció precoç dels casos mitjançant els programes de cribratge neonatal.

9.3. Història natural de la malaltia

La forma de presentació típica debuta a la infància i està associada amb trastorns digestius i pulmonars greus. En el pla digestiu, la insuficiència pancreàtica exocrina es tradueix en una mala absorció de proteïnes i greixos, cosa que comporta una carència nutricional. Els problemes respiratoris, l'evolució dels quals condiciona la qualitat de vida, provenen de l'obstrucció dels bronquis, fet que afavoreix la infecció. La colonització dels pulmons per bacteris patògens produeix lesions irreversibles i una insuficiència respiratòria progressiva crònica. En l'adolescència i en l'edat adulta, s'afegeixen freqüentment la cirrosi hepàtica i la diabetis, a causa de l'afectació del pàncrees endocrí.

Fins fa uns anys la FQ es considerava una malaltia de la infància, però actualment també és una malaltia de l'adult a causa de l'augment de la supervivència, els tractaments actuals i la identificació de mutacions lleus en el gen CFTR cosa que ha permès diagnosticar formes atípiques en adults.

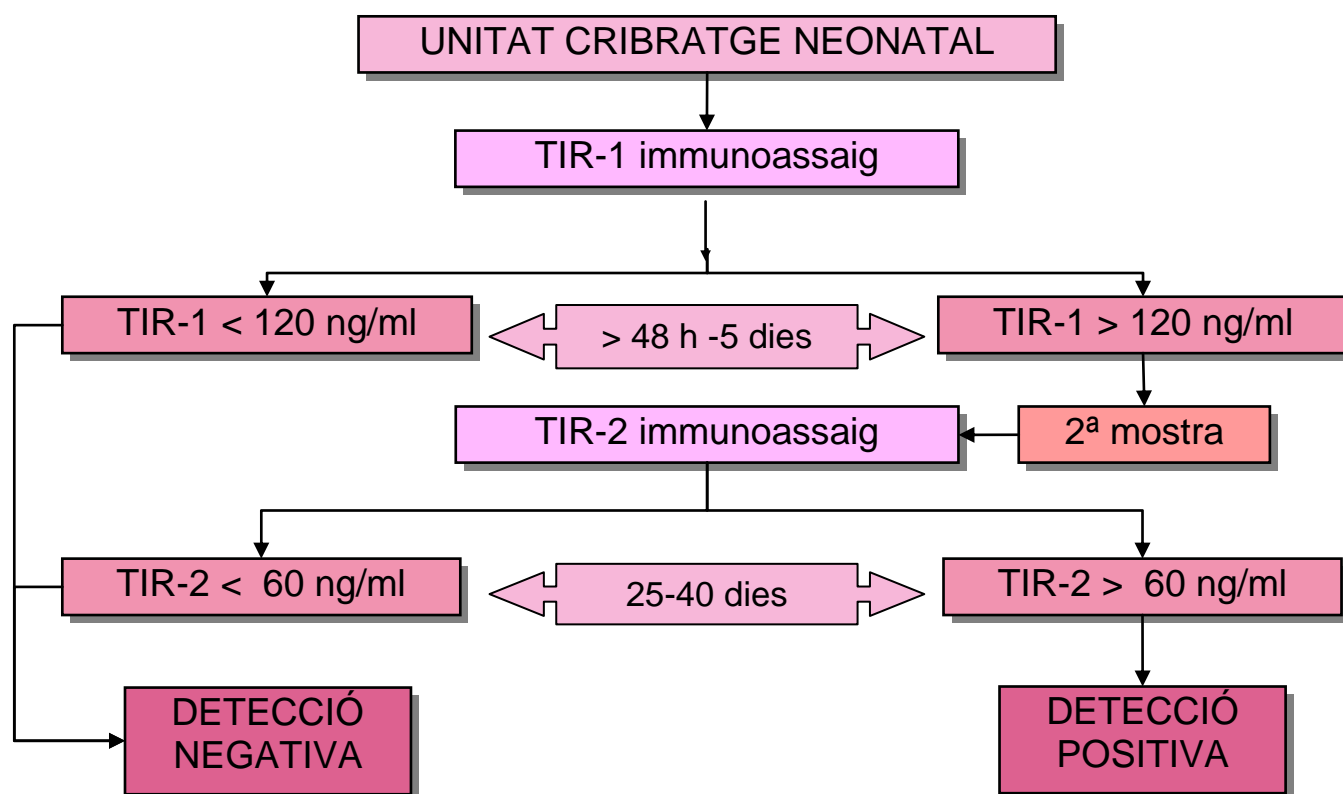
Fins ara s'han descrit més de 1.500 mutacions diferents en aquest gen. La mutació més freqüent és la que correspon a una pèrdua d'una fenilalanina (F508del), amb una prevalença entre el 30 i el 90% segons la població estudiada.

