

Modelli di organizzazione degli screening neonatali

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

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

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

Riassunto. - Gli autori esaminano le diverse modalità organizzative di un programma di screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito. Vengono considerati gli aspetti positivi e negativi delle possibili metodiche di dosaggio (solo TSH, T4 supplementato dal TSH, TSH e T4), delle strategie organizzative (centralismo o decentralismo) e delle procedure di richiamo e conferma diagnostica. La tempestività necessaria nel controllo urgente del sospetto diagnostico può, secondo gli autori, associarsi ad una diagnosi etiologica precisa e al rilievo dei fattori di gravità prenatale dell'ipotiroidismo congenito. Le esperienze di alcuni paesi europei e del Nord America vengono messe a confronto con l'attività di un Centro regionale italiano.

Parole chiave: ipotiroidismo congenito, screening neonatale, organizzazione del programma di screening.

Summary (*Models of organization of neonatal screening*). - The authors evaluate the different organizational strategies of a congenital hypothyroidism screening program. Positive and negative aspects of laboratory screening tests (TSH only, T4-supplemental TSH, TSH and T4), organization strategies (centralization or decentralization), recall and first follow-up criteria are examined. The authors consider that the necessity for an early diagnostic confirmation can be associated with a precise etiologic diagnosis and an evaluation of the prenatal severity of congenital hypothyroidism factors. Some European and North-American experiences are compared with the activity of a regional Italian screening center.

Key words: congenital hypothyroidism, neonatal screening, screening program organization.

La prognosi mentale dell'ipotiroidismo congenito è drammaticamente cambiata in questi ultimi anni grazie allo screening neonatale, sulla cui utilità, come strumento di prevenzione, vi è ormai unanime consenso [1]. Per tradurre in pratica tale utilità è necessario realizzare una struttura organizzativa per lo screening.

Dopo l'introduzione dei primi programmi di screening in Canada all'inizio degli anni '70 [2], vi è stato un rapido diffondersi di tali iniziative, sia su scala regionale che nazionale, in tutti i paesi del mondo [3]. Nell'ovvia impossibilità di valutare tutte le esperienze, abbiamo ritenuto opportuno considerare le caratteristiche di due tipi di programma definiti, in base alla nazionalità degli autori, rispettivamente "francese" [4] e "nord-americano" [5]. Essi rappresentano, a nostro avviso, due impostazioni, quasi due filosofie antitetiche nell'affrontare i problemi organizzativi di uno screening neonatale [6].

Abbiamo poi voluto confrontare questi due modelli con l'attività che si svolge, ormai da oltre quindici anni, nel nostro Centro regionale dell'Emilia Romagna [7].

Una prima importante variabile in un programma di screening neonatale è rappresentata dal giorno di esecuzione del prelievo ematico. La tendenza alla dimissione precoce dai reparti di maternità (seconda o addirittura prima giornata di vita) è attualmente più accentuata nel Nord-America [3] ma si sta diffondendo rapidamente nei paesi europei e può condurre, per l'elevazione del TSH

caratteristica delle prime ore di vita, ad un incremento dei falsi positivi. Ciò ha indotto alcuni autori a suggerire criteri differenziati di richiamo in rapporto all'età del neonato [9], anche se recenti osservazioni sembrano indicare una incidenza in realtà minore di questo problema [10].

Anche nel nostro Centro, nel corso degli ultimi anni, vi è stata mediamente una anticipazione del giorno del prelievo, senza peraltro raggiungere valori "rischiosi" (Tab. 1). È interessante rilevare come, all'opposto, vengano eseguiti a tutt'oggi prelievi oltre il mese di vita. Si tratta in genere dei cosiddetti neonati difficili, (immaturi, polimalformati, ecc.) in cui l'urgenza dei problemi assistenziali può talora far "scordare" o comunque ritardare il test di screening. Proprio in questi pazienti, invece, possono comparire con più frequenza problemi tiroidei neonatali, in genere ma non sempre transitori, che si giovano della diagnosi precoce mediante screening [11].

La seconda fondamentale variabile nell'impostazione di un programma di screening è la metodologia di dosaggio.

Nell'organizzazione proposta dagli autori francesi [12, 13] e seguita in molti paesi europei ed in Giappone, viene dosato su spot il solo TSH. Questo test ha il vantaggio di essere rapido, sensibile e specifico, con basse percentuali di richiamo ed una frequenza minima di falsi positivi. D'altra parte la sua sola determinazione,

Tabella 1. - Modificazioni del giorno del prelievo (media e range) nel Centro di screening neonatale di Bologna, Regione Emilia-Romagna

Anno	Prelievo (giorni di vita)	
	media \pm DS	range
1990	4,4 \pm 2,5	1 - 54
1993	3,9 \pm 1,6	1 - 34

oltre a non rilevare eventuali forme di ipotiroidismo secondario, non permette di evidenziare i deficit di TBG.

