

Risultati dello screening dell'ipotiroidismo congenito ed eccesso di iodio in epoca neonatale

Alessandra CASSIO (a), Cristina COLLI (a), Sandro PIAZZI (b), Daniela BOZZA (b), Franco ZAPPULLA (a), Antonio BALSAMO (a), Silvana SALARDI (a) e Emanuele CACCIARI (a)

(a) I Clinica Pediatrica, Università degli Studi, Bologna,

(b) Laboratorio Centralizzato, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Riassunto. - Abbiamo valutato la distribuzione dei livelli di TSH su spot (micrometodo Delfia-soglia di richiamo 20 μ U/ml) in 27 282 campioni consecutivi esaminati in Emilia-Romagna nel 1993. Mediante un questionario abbiamo rilevato, in tutti i centri che eseguono gli spot, la frequenza dell'uso di disinfettanti iodati in epoca perinatale. Abbiamo poi valutato la distribuzione dei livelli di TSH a seconda della localizzazione in zona endemica o meno dei centri di nascita della nostra regione. Fra le variabili considerate, solo giorno del prelievo ($p < 0,02$) ed ente di provenienza ($p < 0,0001$) influenzano significativamente i livelli di TSH su spot. Per ciò che riguarda i risultati del questionario, nei centri che non usano (3/28) o che usano solo saltuariamente (4/28) disinfettanti iodati, la percentuale di TSH medio-alti ($> 10 \mu$ U/ml) è significativamente più bassa rispetto ai centri (20/28) che li usano abitualmente nella partoriente ($p < 0,0001$). Sia le percentuali di TSH medio-alti (25,8%) che le percentuali di richiamo (2,5%) si elevano significativamente ($p < 0,0001$) nel solo centro che disinfetta regolarmente con iodio il cordone ombelicale in tutti i neonati.

Parole chiave: ipotiroidismo congenito, screening neonatale, eccesso di iodio.

Summary (*Relationship between results of congenital hypothyroidism screening and iodine overload in the newborn*). - We evaluated the distribution of TSH levels on dried blood spots (Delfia system-threshold value for recall 20 μ U/ml) in 27 282 consecutive samples examined during 1993, in the Emilia-Romagna region. We also evaluated, by questionnaire, the frequency of iodine disinfection in the perinatal period in all centers that do blood spots. We also evaluated the distribution of TSH spot values according to the localization of the center in endemic or not endemic area of the region. Among the parameters we considered, only the sampling day ($p < 0.02$) and the maternity center ($p < 0.0001$) showed a significant influence on TSH spot values. With regard to the questionnaire, the centers which habitually used iodine disinfection in obstetrics (20/28) showed significantly higher percentages of TSH values over 10 μ U/ml than the centers which did not use (3/28) or rarely used (4/28) this type of disinfection ($p < 0.0001$). The only center which used regular iodine disinfection of umbilical cord in all newborns, showed a percentage of TSH values over 10 μ U/ml (25.8%) and a recall rate (2.5%) significantly higher than all other centers ($p < 0.0001$).

Key words: congenital hypothyroidism, neonatal screening, iodine overload.

Introduzione

La prevenzione del danno mentale rappresenta l'indiscusso beneficio primario dello screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito [1]. La realizzazione dei programmi di screening ha però determinato altri benefici, che possono definirsi marginali ma che appaiono, comunque, rilevanti. In particolare il test di screening, per le sue caratteristiche, rappresenta un utile strumento di indagine epidemiologica e permette di indagare sulla fisiopatologia tiroidea neonatale mediante l'analisi di un ampio campione di popolazione [2, 3].

Considerando questi presupposti, abbiamo valutato se la semplice analisi sistematica dei livelli di TSH su spot osservati nel corso del programma di screening nella

nostra regione potesse di per sé costituire un indice sensibile e precoce per la sorveglianza di un alterato apporto iodico nel neonato.

Materiali e metodi

Sono stati esaminati 27 282 campioni consecutivi di neonati sottoposti a screening nel corso del 1993 nella Regione Emilia-Romagna. In tutti i neonati abbiamo valutato la distribuzione dei livelli di TSH su spot servendoci del sistema computerizzato di raccolta dati che viene abitualmente utilizzato per l'analisi dei campioni nel nostro centro di screening. Il dosaggio del TSH su spot viene realizzato nel nostro laboratorio mediante un

micrometodo immunofluorimetrico (neonatal TSH Delfia, LKB-Wallac, Finland) e la soglia di richiamo è fissata a 20 $\mu\text{U/ml}$ [3-5].