9.4. Protocol

El protocol que s'utilitza per a la detecció neonatal de la FQ a la comunitat de Catalunya, es mostra a la figura 2. Està basat en la determinació del marcador bioquímic tripsina immunoreactiva (TIR) en una mostra de sang obtinguda del taló i dipositada directament

sobre un tipus de paper absorbent homologat i utilitzat internacionalment en els programes de cribratge neonatal.

Figura 2. Protocol bioquímic del cribratge neonatal de la fibrosi quística



a) Valor de tall

En les fases inicials de la detecció de FQ, es va adoptar com a valor de tall la concentració corresponent al percentil 99,5 de tots els nadons analitzats durant el programa pilot, criteri adoptat majoritàriament en les publicacions internacionals sobre el tema.

El fet que el protocol d'aquesta detecció comportés la inclusió d'una unitat de genètica i de tres unitats clíniques, va suposar en el seu plantejament que es creés una comissió de seguiment, formada pels representants de totes les unitats i els tècnics de l'Agència de Salut Pública de Catalunya. Aquesta comissió va decidir establir el valor de tall en 120 ng/ml i

periòdicament, fer-ne l'avaluació.

Les mostres amb valors inferiors a 120 ng/ml es consideren normals, per tant la detecció és negativa. Si les mostres superen els 120 ng/ml, el protocol indica que s'ha de determinar el marcador per segona vegada, en una nova mostra de sang obtinguda entre els 25 i 40 dies de vida del nadó. El resultat d'aquestes mostres (TIR-2) inferiors a 60 ng/ml es consideren normals, i la detecció és negativa, malgrat que el marcador sigui positiu inicialment. En aquest cas es dona per finalitzat l'estudi i s'envia una carta als pares en què se'ls comunica que els resultat són normals.

Les mostres de TIR-2 que presenten valors superiors a 60 ng/ml es consideren positives. En aquests casos el protocol indica que cal efectuar un estudi genètic i un test de la suor. L'estudi genètic s'efectua al Centre de Diagnòstic Genètic Molecular de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) i s'analitzen les 32 mutacions més freqüents a Europa, en què es detecta el 76% dels al·lels de la població autòctona. L'anàlisi de l'ió clorur a la suor s'efectua a les unitats clíniques de diagnòstic, tractament i seguiment.

b) Activitat del programa

Durant el període estudiat s'han analitzat 883.481 nadons, dels quals 4.552 (0,51%) van presentar una detecció precoç positiva i van ser adreçats a la Unitat d'Estudi Genètic per fer un estudi de les mutacions i a les unitats clíniques de diagnòstic, tractament i seguiment.

Durant aquest període s'ha diagnosticat 136 nadons, fet que suposa una incidència d' 1/6.496 de FQ a Catalunya.

c) Estudi genètic

El Programa de detecció precoç neonatal per a la FQ, estableix que l'estudi molecular s'ha de desenvolupar en dues fases:

1. Estudi molecular I

S'efectua en tots els nadons que tinguin la TIR-2 per sobre del valor establert i en nadons fora del protocol per causes diverses.

Aquest cribratge inclou l'anàlisi directa de 32 mutacions (vegeu la taula 1) amb una detecció



del 76% a la nostra població. El resultat es comunica a l'Unitat de Detecció Precoç i a les unitats clíniques de diagnòstic, tractament i seguiment.

