

# NEWBORN SCREENING FOR RARE DISEASES IN THE NORTH-EAST PART OF ROMANIA: RESULTS OF THE NEWBORN SCREENING PROGRAM 2009-2012

Dana-Teodora Anton-Paduraru<sup>1</sup>, Maria-Liliana Iliescu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>3<sup>rd</sup> Clinic of Pediatrics, University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa", Iasi

<sup>2</sup>Public Health and Management Department,  
University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa", Iasi

## ABSTRACT

**Objective.** To evaluate the Newborn Screening Program for rare diseases – congenital hypothyroidism (CH) and phenylketonuria (PKU) – in the north-east part of Romania from 2009 to 2012.

**Methods.** To realize the transversal descriptive study, we studied the cohorts formed by the babies who were borne between 2009-2012 in the maternities situated in the north-east part of the country. The screening was performed for two diseases: phenylketonuria (PKU) and congenital hypothyroidism (CH). Thyroid stimulating hormone (TSH) and phenylalanine (Phe) were tested by fluorometric assay. Newborns with abnormal screening results (TSH > 9  $\mu$ IU/L, Phe > 3 mg/dl) were re-examined.

**Results.** A total of 76,308 newborns were screened. From these, were detected 9 cases with CH and 5 cases with PKU. The incidence of CH was 1: 8,478 and of PKU1: 15,261, for the whole period.

**Conclusions.** Newborn screening programme represent an important public health programme that allows early diagnosis and prevention of severe consequences for PKU and CH.

**Key words:** newborn screening, congenital hypothyroidism, phenylketonuria, Romania

## BACKGROUND

Newborn screening – an important preventive public health programme, is useful in establishing early diagnosis and timely delivery of medical interventions in newborns with rare diseases. In Romania, the tests for PKU and CH are free of charge, but, despite this, not all the babies are tested.

## OBJECTIVES

The objective of this paper is to present the results of the implementation of newborn screening (NBS) program for rare diseases in the north-east of Romania.

## METHODS

To realize the transversal descriptive study we studied the cohorts formed by the babies who were

borne between 2009-2012 in the maternities situated in the north-east part of the country, meaning six counties (Botosani, Suceava, Iasi, Vaslui, Neamt, and Bacau), included in the National Health Programme for Newborns Screening (NBS). The panel of screening disorders includes two diseases: phenylketonuria (PKU) and congenital hypothyroidism (CH). Thyroid stimulating hormone (TSH) and phenylalanine (Phe) were tested by fluorometric assay (Victor 2D). Newborns with abnormal screening results (TSH > 9  $\mu$ IU/L and Phe > 3 mg/dl) were re-assessed by measuring serum fT4 and TSH, respectively by phenylalanine in serum.

Communicating the screening positive results to parents was confidential. In the case of negative screening results, these were not communicated to the parents (only at the request), due to economic reasons (the scarcity of the screening programme budget). We adopted the „no news is a good news” policy.

Corresponding author:

Dana-Teodora Anton-Paduraru, „Gr. T. Popa”, University of Medicine and Pharmacy and University, Str. Universității 16, Iasi  
e-mail: antondana66@yahoo.com

## RESULTS

In the north-east of Romania, the implementation of NBS programme for rare diseases was started in September 2009. At the beginning of the screening programme, in 2009, in September were tested only the newborns from Iasi county, and from October (the same year) were added Neamt and Suceava counties, with a total of 15 maternities. In 2010 the NBS extended in another county (Botosani) and from 2011 in other two counties (Bacău and Vaslui) – Fig. 1. From November 2012 were included four private maternities, so, in present, the NBS is conducted in 24 maternities.

The number of newborns tested for PKU and CH increased from 4,760 in 2009 to 19,214 in 2010; 23,540 in 2011 and 28,794 in 2012. At the beginning of the screening programme, in 2009, in September were tested only the newborns from Iasi county, and from October we added Neamt and Suceava counties.

The rate of newborns tested is mentioned in Table 1.

The denominator for calculating the rate represents the number of newborns from which was excluded the neonatal deaths occurred in maternities, before testing the babies. During 2009 and 2012, the overall rate for NBS is 72.37%.