In particolare abbiamo valutato il numero di neonati con livelli medio-alti di TSH ($> 10 \mu\text{U/ml}$) e le percentuali di richiamo ed abbiamo analizzato i vari possibili fattori in grado di influenzare questi parametri: sesso, peso neonatale, età gestazionale, maturità (peso neonatale proporzionato o meno all'età gestazionale), giorno del prelievo ed ente di provenienza. Dallo studio sono stati esclusi tutti i soggetti confermatasi patologici al controllo su siero.

E' stata inoltre verificata la frequenza dell'uso "routinario" dei disinfettanti iodati in epoca perinatale nei vari centri di nascita della nostra regione che partecipano al programma di screening. Per questo abbiamo inviato agli operatori sanitari dei reparti di maternità, neonatologia e pediatria un questionario richiedente informazioni sull'eventuale uso di disinfettanti iodati sia nel neonato che nella partoriente e/o nella puerpera. In caso di risposta affermativa si richiedeva di precisare la frequenza e le modalità di questa utilizzazione (disinfezione del cordone ombelicale, della cute, della ferita chirurgica, del capezzolo, eventuali disinfezioni vaginali).

Abbiamo infine suddiviso i centri della nostra regione che eseguono i test di screening, a seconda della loro posizione geografica, in centri pedemontani (a possibile rischio di epidemia gozzigena) e di pianura.

Per l'analisi statistica dei risultati, vista la distribuzione non normale dei parametri considerati, è stata impiegata una statistica non parametrica. In particolare sono stati utilizzati: l'analisi della varianza di Kruskal-Wallis ed il χ^2 test.

Risultati

La distribuzione dei livelli di TSH su spot nel nostro programma regionale di screening è apparsa "non normale", con una bassa dispersione di dati intorno ai valori $< 5 \mu\text{U/ml}$; oltre il 90% dei campioni dosati si è inserito in questa fascia. I valori di TSH medio-alti sono risultati intorno al 2% e la percentuale di richiamo è risultata dello 0,15% [3].

Tra le variabili considerate, solo il giorno del prelievo ($p < 0,005$) e l'ente di provenienza ($p < 0,0001$) hanno mostrato una influenza significativa sui livelli di TSH su spot; sesso, peso neonatale, età gestazionale e maturità del neonato non sono risultati parametri significativamente influenti sulla distribuzione dei valori di TSH.

La Fig. 1 riporta le percentuali di valori di TSH $> 10 \mu\text{U/ml}$ e le percentuali di richiamo riscontrate nei vari giorni del prelievo. Nei neonati esaminati in prima gior-

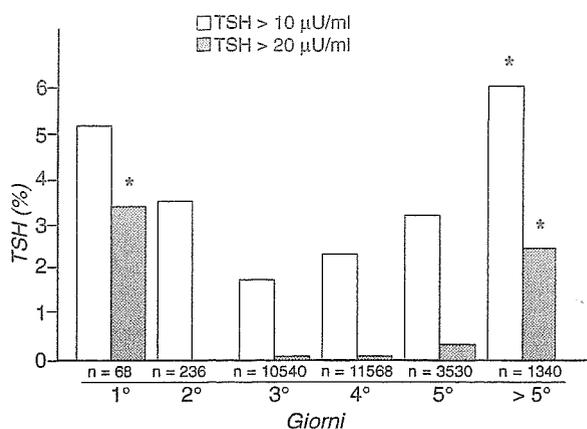


Fig. 1. - Percentuali di valori di TSH $> 10 \mu\text{U/ml}$ e percentuali di richiamo nei vari giorni del prelievo. (*) $p > 0,0001$ vs 3°, 4° e 5° giorno.

nata di vita la percentuale di richiamo è risultata significativamente più elevata rispetto ai neonati esaminati tra terza e quinta giornata di vita. Già in seconda giornata, però, pur persistendo una percentuale elevata di valori medio-alti di TSH, nessun campione è risultato superiore alla soglia di richiamo. Nei neonati esaminati oltre la quinta giornata di vita, invece, si sono osservate sia percentuali di livelli medio-alti di TSH che percentuali di richiamo significativamente più elevate rispetto ai neonati esaminati tra terza e quinta giornata. I 28 neonati (16 M e 12 F; 11 pretermine e 17 a termine) esaminati oltre la quinta giornata che sono stati richiamati sono risultati tutti ospedalizzati per problemi neonatali (20 casi, 71,4%) o per degenza materna conseguente a parto cesareo (8 casi, 38,6%). In tutti, l'anamnesi è risultata positiva per una esposizione ad eccesso di iodio nei primi giorni di vita per pratiche di disinfezione (incanulamento di vasi, interventi chirurgici, disinfezione del cordone ombelicale) e/o per uso di mezzo di contrasto (cateterismo cardiaco). In 16/28 casi (57,1%) si sono rilevati livelli di TSH $> 30 \mu\text{U/ml}$ e livelli di T4 $< 6 \mu\text{g/dl}$.