2. Estudi molecular II

L'avaluació dels paràmetres (TIR-1, TIR-2, MOL.I i test de la suor) segons els criteris establerts prèviament determinarà els casos susceptibles per a un estudi molecular més ampli (MOL.II).

En aquest nivell es fa un cribratge complet del gen CFTR mitjançant diverses tècniques que permeten la detecció d'alteracions de la seqüència genòmica. L'estudi té un grau de detecció del 97% en la població de FQ espanyola. L'informe amb els resultats es remet a la Unitat Clínica de Diagnòstic, Tractament i Seguiment del Nadó, que informa els pares de tot el procés.

Dels casos diagnosticats en aquest període, únicament un nadó segueix pendent de la caracterització d'una mutació.

Taula 1: Anàlisi directa de 32 mutacions al gen CFTR

| | | | |
|----------|----------|--------------|-----------|
| F508del | 621+1G>T | R560T | W1282X |
| G542X | R347H | 1898+1G>A | 1717-1G>A |
| R117H | R347P | 3876delA | 394delTT |
| N1303K | A455E | 3849+10kbC>T | 3905insT |
| R334W | V520F | 1078delT | 3659delC |
| 711+1G>T | S549R | 2183AA>G | R553X |
| R1162X | S549N | 2184delA | 2789+5G>A |
| I507del | G551D | G85E | 3120+1G>A |

d) Diagnòstic

A partir del resultat positiu del TIR-2 i de l'estudi molecular I, s'estableix una comunicació urgent amb la família, la qual se cita amb la màxima celeritat, per què en el transcurs de les 24-48 hores següents acudeixi a la Unitat Clínica de Referència per dur a terme dues proves de la suor i comentar el resultat de l'estudi genètic efectuat. Es lliure l'informe de resultats als pares i una còpia per al pediatre o pediatra d'atenció primària. En els casos de diagnòstic positiu de FQ ja es fa la primera visita del noutat.

Els objectius més importants per fer un un diagnòstic precoç de la malaltia són:

- Prevenir la infecció crònica pulmonar.
- Retardar el deteriorament de la funció pulmonar.
- Mantenir un estat nutricional adequat.
- Millorar el pronòstic, la qualitat i l'esperança de vida dels pacients.

1. Test de la suor

Des de l'observació el 1952 per Di Sant'Agnese que la suor dels pacients amb FQ contenia una elevada concentració de clorur (Cl-) i sodi (Na \pm) i la publicació posterior el 1959 per Gibson i Cooke del mètode d'estimulació de la suor (iontoforesi quantitativa amb pilocarpina), la prova esmentada ha estat el procediment de referència per arribar al diagnòstic de la FQ.

L'elevada heterogeneïtat molecular del gen CFTR, específicament a la població espanyola i immigrant, produeix que amb l'anàlisi molecular I (32 mutacions) s'identifiquin únicament el 71% dels al·lels, cosa que significa que en alguns casos (5%) aquesta primera anàlisi no és congruent (les dues mutacions resten sense identificar). Els nadons amb test de la suor positiu, passen a l'estudi molecular II, posteriorment. Així, el test de la suor continua sent fonamental per diagnosticar la FQ, tot i que s'han descrit alguns casos excepcionals amb test de la suor negatiu o dubtós.

L'únic test de la suor acceptable per confirmar el diagnòstic de FQ és aquell en el qual es determina al laboratori la concentració de clorur (i, si és possible, també de sodi) en mostres de suor obtinguda per iontoforesi amb pilocarpina i recollida per un dels únics mètodes recomanats:

- a. Paper de filtre o gasa prepesats (mètode de Gibson i Cooke)
- b. Espiral de plàstic (Macroduct)

El test de la suor que compleix aquests requisits s'anomena **“test quantitatiu d'iontoforesi amb pilocarpina”** i per al diagnòstic de la malaltia es necessiten almenys **2 test positius**, amb valors superiors a 60 mEq/l de Cl. Els valors entre 30 i 60 es consideren dubtosos.

El tècnic responsable ha de tenir una experiència àmplia en l'efectuació d'aquestes proves.