The sources for demographic data are National Institute for Statistics from Romania, and Counties' Departments of Public Health (1).

**TABLE 1.** The rate of NBS for PKU and CH in the north-east part of Romania, 2009-2012

Year	Total newborns	Newborns died after birth, before screening	Newborns tested	Rate of NBS (%)
2009*	6,691	95**	4,760	72.16
2010	24,899	81	19,214	77.41
2011	36,401	135	23,540	64.91
2012	37,881	121	28,794	76.45
Total	105,872	432	76,308	72.37

\* In 2009 the NBS started in September.

\*\*The number represents the newborns died after birth, before screening, for the whole year 2009.

The percentage of newborns that were not included in NBS is fluctuating, while the number of counties included in the programme is increasing. The overall rate for non-included is 32.63%. The reasons are different: mothers' refuse, early discharge from hospital (on demand), cultural or religious reasons or they were simply omitted.

A proportion of 0.83% newborns were recalled for testing due to human errors in the processing of specimens (in majority of cases blood drops too small).

The laboratory test' results for NeoTSH values were elevated in 30 infants. Serum ft4 and TSH assay confirmed hypothyroidism in 9 cases. The rate of positive results was 30%. Phenylalanine values were elevated in 12 cases. The chromatography confirmed PKU in 5 cases. The rate of positive results was 41.6% – table 2.



**FIGURE 1.** The extension of NBS for PKU and CH in north-east part of Romania, 2009-2012 (2009 – Suceava, Neamt, Iasi; 2010 – Botosani; 2011 – Bacău, Vaslui)

**TABLE 2.** Rate of confirmed cases for NBS in the north-east part of Romania, 2009-2012

Disease	Screening positive values	Confirmed cases	Rate of confirmed cases
CH	30	9	30.00%
PKU	12	5	41.66%

According to data obtained inside the NBS, the incidence of the diseases included in NBS in the north-east of Romania was 1: 8478 for CH, and 1: 15261 for PKU.

Samples from newborns are kept for 5 years.

The incidence of these two diseases in other European countries is mentioned in table 3 (2,3,4,5,6,7).

**TABLE 3.** Incidence of PKU and CH in other European countries

Country	CH	PKU
Slovakia	1: 2506	1: 3676
Republic of Moldavia	–	1: 7326
Russia	1: 2941	1: 7142
Bulgaria	1: 2676	1: 28000
Belarus	1: 6349	–

In order to reduce the rejection rate of the screening it is necessary to inform prospective parents on. Various authors believe that it is best for parents to receive information even during pregnancy or at the latest when the pregnant woman goes to the hospital for delivery, thus having time to read them, to think, to examine and receive an explanation (8,9). On the other hand, in 1998 WHO was in favor of mandatory screening if early diagnosis and treatment are of benefit to the child. In Romania, screening is mandatory, but the families have the option to refuse. Parents who refuse NBS sign in the observation sheet that they understand the potential risk of the disease on the child's later development.

Outside of positive effects (detection of serious diseases and treated before symptoms appear, preventing mental retardation, genetic counseling for future pregnancies) screening has a downside: parental anxiety, overprotection child, feelings of guilt, family misunderstandings). Also, false-positive reactions had a negative impact on the family: increased parental stress.

## DISCUSSIONS

Romania – situated in Eastern Europe, has a population that decreased from 21.431.298 peoples in 2010 to 19.043.767 in 2012 according to the last national census. The number of births per year varied, in the last four years being: 222,388 in 2009;

228,427 in 2010; 196,242 in 2011; 201,104 in 2012. In Iasi and Suceava counties the birth rates, in 2012, were higher than the national average value (11.2‰ and, respectively 11.5‰ compare to 11.0‰) (1)

In Romania there are four centers for NBS situated in Bucharest, Cluj-Napoca, Timisoara, and Iasi. The NBS Center from Iasi (situated in the north-east) is the last center included in the National Health Programme for NBS.

The disciplines involved in NBS are: Neonatology, Pediatrics, Laboratory Medicine, Endocrinology, Public Health and Management, Neurology and Psychology. The screening tests are free of charge for the family, the cost per test (3 euro) being provided from the budget of this National Health Program.

Comparatively with the European countries mentioned in table 3, in Romania, the incidence of CH, respectively PKU is smaller (except PKU in Bulgaria).