Per ciò che riguarda l'influenza dell'ente di provenienza, la Tab. 1 riporta le percentuali di valori medio-alti di TSH e le percentuali di richiamo nei vari centri di nascita della nostra regione raggruppati in base alle risposte fornite al questionario sull'impiego dei disinfettanti iodati in epoca perinatale. L'analisi dei risultati è stata limitata ai soli campioni prelevati tra terza e quinta giornata di vita.

L'uso di questi prodotti è apparso molto diffuso nei presidi sanitari della nostra regione: solo 3/28 enti dichiarano di non utilizzarli e 4/28 li impiegano solo per la disinfezione della cute nei parti cesarei. 20 centri di nascita li utilizzano più o meno regolarmente, oltre che nei parti cesarei, anche per disinfezioni vaginali nella

partoriente ed un centro esegue ripetute disinfezioni mediante iodio del cordone ombelicale in tutti i neonati. Le percentuali di TSH medio-alti e le percentuali di richiamo si sono elevate progressivamente in modo significativo in rapporto all'entità dell'impiego di questi disinfettanti (Tab. 1).

Abbiamo infine rilevato i livelli medio-alti di TSH e le percentuali di richiamo in due presidi sanitari situati in due zone appenniniche della nostra regione individuate come aree di lieve endemia gozzigena in base ad una indagine condotta nella popolazione scolastica. I due presidi sanitari sono caratterizzati da uno scarso flusso migratorio e rappresentano, quindi, in modo piuttosto affidabile la natalità locale. Nel primo ente, situato nell'Appennino Bolognese, nel corso dell'anno preso in esame, 1/135 campioni (0,8%) ha mostrato livelli di TSH su spot > 10 μ U/ml ma inferiori alla soglia di richiamo di 20 μ U/ml. Nel secondo ente, situato nell'Appennino Romagnolo, 20/1570 campioni (1,3%) hanno mostrato livelli medio-alti di TSH su spot e la percentuale di richiamo è risultata dello 0,2% (3/1570). Queste percentuali non sono risultate significativamente differenti dai valori medi regionali.

Nella Fig. 2 sono riportate le percentuali di TSH > 10 μ U/ml e l'entità dell'impiego perinatale di disinfettanti iodati in alcuni piccoli enti pedemontani, il cui bacino d'utenza è rappresentato da aree "storicamente" ritenute ad endemia gozzigena ed in altri piccoli enti di pianura. Nella maggior parte degli enti la distribuzione dei livelli di TSH non differisce dai valori medi regionali. Valori significativamente più elevati si sono riscontrati sia in due centri pedemontani che in un centro di pianura, tutti caratterizzati da un analogo eccessivo impiego perinatale di disinfettanti iodati.

Discussione

I risultati dell'indagine da noi condotta evidenziano come la semplice analisi dei risultati del test di screening possa rappresentare un indice sensibile sia della validità della metodica utilizzata che dei possibili fattori ambientali in grado di influenzare il rapporto "costo-beneficio" del programma di screening [3].

In primo luogo, il dosaggio del TSH su spot si conferma l'analisi più adeguata per lo screening neonatale dell'ipotiroidismo congenito, in quanto non influenzato dal peso neonatale e dall'età gestazionale, che inducono, invece, variazioni significative nei livelli di T4 [6, 7].

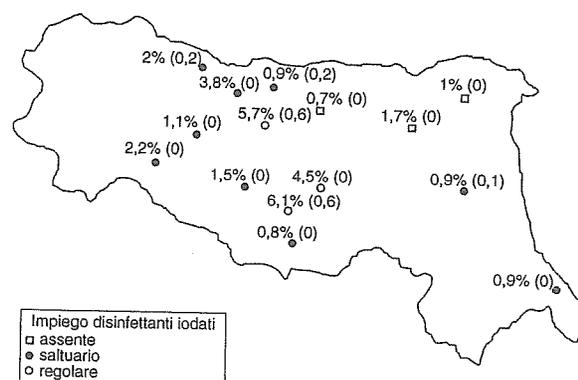


Fig. 2. - Percentuali di TSH > 10 μ U/ml ed entità di impiego perinatale di disinfettanti iodati in vari centri di nascita della regione Emilia-Romagna. I valori tra parentesi rappresentano le percentuali di richiamo (campioni con valori di TSH > 20 μ U/ml).