Els resultats han de ser reproduïbles per ser acceptats com a positius o negatius.

El test de la suor és convenient fer-lo a partir del primer mes de vida per tenir dades fiables, encara que alguns treballs indiquen que a partir de les dues setmanes de vida ja es pot practicar.

No són admissibles altres mètodes d'estimulació de la suor.

e) Possibilitats diagnòstiques

Amb la inclusió de l'anàlisi genètica i del test de la suor es detecten:

- **Infants amb dues mutacions i test de la suor positiu. Diagnòstic confirmat.**
- **Infants amb una sola mutació, i test de la suor positiu. Diagnòstic confirmat.**
- Infants amb una sola mutació, i test de la suor negatiu. **Diagnòstic portador.**
- Infants amb estudi genètic sense mutacions i test de la suor negatiu. **Són infants normals i falsos positius del cribratge bioquímic.**
- Nadons en què el test de la suor i l'estudi genètic no són concloents, s'ha de seguir el control a la Unitat Clínica de Diagnòstic, Tractament i Seguiment i ampliar l'estudi genètic.

No hem d'oblidar que, excepcionalment, els resultats del cribratge neonatal poden resultar falsament negatius, és per això que davant de qualsevol infant amb clínica compatible, malgrat que el cribratge hagi resultat negatiu, s'ha de practicar un test de la suor.

f) Primera visita del nounat diagnosticat de FQ

1. Informació general

Es visita els nounats i els pares dins de les 24 -48 h següents a l'obtenció dels resultats del cribratge. Se'ls presenta tot l'equip i es procedeix a:



- Informar-los sobre el diagnòstic, la variabilitat clínica i, si escau, sobre formes atípiques, mutacions amb fenotips lligats a formes lleus o presents en la població normal i aproximació del pronòstic. És important la presència d'ambdós progenitors.
- Informar sobre la importància del control i el seguiment a través de la Unitat Clínica de Diagnòstic, Tractament i Seguiment.
- Informar sobre els canvis epidemiològics observats en els últims anys, en la millora del pronòstic de la malaltia.
- Donar consell genètic i suport psicològic.
- Oferir la possibilitat de practicar un estudi genètic i un test del suor als pares i familiars de primer grau majors d'edat. Són estudis que queden fora del Programa. També s'ofereix diagnòstic prenatal/preimplantacional als pares d'un nadó afectat.
- Informar de les associacions de pacients, societats científiques i pàgines web d'informació.
- Lliurar un informe al pediatre o pediatra d'atenció primària i al Servei de Farmàcia Hospitalària.

2. Avaluació inicial del pacient

- Exploració física i mesures antropomètriques
- Oximetria
- Cultiu de secrecions orofaríngies
- Analítica: funció renal, funció hepàtica, electròlits, albúmina i proteïnes totals, hemograma, proves de coagulació, glucèmia, nivells de vitamines liposolubles, PCR, immunoglobulines, funció pancreàtica i test de la suor
- Visita amb el gastroenteròleg o gastroenteròloga
- Visita amb el o la fisioterapeuta

3. Tractament

Els objectius que es persegueixen en el diagnòstic precoç són:

- Mantenir el millor estat nutricional possible
- Retardar al màxim la infecció broncopulmonar crònica



9.5. Justificació del tractament precoç

Els microorganismes més freqüents als primers estadis de la malaltia són *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Posteriorment, poden aparèixer *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*, que és l'origen i la causa de la morbimortalitat de la malaltia. És per això que el tractament precoç de la primocolonització per *P. aeruginosa* és capaç, en la majoria dels casos, de negativitzar els cultius. Quan la colonització es cronifica, *P. aeruginosa* adopta la seva forma mucoide. En aquesta situació, l'eradicació del germen és pràcticament impossible i es produeix el deteriorament progressiu de la funció pulmonar.

El tractament de la primocolonització s'efectua amb antibiòtics per via oral i per via inhalatòria. Si no s'aconsegueix negativitzar el cultiu s'utilitza la via endovenosa. Les exacerbacions es tractaran per via oral o endovenosa en funció de la situació clínica.