In molti paesi del Nord America [5, 14] la metodica attualmente in uso prevede il dosaggio iniziale della T4 su spot, con successiva valutazione del TSH solo nei campioni con livelli di T4 inferiori ad un cut-off predeterminato. Tale metodica, pur individuando le forme ipotalamo-ipofisarie ed i deficit di TBG, appare indubbiamente poco specifica, con una percentuale elevatissima di falsi positivi (cioè di richiami non necessari) e, ciò che è più grave, una percentuale non trascurabile di falsi negativi. Si tratta in genere, di casi di ipotiroidismo congenito con livelli iniziali di T4 nel range di normalità, per i quali La Franchi *et al.* [15] hanno proposto addirittura un retesting per tutta la popolazione intorno al mese di vita.

Nel nostro Centro si realizza il dosaggio combinato di TSH e T4 che, qualora possibile, appare la metodica ottimale per lo screening dell'ipotiroidismo congenito. Nella Tab. 2 vengono riportati i valori di TSH e T4 su spot rilevati nei 98 ipotiroidi congeniti diagnosticati presso il nostro Centro tra il 1980 ed il 1993. V'è da rilevare, oltre al notevole potere discriminante del TSH, (oltre il 90% dei soggetti patologici mostrava valori di TSH su spot $>100 \mu\text{U/ml}$) la percentuale non trascurabile di soggetti patologici con valori iniziali di T4 $>8 \mu\text{g/dl}$. Questi pazienti sarebbero risultati falsi negativi ad uno screening di tipo "nord-americano" e sono stati precocemente individuati solo grazie al valore alterato del TSH.

La Tab. 3 riporta l'incidenza di falsi negativi segnalata, in letteratura, in vari programmi di screening. Pur trattandosi di casistiche difficilmente confrontabili, si può rilevare come tale problema sia presente in tutti i sistemi organizzativi, (esistono errori umani riducibili ma non del tutto eliminabili e varianti biologiche con alterazione più tardiva degli indici ormonali) ma che, tendenzialmente, i programmi che utilizzano il dosaggio su spot del TSH mostrano percentuali più basse.

Per ciò che riguarda la strategia organizzativa, nel programma descritto dagli autori francesi il Centro di screening, in un bacino di utenza ad estensione regionale, è totalmente responsabile delle procedure di richiamo, conferma diagnostica e follow-up [4, 6].

In antitesi con questa strategia così centralizzata è l'impostazione degli autori nord-americani [21]. In un bacino d'utenza in genere più esteso, il Centro di screening

ha solo il compito di individuare i casi sospetti e segnalarli al medico curante che decide liberamente le successive procedure di conferma diagnostica. Questa esasperata decentralizzazione ha subito di recente critiche da parte degli stessi autori nord-americani che hanno evidenziato problemi di follow-up a seguito di questa strategia [22].

Ovviamente le procedure di conferma diagnostica sono conseguenza della diversa impostazione organizzativa.

Nel modello europeo di programma, lo staff sanitario che opera nel Centro di screening esegue, al momento della prima convocazione del paziente, oltre al dosaggio sierico degli ormoni tiroidei, una serie di accertamenti clinici e strumentali (scintigrafia e/o ecografia tiroidea, valutazione della maturazione ossea neonatale, ecc.) che, sin dall'inizio, permettono un inquadramento fisiopa-

Tabella 2. - Valori di TSH e T4 su spot nei 98 IC diagnosticati durante il programma di screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito nella Regione Emilia Romagna

TSH ($\mu\text{U/ml}$)	IC (%)	T4 ($\mu\text{g/dl}$)	IC (%)
< 50	2,3	≤ 2	28,1
50-100	5,5	2,1-4,0	41,5
101-200	35,5	4,1-8,0	21,9
> 200	56,7	> 8	8,5

Tabella 3. - Incidenze segnalate in letteratura di falsi negativi rispetto ai casi di IC diagnosticati

New England Collaborative, <i>Pediatrics</i> , 1982 [16]	8,8%
La Franchi, S.H. <i>et al.</i> , <i>Pediatrics</i> , 1985 [15]	10,4%
Grant, G.A. <i>et al.</i> , <i>Arch. Dis. Child.</i> , 1986 [17]	9,0%
Holtzman, C. <i>et al.</i> , <i>Pediatrics</i> , 1986 [18]	0,8%
Tatò, L. <i>et al.</i> , 8. Workshop Parma, 1989 [19]	1,4%
Leger, J. <i>et al.</i> , <i>Eur. J. Pediatr.</i> , 1990 [20]	3,0%