Tabella 1. - Percentuali di TSH medio-alti e percentuali di richiamo nei vari centri di nascita in base all'impiego di disinfettanti iodati

Uso di disinfettanti iodati	(%) di TSH > 10 μ U/ml	(%) di richiamo
Assente (3 enti; 1013 campioni)	1,2 (0,7 - 1,5)	-
Parti cesarei (4 enti; 4791 campioni)	1,0 (0,5 - 1,6)	0,06
Saltuaria disinf. vaginale (16 enti; 9731 campioni)	1,8 ^(a) (0,8 - 3,8)	0,2
Regolare disinf. vaginale (4 enti; 1562 campioni)	5,0 ^(a) (3,1 - 6,1)	0,4 ^(b)
Cordone ombelicale, capezzolo (1 ente; 205 campioni)	25,8 ^(a)	2,5 ^(c)

(a) $p < 0,0001$ vs 1,2%; (b) $p < 0,025$ vs 0,06%; (c) $p < 0,0001$ vs 0,06%.

Variazioni significative dei livelli di TSH in rapporto al giorno del prelievo sono già state segnalate in letteratura [8]. In particolare, è noto un precoce picco postnatale del TSH a cui è dovuto, nel nostro studio, il riscontro di un elevato tasso di falsi positivi fra i neonati esaminati in prima giornata di vita. Vi è da rilevare, però, che nella nostra come in altre esperienze [9], questo inconveniente risulta significativamente ridimensionato già nei neonati esaminati in seconda giornata di vita, verosimilmente anche per la specificità della metodica utilizzata. Il rischio di ridurre per questo inconveniente l'efficacia del programma di screening è attualmente elevato soprattutto nei presidi sanitari nord-americani, dove motivazioni prevalentemente economiche hanno reso abituali le dimissioni molto precoci, anche in prima giornata di vita. Numerosi fattori, di ordine economico e sociale, stanno riducendo anche nei paesi europei il tempo medio di degenza dopo il parto, senza però ancora raggiungere i limiti "rischiosi" segnalati prima. L'andamento dei livelli di TSH su spot nei neonati esaminati oltre la quinta giornata di vita può apparire sorprendente ad una prima valutazione, ma le caratteristiche che abbiamo riscontrato nei neonati richiamati evidenziano come questo fenomeno sia conseguente all'uso eccessivo di disinfettanti iodati, particolarmente nei reparti di terapia intensiva neonatale [10, 11].

Esistono numerosi dati in letteratura riguardanti l'effetto antitiroideo dell'eccesso di iodio in epoca perinatale, soprattutto in soggetti defedati per concomitanti patologie [10-14]. Le alterazioni ormonali tiroidee segnalate nei nostri neonati hanno avuto tutte un carattere rapidamente transitorio, ma, in oltre il 50% dei casi, sono state caratterizzate da livelli di TSH superiori a 30 $\mu\text{U/ml}$ e da bassi livelli di T4, indicando quindi un evidente, anche se breve, deficit funzionale tiroideo.

I risultati del nostro questionario possono ritenersi, a nostro avviso, innovativi in quanto evidenziano che non solo i trattamenti intensivi, ma anche le pratiche "routinarie" di disinfezione iodata, in particolare sul cordone ombelicale, sono in grado di influenzare i risultati del programma di screening, elevando il tasso di falsi positivi. Riteniamo quindi che la periodica analisi dei risultati dei test di screening possa essere utilizzata come "osservatorio" di abitudini sanitarie non del tutto corrette determinanti un aumento ingiustificato delle percentuali di richiamo.

Infine, è stato recentemente suggerito da alcuni autori di utilizzare l'analisi dei valori su spot di TSH come nuova metodica di rilevazione di possibili aree di endemia gozzigena, in alternativa al tradizionale uso della ioduria [15-17]. Nelle aree individuate nella nostra regione il livello lieve di endemia appare non essere in grado di influenzare significativamente la distribuzione dei livelli di TSH su spot. Peraltro, i dati regionali riguardanti alcuni piccoli centri di nascita sia in zona

pedemontana che in pianura, mettono in evidenza come una indagine in questo senso debba tener conto del possibile effetto "contaminante" di un eccesso di iodio in epoca neonatale.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 24 marzo 1998.