Segons els controls d'esteatorrea i el desenvolupament pondoestatural i nutricional, s'inicia un tractament amb enzims pancreàtics i llet de fórmula hidrolitzada o elemental. En cas de lactància materna, es complementa amb enzims pancreàtics per evitar hipoproteïnèmies. La majoria dels pacients tenen un dèficit de vitamines liposolubles, sobretot de vitamina E, és per això que s'administra una dosi d'aquesta vitamina juntament amb un complex polivitamínic. En cas necessari s'administren suplementes dietètics.

És aconsellable ensenyar i efectuar la fisioteràpia respiratòria des del moment del diagnòstic, i modificar-la segons l'edat. Convé educar tant la família com els pacients en tècniques d'higiene bronquial, exercicis respiratoris i entrenament físic.

9.6. Seguiment

La FQ és una malaltia complexa i multisistèmica que requereix un abordatge multidisciplinari per al bon control i seguiment, i per contribuir d'aquesta manera a un millor pronòstic evolutiu. Gran part de la morbiditat i més del 90% de la mortalitat es relaciona amb la infecció pulmonar crònica i les seves complicacions.



1. Visites de seguiment a la consulta externa

- Lactants: inicialment cada 1-2 setmanes el primer mes
- Posteriorment: cada 1-3 mesos d'acord amb la gravetat del fenotip o de la situació clínica. Aquestes visites inclouen:
 - o Exploració física i mesures antropomètriques
 - o Cultiu d'esput o aspirat orofaringi per tal de detectar el germen que colonitza la via aèria i iniciar d'aquesta manera un tractament antibiòtic precoç
 - o Sessions periòdiques de fisioteràpia
 - o Revisions amb el o la dietista i gastroenteròleg o gastroenteròloga
 - o Educació sanitària sobre la malaltia, el tractament (tècniques inhalatòries, nebulitzadors, administració de fàrmacs)
 - o Oximetria i funció pulmonar a majors de 5 anys

2. Revisió anual

- Cultiu d'esput per a micobacteris
- Rx de tòrax
- Funció hepàtica i ECO abdominal
- Analítica general (hemograma, bioquímica, vitamines liposolubles, immunoglobulines)
- Analítica d'orina i sediment
- Test de tolerància oral a la glucosa a majors de 10 anys
- Densitometria òssia a majors de 10 anys cada 2-3 anys
- Prova de la tuberculina cada 2 anys
- Electrocardiograma, ecografia abdominal, TAC de tòrax i altres proves, si escau

3. Altres revisions

En funció de l'evolució del pacient se li sol·licitaran altres revisions possibles:

- Revisions i controls amb el o la dietista
- Revisions i controls amb l'ORL per al control d'una possible malaltia sinonasal
- Revisions i controls amb el o la fisioterapeuta
- Revisions i controls amb el o la psicòleg o psicòloga
- Programació d'immunitzacions, inclosa la profilaxi davant del virus sincític respiratori.



9.7. Conclusions

Amb el diagnòstic i el tractament precoç s'ha aconseguit millorar el pronòstic i la qualitat de vida de les persones afectades per aquesta malaltia. Cal incidir en la importància que té la fisioteràpia respiratòria.

El nombre de falsos negatius ha estat de 6 nadons, xifra que representa el 5,1% de tots els casos diagnosticats i que coincideix amb el que s'ha descrit en la bibliografia i l'experiència d'altres països del nostre entorn.

Cap nadó seguit a través de les unitats clíniques del Programa no té colonització permanent per *P. aeruginosa*, fet que representa una millora important de la qualitat de vida dels infants afectats.

9.8. Referències bibliogràfiques

Beucher J, Leray E, Deneuille E, Roblin M, Pin I, Bremont F, et al. Psychological effects of false-positive results in cystic fibrosis newborn screening: a two-year follow-up. *J Pediatr*. 2010;156(5):771-6.

Castellani C, Massie J. Emerging issues in cystic fibrosis newborn screening. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(6):584-90.

Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):153-73.

Collaco JM, Panny SR, Hamosh A, Mogayzel PJ. False negative cystic fibrosis newborn screen. *Clin Pediatr Phila*. 2010;49(3):214-6.