Tabella 4. - Fattori favorevoli la tempestività della conferma diagnostica secondo l'esperienza del Centro di screening e follow-up di Bologna

Rapporto fra Laboratorio e Clinica nel Centro Regionale di Riferimento
Collaborazione fra i diversi operatori sanitari
Utilizzazione di contatti telefonici
Esecuzione degli accertamenti in regime di day hospital
Messa a punto di tecniche di laboratorio "rapide"

tologico più definito di ogni caso. Questi accertamenti sono invece considerati "optionals" nel modello nord-americano e rientrano nel campo decisionale del medico curante.

Per ciò che riguarda la nostra esperienza, essa appare, per certi versi, peculiare anche rispetto ad altri centri italiani. Il nostro bacino di utenza è rappresentato dalla Regione Emilia-Romagna (29.000 nati in media all'anno); in esso è stato creato un unico centro regionale di riferimento, costituito da una componente laboratoristica che esegue i tests di screening (Laboratorio Centralizzato Policlinico S. Orsola, Bologna) ed una componente clinica che si occupa delle procedure di richiamo, conferma diagnostica e follow-up (I Clinica Pediatrica, Università di Bologna) [7]. Le due componenti situate nell'ambito dello stesso Policlinico sono in costante collaborazione fra loro.

Nel nostro, come in altri programmi di screening, esiste una procedura differenziata per i richiami. Numerosi quadri patologici "border line", infatti, possono essere controllati semplicemente con la ripetizione di un secondo spot, mentre sarebbe ingiustificata una procedura d'urgenza e il conseguente impatto psicologico per la famiglia. Nei casi in cui i valori di TSH su spot appaiano nettamente patologici, indipendentemente dai livelli di T4, il nostro intervento deve assumere invece i caratteri della emergenza pediatrica, inducendoci ad una convocazione e ad una conferma diagnostica quanto più possibile tempestiva.

La Fig. 1 mostra l'evoluzione dei tempi di intervento nel nostro Centro e ci indica come questa tempestività si acquisisca solo grazie alla esperienza ed anche agli errori commessi.

Il traguardo del mese di vita per l'inizio del trattamento sostitutivo è stato raggiunto solo dopo alcuni anni di attività ed ancor più a lungo è rimasto un eccessivo divario di tempo fra la comunicazione del caso sospetto e l'inizio della terapia. Attualmente i nostri pazienti iniziano la terapia fra la sedicesima e la diciottesima giornata di vita e sono stati praticamente azzerati i tempi morti. La Tab. 4 riporta quelli che, nella nostra esperienza sono risultati i fattori più significativi nel favorire la tempestività. Evidenziamo, in particolare, l'utilizzazione dei contatti telefonici tra laboratorio, clinica, operatori sanitari sul territorio e famiglia, l'esecuzione di tutti gli accertamenti senza necessità di ospedalizzare il piccolo paziente e la messa a punto di metodiche immunoenzimatiche per i dosaggi ormonali tiroidei il cui esito è già disponibile dopo alcune ore [23].

Riteniamo, infine, che, senza incidere sulla tempestività dell'intervento, sia oggi possibile eseguire sin dall'inizio una diagnosi etiologica quanto più possibile accurata (soprattutto grazie alla diagnostica per immagine) ed acquisire vari elementi di giudizio sulla gravità prenatale dell'ipotiroidismo congenito (anamnesi, punteggio clinico, valutazione della maturazione ossea neonatale, ecc.) [24].