After the diagnostic is clearly confirmed, the babies are followed-up, and specific treatment is provided.

Till now, all the patients with these two diseases follow the treatment recommended:

- specific nutritional therapy for PKU: according to the tolerance of phenylalanine, with different food (PKU formula, aprotic products – baking mix, “low protein” biscuits and pasta, egg, rice and potatoes replacer).
- substitutive hormonal therapy (Euthyrox) for CH.

By making timely medical interventions, neuropsychological development of the patients detected with these two diseases was normal. This is supported by examinations performed regularly (clinical examination, neurological, psychological, neuropsychiatric).

The value of the phenylalanine is periodically measured, on a specific schedule, depending on babies' age:

- 0-6 months: weekly;
- 6-12 months: twice/month;
- 1-3 years: 1-2 times/ month;
- over 3 years: monthly.

The patients return in the 3<sup>rd</sup> Clinic of Pediatrics (specialized in Nutrition and Metabolic Diseases) every three months for clinical and biological control and for adapting the treatment. They will be registered in the National Unique Registry for the evidence of newborns included in NBS and diagnosed with PKU/CH, which was introduced in 2012.

The impossibility to run controlled clinical randomized trials for new-borns rises the discussion of

finding the ballance point between having too many diseases in the screening panel for new-borns (without certain benefits for the last ones) and the lack of early diagnosis (provided by screening tests) for the diseases which are treatable (10). Cost-effectiveness analysis underlines that the best strategy is that which has the optimal cost-effectiveness rate, not the cheapest one. In the particular case of NBS for CH and PKU, we must compare the specific testing with the strategy of „doing nothing”.

Even the cost per one screening test is 3 euro (for a new-born), in our case, in the northeast region screening 2009-2012, the cost for one HC diagnosis is  $76.308 \times 3$  euro/9 positive cases = 25436 euro and  $76.308 \times 3/5 = 45784,8$  euro for PKU. Despite these economic debates, the benefits for new-borns are real (early treatment and avoidance of specific complications), and the „savings” are visible on long term, taking into consideration the (tangible and intangible) costs linked to healthcare for children who did not receive (and benefit) the specific treatment in the incipient phases of the disease (CH or PKU).

## CONCLUSIONS

1. Neonatal screening is an important public health program that requires early diagnosis and providing information that could change the course

of a child's life by preventing severe consequences of congenital hypothyroidism and phenylketonuria.

2. We consider that is necessary to analyze the causes conducing to non-inclusion in NBS, in order to prevent such situations and to increase coverage. In this respect, mothers will be better informed about the importance of NBS for their babies and for their families, too.

3. It is also necessary to give more importance to the quality of screening procedures.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank to the local leaders from the maternities subordinated to the Regional Centre Iasi: Prof.dr.Maria Stamatina, dr. Meda Brădeanu, dr. Corneliu Dumitrache, dr. Luminita Apostu, dr. Laura Murariu, dr. Perla Bereznitchi, dr. Rodica Tănăsache, dr. Sorana Iftimie, dr. Cristina Imireanu, dr. Tania Arosoaie, dr. Cristina Vasian, dr. Agneta Pal, dr. Zenovica Bădărău, dr. Anca Croitor, dr. Elena Matei, dr. Mariana Sigmund, dr. Carmen Grecu, dr. Mihaela Nicolau, dr. Camelia Husac, dr. Mariana Vasiliță, dr. Marilena Tubucanu, dr. Vioreca Luchian, dr. Cornelia Cămărasu, dr. Vioreca Balcan, dr. Eliza Vainberg, dr. Melania Ursu, and to the laboratory personal from Children's Emergency Hospital "Sf. Maria" Iasi: chemist Adriana Rusu, assistant Liliana Nastasa, assistant Mihaela Bucur.