Groose MK, Reynolds R, Li Z, Farrell PM. Opportunities for quality improvement in cystic fibrosis newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2010;9(4):284-7.

Legrys VA, McColley SA, Li Z, Farrell PM. The need for quality improvement in sweat testing infants after newborn screening for cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2010;157(6):1035-7.

Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, et al.; European Cystic Fibrosis Society Neonatal Screening Working Group. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8(1):71-8.



Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW; European Cystic Fibrosis Society (ECFS), Neonatal Screening Working Group. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. J Cyst Fibros. 2010;9(5):323-9.

Wilcken B, Wiley V. [Newborn screening](#). Pathology. 2008;40(2):104-15.

10. Casos especials del PDPN

- En el cas dels **infants immigrants i/o adoptats** que als seus països no se'ls hagi fet la detecció precoç de les tres malalties, cal que **l'equip d'atenció primària faci l'extracció de sang** i l'envii a l'IBC per tal d'analitzar-la.
- En el cas dels infants que durant **les primeres 72 hores de vida, hagin rebut una transfusió de sang**, cal **repetir les proves una setmana després** de la transfusió.
- En el cas dels **infants prematurs**, cal que el mateix Servei de Neonatologia **repeteixi les proves 20 dies després del naixement** o quan hagin transcorregut 32 setmanes des de la gestació.

11. Implicacions del PDPN

El Programa de cribratge neonatal, al llarg de més de 30 anys d'aplicació ha permès modificar el curs natural d'aquestes malalties, ha reduït la morbiditat i la mortalitat dels nadons afectats, n'ha millorat la qualitat de vida a curt i a llarg termini i la supervivència.

Actualment el Programa cobreix tota la població de nascuts vius residents a Catalunya, tenint en compte l'heterogeneïtat i els fluxos migratoris que s'esdevenen contínuament en la nostra població. L'efectivitat del Programa és molt alta, amb una sensibilitat i una especificitat diagnòstica del 0,951 i del 0,995, respectivament. En l'assoliment d'aquests resultats juguen un paper molt important, amb una extraordinària coordinació, els professionals multidisciplinaris dels centres maternals, de la Unitat de Cribratge Neonatal, de les unitats clíniques de diagnòstic, tractament i seguiment de les patologies, del Centre de Diagnòstic Genètic Molecular de l'IDIBELL a Barcelona i del Programa de salut maternoinfantil de l'Agència de Salut Pública de Catalunya. Fruit d'aquesta coordinació i experiència assolida



durant aquest anys l'Agència de Salut Pública de Catalunya ha estat obtenint unes dades de cobertura tan altes i millora del pronòstic dels nadons i infants afectats.

L'OMS i la Unió Europea han identificat les malalties minoritàries com un dels reptes de salut importants per al futur. Entre d'altres, destaquen les malalties metabòliques hereditàries, especialment rellevants per l'elevada morbiditat i mortalitat, l'elevat risc de recurrència en les famílies afectades, la possibilitat d'opcions terapèutiques i la identificació potencial de nadons asimptomàtics mitjançant tècniques de cribratge neonatal.

En els darrers anys, els programes de cribratge neonatal en el món occidental estan evolucionant molt ràpidament a causa de l'ampliació del coneixement de les malalties, les millores en els tractaments i l'aparició de noves tècniques analítiques. En aquest sentit, la tècnica analítica d'espectrometria de masses en tàndem permet mesurar simultàniament diversos metabòlits i, com a conseqüència, detectar diverses malalties en una única anàlisi de sang. Actualment, a Catalunya, un grup de treball d'experts coordinat des del Programa de Salut Maternoinfantil de l'Agència de Salut Pública de Catalunya està revisant amb rigor i amb graus de recomanació i nivells d'evidència científica la situació actual del cribratge neonatal a Catalunya conjuntament amb la de la resta de CA, Europa i els Estats Units. L'objectiu d'aquesta revisió és, basant-se en l'experiència adquirida aquests darrers anys, valorar l'ampliació del cribratge neonatal a noves patologies en què l'evidència demostrï que la detecció millora el pronòstic de vida de les persones afectades.