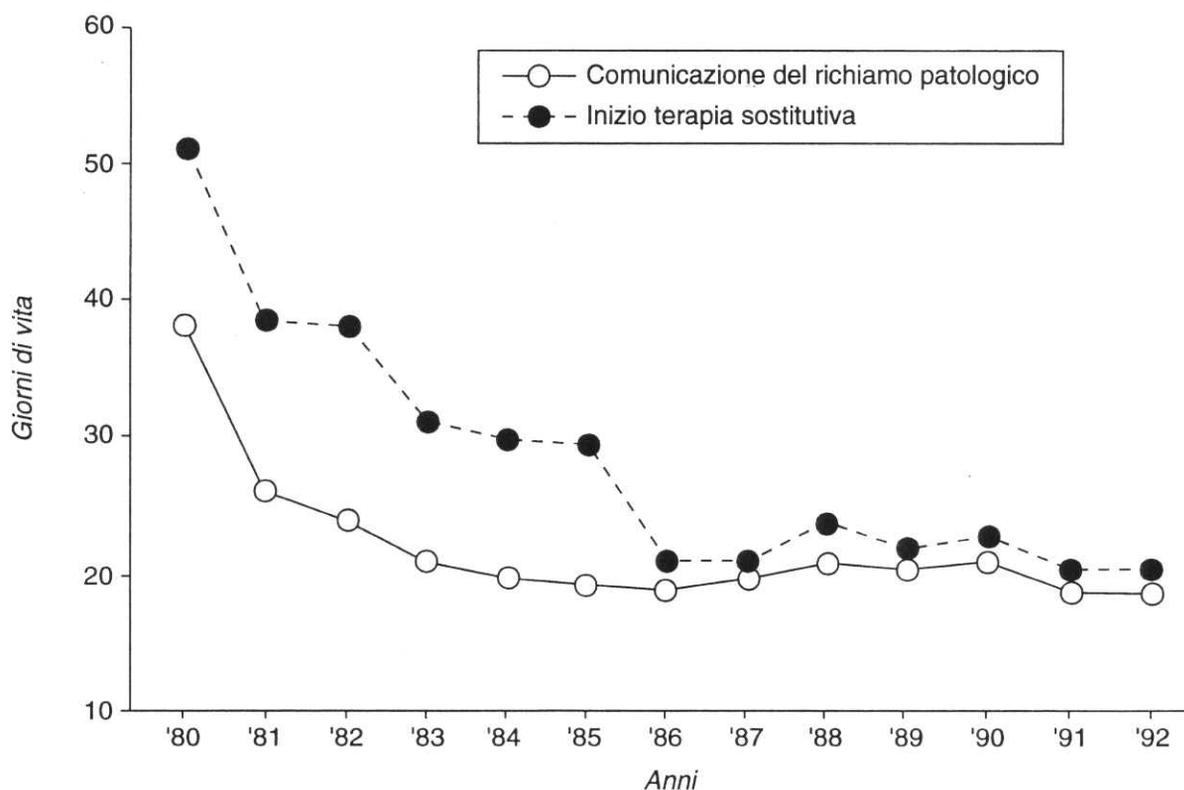


Fig. 1. - Andamento dei tempi della conferma diagnostica nell'esperienza del Centro di screening di Bologna.

Tabella 5. - Dati alla conferma diagnostica nei pazienti ipotiroidici individuati nel Centro di screening di Bologna e suddivisi per gravità di ritardo osseo neonatale valutato mediante superficie epifisaria (SE) del ginocchio sinistro

	Agenesie (%)	ft4 diagnosi (pg/ml)	T4 diagnosi (ng/ml)	TSH diagnosi (μ U/ml)	Punteggio clinico	Inizio terapia (giorni)
Gruppo I (n. 18) SE \leq 10 mm ²	61,1(c) (11/18)	2,1 \pm 1,4(b)	21,2 \pm 15,0(a)	126,9 \pm 47,5	3,3 \pm 2,0	2,6 \pm 11,4
Gruppo II (n. 40) SE > 10 mm ²	22,5 (9/40)	4,6 \pm 3,2	39,9 \pm 22,6	124,4 \pm 57,1	2,5 \pm 1,7	24,5 \pm 9,1

(a) $p < 0,005$; (b) $p < 0,025$; (c) $p < 0,01$

E' oggi noto, infatti, che l'ipotiroidismo congenito è una patologia eterogenea, in cui si osservano atireosi, ectopie, gozzi, deficit transitori, e che, anche all'interno di ciascuna forma, vi sono gradi diversi di severità. Un giudizio iniziale quanto più possibile accurato ha un certo significato prognostico e migliora indubbiamente la qualità di informazione alla famiglia.

Nella Tab. 5 sono riportati vari parametri neonatali nei nostri pazienti ipotiroidici suddivisi in base alla gravità del ritardo osseo neonatale. Come si può rilevare, questi dati permettono di evidenziare, sin dall'esordio, alcuni pazienti maggiormente a "rischio", in cui un follow-up più attento può essere utile.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 14 giugno 1994.