## REFERENCES

1. **Romanian National Institute of Statistics**, Archives of Monthly Counties' Statistical Bulletins, available online at <http://www.insse.ro/cms/rw/pages/arhivabuljud.ro.do>
2. **Chodunova A., Novikov P., Mitkin V.** The first results of expanded newborn screening for inherited metabolic diseases in the Russian Federation (abstract). The 8<sup>th</sup>ISNS European Neonatal Screening Regional Meeting, 4-6 November 2012, Budapest, Hungary. *ORVOSI HETILAP (Suppl)*:19.
3. **Gusina Nina, Zinovik A., Kolkova Tatyana.** The results of population neonatal screening for congenital hypothyroidism in Belarus(abstract). The 8<sup>th</sup>ISNS European Neonatal Screening Regional Meeting, 4-6 November 2012, Budapest, Hungary. *ORVOSI HETILAP (Suppl)*:25.
4. **Knapkova Maria, Dluholucky S., Zahorcova Miroslava.** Newborn screening in Slovakia – what news. (abstract). The 8<sup>th</sup>ISNS European Neonatal Screening Regional Meeting, 4-6 November 2012, Budapest, Hungary. *ORVOSI HETILAP (Suppl)*:16.
5. **Stoeva Iva, Kostova Antoaneta, Emilova Radoslava, Aroyo Ani.** The Bulgarian Neonatal Thyroid Screening Programme 1993-2011 (abstract). The 8<sup>th</sup>ISNS European Neonatal Screening Regional Meeting, 4-6 November 2012, Budapest, Hungary. *ORVOSI HETILAP (Suppl)*:24.
6. **Usurelu Natalia, Burgoci V., Boiciuc K., Halabudenco Elena, Stratila M.** Phenylketonuria in Moldova –neonatal screening about 20 years (abstract). The 8<sup>th</sup>ISNS European Neonatal Screening Regional Meeting, 4-6 November 2012, Budapest, Hungary. *ORVOSI HETILAP (Suppl)*:17.
7. **Vazharova Radoslava, Bradinova Irena, Ivanova Maria et al.** Bulgarian mass newborn screening programme for PKU and other inborn errors of metabolism – new perspectives (abstract). The 8<sup>th</sup>ISNS European Neonatal Screening Regional Meeting, 4-6 November 2012, Budapest, Hungary. *ORVOSI HETILAP (Suppl)*:34.
8. **Baily Mary Ann, Murray T.** Ethics, Evidence, and Cost in NEWBORN Screening. The Hastings Center Report 2008; 38(3):23-31.
9. **Nelson R., Botkin J., Kodish E., Levetown Marcia, Truman J., Wilfond B.** Ethical Issues With GeneticTesting in Pediatrics. *PEDIATRICS* 2001; 107 (6): 1451-1455.
10. **Wilken B.** Newborn Screening: Gaps in the Evidence. *SCIENCE* 2013; 342 (6155):197-198.

# SCREENINGUL NEONATAL PENTRU BOLI RARE ÎN REGIUNEA DE NORD-EST A ROMÂNIEI: REZULTATELE PROGRAMULUI PENTRU PERIOADA 2009-2012

Dana-Teodora Anton-Păduraru<sup>1</sup>, Maria-Liliana Iliescu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica III Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

<sup>2</sup>Disciplina Sănătate publică și Management sanitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

## REZUMAT

**Scop.** Evaluarea rezultatelor Programului național de sănătate de screening neonatal pentru boli rare în partea de nord-est a României, pentru perioada 2009-2012.

**Metodologie.** În acest studiu descriptiv transversal au fost cuprinse cohortele de nou-născuți înregistrați în perioada 2009-2012 în maternitățile din regiunea de nord-est a României. Screeningul a fost realizat pentru două boli: hipotiroidism congenital (HC) și fenilcetonurie (PKU). Determinarea hormonului stimulant tiroidian (TSH) și a fenilalaninei (Phe) a fost realizată prin metodă fluorimetrică. Nou-născuții la care s-au înregistrat rezultate pozitive la testele de screening (TSH peste 9  $\mu$ U/L, Phe peste 3 mg/dl) au fost supuși retestării.

**Rezultate.** În perioada menționată au fost incluși în screening 76.308 nou-născuți. Au fost detectate 9 cazuri cu HC și 5 cazuri cu PKU. Incidența HC a fost de 1: 8.478, iar pentru PKU de 1: 15.261, pentru întreaga perioadă studiată.

**Concluzii.** Screeningul neonatal reprezintă un program important de sănătate publică care permite diagnosticarea precoce și prevenirea consecințelor severe ale HC și PKU.