BIBLIOGRAFIA

1. NEW ENGLAND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM COLLABORATIVE. 1981. Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestation. *Lancet* ii: 1095-1098.
2. DELANGE, F. 1988. Neonatal hypothyroidism: recent developments. *Baillier's Clin. Endocrinol. Metab.* 2(3): 637-652.
3. DOMINICI, R., CARDUCCI, C. & ANTONOZZI, I. 1986. Evaluation of the analysis of neonatal thyroid-stimulating hormone in dried blood spots. *Sci. Tools* 33(2): 27-31.
4. TORRESANI, T.E. & SCHERZ, R. 1986. Thyroid screening of neonates without use of radioactivity: evaluation of time-resolved fluoroimmunoassay of thyrotropin. *Clin. Chem.* 32: 1013-1015.
5. CASSIO, A., BORTOLUZZI, L., PIAZZI, S., BALSAMO, A., MOROTTI, L., PASCUCCI, M.G., CASTAGNOLI, A., PIRAZZOLI, P., SPROVIERI, G. & CACCIARI, E. 1989. Applicazione di nuove metodiche per il dosaggio del TSH e della FT4 in un centro di screening neonatale. *Riv. It. Ped.* 15: 534-536.
6. PRINCIPI, R., SALLESE, G., BURRONI, M. & MATTIOLI, E. 1988. Screening neonatale dell'ipotiroidismo congenito. Riflessioni sulla metodologia di esecuzione in base a valutazioni statistiche sul TSH e sulla T4. *Min. Ped.* 40: 633-638.
7. CASSIO, A., SALARDI, S., BALSAMO, A., PIAZZI, S., BERNARDI, F., MERIGHI, R., TURBA, E. & CACCIARI, E. 1983. Lo screening neonatale dell'ipotiroidismo congenito. Esperienza di un centro regionale. *Ped. Med. Chir.* 5: 457-464.
8. ALLEN, D.B., SIEGER, J.E., LITSHEIM, T. & DUCK, S.C. 1990. Age-adjusted thyrotropin criteria for neonatal screening for hypothyroidism. *J. Pediatr.* 117(2): 309-312.
9. DUSSAULT, J.H. & MORISETTE, J. 1993. Analysis of TSH levels measured by a screening program in regard to the day of sampling. In: *Proceedings of the 9th international screening symposium*. Lille, 13-17 September 1993. Excerpta Medica, Amsterdam.
10. GIROUX, J.D., SIZUN, J., RUBIO, S., METZ, C., MONTAUD, N., GUILLOIS, B. & ALIX, D. 1993. Transient hypothyroidism after iodine opacification of epicutaneo-caval catheters in neonatal intensive care. *Arch. Fr. Pediatr.* 50(3): 273.
11. DELANGE, F., BOURDOUX, P. & KETEBLANT-BLASSE, P. 1993. Transient primary hypothyroidism in the newborn. In: *Congenital hypothyroidism*. J.H. Delange & H. Walker (Eds). M. Dekker Inc., New York. p. 275.
12. BEDNARCZUK, T., PIETRZYKOWSKI, A., SLON, M. & NAUMAN, A. 1993. Pharmacologic effect of excess iodine on type I thyroxine 5'-deiodinase activity in rat thyroid. *Endokrynol. Pol.* 44(4): 405-412.

13. DANZIGER, Y., PERTZELAN, A. & MIMOUNI, M. 1987. Transient congenital hypothyroidism after topical iodine in pregnancy and lactation. *Arch. Dis. Child.* **62**: 295-296.
14. CHANOINE, J.P., BOULVAIN, M., BOURDOUX, P., PARDOU, A., VANTHI, H.V., ERMANS, A.M. & DELANGE, F. 1988. Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breastfed infants born to iodine overloaded mothers. *Arch. Dis. Child.* **63**: 1207-1210.
15. DELANGE, F. 1989. Iodine nutrition and congenital hypothyroidism. In: *Research in congenital hypothyroidism*. F. Delange, D.A. Fisher, D. Glinoeer, J.H. Dussault, A.M. Ermans & M. Irie (Eds). Plenum Press, New York, London. p. 173-185.
16. MAY, W., WU, D., EASTMAN, C., BOURDOUX, P. & MABERLY, G. 1990. Evaluation of automated urinary iodine methods: problems of interfering substances identified. *Clin. Chem.* **36**(6): 865-869.
17. RATAJJCZAK, R., NORDENBERG, D.F., RYLBAKOWA, M., TYLEK, D., SULLIVAN, K., WILEY, V., WILCKEN, B. & MABERLY, D. 1993. Monitoring system of iodine disorders based on TSH data from hypothyroid screening program in Poland. In: *Proceedings of the 9th international screening symposium*. Lille, 13-17 September 1993. Excerpta Medica, Amsterdam.