BIBLIOGRAFIA

1. *Neonatal thyroid screening*. 1980. G.N. Burrow & J.H. Dussault (Eds). Raven Press, New York.
2. DUSSAULT, J.H., COULOMBE, P. & LABERGE, C. 1974. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J. Pediatr.* **86**: 670-674.
3. BERNSTEIN, R.E., OP'T HOF, J. & HITZEROTH, H.W. 1988. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. *S. Afr. J.* **73**: 339-343.
4. FARRIAUX, J.P. 1987. Justification, organisation et résultats du dépistage de l'hypothyroidie. *Rev. Med. Brux.* **8**: 224-226.
5. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN THYROID ASSOCIATION. 1987. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* **80**: 745-749.
6. FARRIAUX, J.P. & DHONDT, J.L. 1988. French screening programs for congenital hypothyroidism. *Am. J. Dis. Child.* **142**: 1137-1138.
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. SOBEL, E.H. & SAENGER, P. 1989. Hypothyroidism in the newborn. *Ped. Rev.* **11**(1): 15-20.
9. ALLEN, D.B., SIEGER, J.E., LITSHEIM, T. & DUCK, S.C. 1990. Age-adjusted thyroito-pin criteria for neonatal screening for hypothyroidism. *J. Pediatr.* **117**(2): 309-312.
10. TORRESANI, T., STAEHLI, S. & ALIGSCHUSTER, E. 1993. Operation of an automed processer for delfia dried blood-spot TSH assays in a neonatal screening laboratory. In: *9. International neonatal symposium & Second meeting of the international society for neonatal screening*. Lille, 13-17 September 1993. J.P. Farriaux & J.L. Dhondt (Eds). Excerpta Medica, Amsterdam. pp. 116.
11. FERNHOFF, P.M., BROWN, A.L. & ELSAS, L.J. 1987. Congenital hypothyroidism: increased risk of neonatal morbidity results in delayed treatment. *Lancet* **i**: 490-491.
12. POMAREDE, R., CZERNICHOW, P. & FARRIAUX, J.P. 1986. Analyse des échecs du dépistage de l'hypothyroidie congénitale par dosage de la TSH sur sang capillaire. *Arch. Fr. Pediatr.* **43**: 15-18.
13. CZERNICHOW, P. 1987. Analyse critique de la méthode de dépistage de l'hypothyroidie congénitale en France. *Arch. Fr. Pediatr.* **44**: 681-686.
14. WILLI, S.M. & MOSCHANG, T. 1991. Diagnostic dilemmas. Results of screening tests for congenital hypothyroidism. *Pediatr. Clin. N. Am.* **38**(3): 555-567.
15. LA FRANCHI, S.H., HANNA, C.E., KRAINZ, P.L., SKEELS, M.R., MIYAHIRA, R.S. & SESSER, D.E. 1985. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the northwest regional screening program. *Pediatrics* **76**: 734-740.
16. Report of the New England Regional Screening Program and the New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. 1982. Pitfalls in screening for neonatal hypothyroidism. *Pediatrics* **70**: 16-20.
17. GRANT, G.A., CARSON, D.J., MECREID, M. & HUTCHINSON, J.M. 1986. Congenital hypothyroidism missed on screening. *Arch. Dis. Child.* **61**: 189-197.
18. HOLTZMAN, C., SLAZY, W.E., CORDERO, J.F. & HANNON, W.H. 1986. Descriptive epidemiology of missed cases of phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *Pediatrics* **78**: 553-558.
19. TATO, L., ANTONIAZZI, F., SPOLETTINI, E. et al. 1989. Inchiesta sui casi perduti: quanti e perché. In: *L'ipotiroidismo congenito in Italia. 8. Workshop*. Parma, 11 marzo 1989. G. Giovannelli & P. Balestrazzi (Eds). pp. 19-22.

20. LEGER, J. 1990. Screening for congenital hypothyroidism in France. Misdiagnosed cases: collaborative study of screening centres in France. *Eur. J. Pediatr.* **149**: 605-607.
21. ALLEN, D.B., HENDRICKS, S.A. & SIEGER, J. 1988. Screening programs for congenital hypothyroidism. *Am. J. Dis. Child.* **142**: 232-236.
22. LISTERNICK, R., FRISONE, L. & SILVERMAN, B.L. 1992. Delayed diagnosis of infants with abnormal neonatal screening. *JAMA* **267**(8): 1095-1099.
23. 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. Ital. Pediatr.* **15**: 534-536.
24. CASSIO, A., MISSIROLI, G., PIAZZI, S., SALARDI, S., BERNARDI, F., BALSAMO, A., SPECA, V., SPANO, C., LUCCHI, L., BUGIARDINI, G. & CACCIARI, E. 1986. Rapporto fra gravità dell'ipotiroidismo congenito e sviluppo psicomotorio in un gruppo di soggetti individuati mediante lo screening neonatale. *Riv. Ital. Pediatr.* **12**(2): 133-138.