**Cuvinte cheie:** screening, nou-născuți, hipotiroidism congenital, fenilcetonurie, România

## INTRODUCERE

Screeningul neonatal – un program important de sănătate publică, cu caracter preventiv, este util pentru stabilirea precoce a diagnosticului și introducerea cât mai rapidă a tratamentului, în cazul nou-născuților cu boli rare. În România, costurile aferente testărilor pentru HC și PKU sunt suportate din bugetul Ministerului Sănătății, însă, cu toate acestea, nu toți nou-născuții sunt testați.

## OBIECTIVE

Această lucrare își propune să prezinte rezultatele implementării screeningului neonatal într-o perioadă de 3 ani, pentru boli rare, în regiunea de nord-est a României.

## METODOLOGIE

Pentru realizarea studiului descriptiv transversal au fost testați copiii născuți în perioada 2009-2012 în maternitățile din cele 6 județe incluse în Programul național de sănătate de screening neonatal pentru HC și PKU din regiunea de nord-est a României (Botoșani, Suceava, Iași, Vaslui, Neamț și Bacău). Pentru determinarea nivelului TSH-ului și al fenilalaninei s-a folosit metoda fluorimetrică (fluorimetru Victor 2D, ulterior Fluoroskan). Nou-născuții la care s-au înregistrat valori crescute ale TSH-ului și fenilalaninei (TSH peste 9  $\mu$ UI/l și Phe peste 3 mg/dl) au fost retestați prin măsurarea nivelului seric al TSH și FT4, respectiv determinarea fenilalaninei serice.

Adresa de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași  
e-mail: antondana66@yahoo.com

Comunicarea rezultatelor pozitive ale screening-ului a fost confidențială. În ceea ce privește rezultatele negative ale testului, acestea nu au fost aduse la cunoștința familiei decât la cerere din motive economice (buget redus alocat programului), fiind adoptată politica „nici o veste primită = o veste bună“.

## REZULTATE

În regiunea de nord-est a României, implementarea programului de screening neonatal pentru boli rare a început în septembrie 2009, când au fost testați doar nou-născuții din județul Iași, iar din octombrie 2009 au fost incluse și județele Neamț și Suceava (15 maternități). Din 2010, programul de screening s-a extins și în județul Botoșani, pentru ca din 2011 să participe și județele Bacău și Vaslui. Din noiembrie 2012 au fost incluse și patru maternități private, astfel încât, în prezent, în cadrul programului de screening se regăsesc 24 de maternități din regiunea de nord-est a țării (Fig. 1).

Numărul de nou-născuți testați pentru HC și PKU a crescut de la 4.760 în anul 2009 la 19.214 în 2010; în 2011 numărul acestora a fost de 23.540, pentru ca în 2012 să fie testați 28.794 de nou-născuți (Tabelul 1).

Pentru calcularea procentului, din numărul total al nou-născuților au fost excluși cei decedați în maternitate înaintea testării. Prin urmare, în perioada 2009-2012 au fost incluși în screening 72,37% din totalul de nou-născuți.

**TABELUL 1.** Distribuția numărului de nou-născuți testați pentru HC și PKU în perioada 2009-2012, în regiunea de nord-est a României

Anul	Nr. total nou-născuți	Nou-născuți decedați la naștere, înainte de screening	Nou-născuți testați	Procent incluși în screening (%)
2009*	6.691	95**	4.760	72,16
2010	24.899	81	19.214	77,41
2011	36.401	135	23.540	64,91
2012	37.881	121	28.794	76,45
Total	105.872	432	76.308	72,37

\* În 2009 screeningul neonatal a început în luna septembrie.

\*\*Numărul reprezintă nou-născuții decedați după naștere, înainte de screening, în întreg anul 2009.

Sursele pentru datele demografice au fost reprezentate de statisticile Institutului Național de Statistică din România și Direcțiilor de Sănătate Publică.

Procentul nou-născuților care nu au fost incluși în SN a fost variabil chiar dacă numărul județelor incluse în program a crescut. Global, procentul nou-născuților neincluși în screening a fost de 32,63%. Motivele neincluzerii în screening au fost variate: refuzul mamelor, externare precoce din maternitate (la cerere, în primele 2 zile de viață), motive culturale sau religioase sau au fost omiși de către personalul medical.

