

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

Dana-Teodora Anton-Păduraru¹, Maria-Liliana Iliescu²

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

²Disciplina 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 μ 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 μ 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 neinclusi 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 chemați 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 clinic-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.