O proporție de 0,83% nou-născuți au fost cheamați pentru retestare din cauza erorilor umane în procesarea probelor (în majoritatea cazurilor picăturile de sânge recoltat erau prea mici).



**FIGURA 1.** Implementarea programului de screening neonatal pentru depistarea hipotiroidismului congenital și fenilcetonuriei în regiunea de nord-est a României, 2009-2012 (2009 – maro; 2010 – verde; 2011 – galben)

Valorile neoTSH au fost crescute la 30 de nou-născuți. Determinarea hormonilor tiroidieni fT4 și TSH a confirmat hipotiroidismul în 9 cazuri. Rata rezultatelor fals-pozitive a fost de 30%. Valorile fenilalaninei pe spot au fost crescute în 12 cazuri. Determinarea fenilalaninei plasmatică a confirmat PKU în 5 cazuri. Rata rezultatelor fals-pozitive a fost de 58,33% (Tabelul 2).

**TABELUL 2. Screeningul neonatal în nord-estul României 2009-2012: cazuri confirmate**

Boala	SN-valori pozitive	Cazuri confirmate	Procent
HC	30	9	30,00%
PKU	12	5	58,33%

În concordanță cu datele obținute în urma efectuării screeningului neonatal, incidența celor două afecțiuni incluse în screening în nord-estul României a fost de 1:8.478 pentru hipotiroidismul congenital și 1:15.261 pentru fenilcetonurie.

## DISCUȚII

România – situată în Europa de Est, are o populație care a scăzut de la 21.413.298 locuitori în 2010 la 19.043.767 în 2012, conform ultimului recensământ național. Numărul anual al nașterilor a variat, în ultimii 4 ani fiind: 222.388 în 2009, 228.427 în 2010, 196.242 în 2011 și 201.104 în 2012. În anul 2012, în județele Iași și Suceava numărul nașterilor a fost mai mare decât media națională (11,20%, respectiv 11,50% comparativ cu 11,00%) (1).

În România există patru centre pentru screening neonatal, situate în București, Cluj-Napoca, Timișoara și Iași. Centrul Regional Iași (situat în nord-estul țării) este ultimul centru inclus în Programul Național de Sănătate de Screening neonatal pentru fenilcetonurie și hipotiroidism congenital.

Disciplinele implicate în SN sunt: neonatologie, pediatrie, medicină de laborator, endocrinologie, sănătate publică și management sanitar, neurologie și psihologie.

Testele de screening sunt gratuite pentru nou-născuți, costul/test (3 euro) fiind suportat din bugetul alocat Programului Național de Sănătate de Screening neonatal. Probele sunt prelucrate în cadrul laboratorului central al Spitalului de Urgențe pentru copii „Sf. Maria” din Iași, iar controlul extern este efectuat în cadrul laboratorului de la Institutul de Ocrotire a Mamei și Copilului „Alfred Rusescu”, București. Probele recoltate de la nou-născuți sunt păstrate timp de 5 ani.

Comparativ cu țările europene menționate în Tabelul 3, în România incidența HC, respectiv a PKU este mai mică (excepție: PKU în Bulgaria).

**TABELUL 3. Incidența PKU și HC în alte țări europene (2-7)**

Țara	HC	PKU
Slovenia	1:2.506	1:3.676
Moldova	–	1:7.326
Rusia	1:2.941	1:7.142
Bulgaria	1:2.676	1:28.000
Belarus	1:6.349	–

Pentru reducerea ratei de refuz a screeningului este necesară o mai bună informare a viitorilor părinți. Diferiți autori consideră că cel mai bine pentru părinți este să primească informații încă din cursul sarcinii sau cel mai târziu în momentul internării gravidei pentru a naște, având astfel timpul necesar să le citească, să se gândească, să întrebe și să primească explicații (8,9). Pe de altă parte, în 1998, OMS s-a declarat în favoarea obligativității SN dacă diagnosticul și tratamentul precoce sunt în beneficiul copilului. În România, screening-ul este obligatoriu, dar părinții au opțiunea de a-l refuza. Părinții care refuză SN semnează în foaia de observație că au înțeles riscul potențial al bolii asupra dezvoltării ulterioare a copilului.

Pe lângă efectele pozitive (detectarea unei boli grave și tratabile înaintea apariției simptomelor, prevenirea retardului mental, sfat genetic pentru sarcini viitoare), screeningul a avut și unele efecte negative: anxietate parentală, supraprotecția copilului, sentimente de vinovăție, neînțelegeri în familie). De asemenea, reacțiile fals-pozitive au avut un impact negativ asupra familiei, crescând stressul parental.

După confirmarea diagnosticului, bolnavii au fost monitorizați și s-a instituit tratamentul specific. Până în prezent, toți pacienți diagnosticați cu cele două afecțiuni au urmat tratamentul recomandat:

- în fenilcetonurie: terapie nutrițională specifică conform toleranței la fenilalanină, cu diferite alimente (formulă PKU, produse apte – făină specială, biscuiți și paste „low protein”, înlocuitori de ou, orez și cartofi).
- în hipotiroidismul congenital: tratament substitutiv hormonal (Euthyrox).

Prin realizarea la timp a intervențiilor medicale, dezvoltarea neuro-psihică a bolnavilor depistați cu cele două afecțiuni a fost în limite normale. Acest fapt este susținut de examenele efectuate periodic (examen clinic, neurologic, psihologic, neuro-psihiatric).

Valorile fenilalaninei au fost monitorizate periodic, după o schemă specifică, în funcție de vârsta bolnavului:

- 0-6 luni: săptămânal;
- 6-12 luni: de 2 ori/lună;

- 1-3 ani: 1-2 ori/lună;
- peste 3 ani: lunar.

Pacienții se internează în Secția Clinică Pediatrie III (cu profil Boli de nutriție și metabolism) din 3 în 3 luni pentru control clinico-paraclinic și adaptarea tratamentului. Bolnavii diagnosticați au fost incluși în Registrul Național Unic pentru evidența nou-născuților testați în cadrul screeningului neonatal și diagnosticați cu PKU/HC, care a fost introdus în 2012.

Imposibilitatea efectuării studiilor clinice randomizate controlate la nou-născuți pune în discuție găsirea punctului de echilibru între „excesul“ de boli care sunt incluse în programele de screening pentru nou-născuți (fără beneficii reale pentru aceștia din urmă) și lipsa diagnosticului precoce (prin screening) pentru bolile care beneficiază de tratament (10). Analiza cost-eficiență subliniază faptul că cea mai bună strategie nu este cea care costă cel mai puțin, ci cea strategie al cărei raport cost-eficiență este cel mai mic. În cazul screeningului neonatal pentru HC și PKU se compară screeningul (testarea propriu-zisă) cu strategia de „a nu face nimic“.

Deși costul pentru un test de screening este de 3 euro/nou-născut, în cazul testărilor efectuate în regiunea de nord-est 2009-2012, costul pentru un caz diagnosticat este de  $76.308 \times 3/9 = 25.436$  euro

pentru HC și  $76.308 \times 3/5 = 45.784,8$  euro pentru PKU. Cu toate acestea, beneficiile sunt reale pentru nou-născuți (tratament precoce și evitarea complicațiilor specifice bolii diagnosticate), iar „economii“ sunt pe termen lung, luând în considerare costurile (tangibile și intangibile) aferente îngrijirii copiilor care nu au beneficiat de tratament în fazele incipiente ale bolii, fie că este vorba despre HC sau PKU.

## CONCLUZII

1. Screeningul neonatal este un important program de sănătate publică care presupune diagnosticul precoce și furnizarea de informații care pot schimba cursul vieții unui copil prin prevenirea consecințelor severe ale hipotiroidismului congenital și fenilcetonuriei.

2. Considerăm necesară analiza cauzelor care conduc la neinclusiunea nou-născuților în screeningul neonatal în scopul prevenirii acestor situații și creșterii numărului celor testați. În acest sens, este necesară o mai bună informare a mamelor despre importanța screeningului pentru copiii lor și pentru întreaga familie.

3. De asemenea, este necesar să se acorde o mai mare atenție recoltării unor probe de calitate care să nu mai necesite repetare.