

# PREMATURITATEA ȘI DEPISTAREA NEO-NATALĂ A BOLILOR METABOLICE ȘI ENDOCRINE

*Prematurity and neo – natal traceability of metabolical  
and endocrine diseases*

**Dr. Mircea Gelu Buta, Dr. Liliana Buta**  
*Spitalul Județean de Urgență, Bistrița-Năsăud*

## REZUMAT

Depistarea neo-natală a bolilor metabolice și endocrine permite îngrijirea precoce a patologiilor grave încă dintr-un stadiu asimptomatic. Dacă strategiile utilizate până acum sunt verificate la nou-născutul la termen, prematuritatea reprezintă încă o sursă de date contradictorii.

Scopul acestei lucrări este de a evalua impactul prematurității asupra eficacității programului de depistare a unor boli metabolice, dar și de a răspunde la două întrebări puse de practică. În primul rând, dacă există o legătură între sensibilitatea testelor și gradul prematurității, iar în al doilea rând, dacă testele de depistare trebuie efectuate la o vârstă ulterioară?

**Cuvinte cheie:** prematuritate, boli metabolice, depistare neo-natală.

## ABSTRACT

Neo-natal traceability of the metabolically and endocrine diseases allows the precocious care of the severe pathologies as early as the asymptomatic stage. If the strategies used until now are proven on the new born, born on due time, the prematurity still represents a source of contradictorily data.

The purpose of this thesis is to evaluate the impact of the prematurity upon the efficacy of the program for tracing of several metabolically diseases, but also to respond to two questions put by the praxis. First of all, if there is a connection between the sensitivity of the tests and the degree of prematurity, and secondly if the tracing tests need to be performed on an ulterior age?

**Key words:** prematurity, metabolically diseases, neo-natal traceability.

În practica pediatrică, depistarea neo-natală a bolilor metabolice a fost introdusă în urmă cu 30 de ani, grație demonstrației că fenilcetonuria tratabilă putea fi depistată încă de la naștere printr-un simplu test de sânge pus în practică de Robert Guthrie și A. Susi. Ulterior, programul de depistare s-a extins la hipotiroidia congenitală, iar apoi la hiperplazia congenitală de suprarenală, drepanocitoză și recent la mucoviscidoză. Acest program nu și-a atins încă limitele, iar medicii speră că și alte patologii pot fi susceptibile să fie recunoscute încă de la naștere.

În majoritatea cazurilor, principiul depistării neo-natale se bazează pe realizarea unei prelevări unice dintr-un produs biologic, în a treia zi de viață și pe măsurarea analitică a acestuia. Ținta depistării se bazează pe principiul de a descoperi toți bolnavii, fără date fals negative și fals pozitive. Cu alte cuvinte, este vorba de folosirea unor teste cu o bună specificitate și sensibilitate.

Dacă aceste concepte sunt ușor aplicabile la nou-născutul la termen, un nou-născut prematur are toate motivele de a genera interpretarea testelor

de depistare. Dismaturitatea, situațiile critice și intervențiile medicale sunt susceptibile de a genera atât rezultate fals negative, cât și fals pozitive. Din această cauză, specialiștii se străduiesc să răspundă la câteva întrebări. În primul rând, dacă valorile prag ale testelor trebuie adaptate după importanța prematurității și dacă acestea vor trebui repetate la vârsta la care sistemele metabolice și endocrine pot fi considerate mature.

Înainte de a răspunde la aceste întrebări este nevoie de o evaluare calitativă și cantitativă a impactului prematurității asupra interpretării unui test de depistare, precum și de o confruntare a rezultatelor cu datele din literatură.

## 1. PROGRAMUL EUROPEAN DE DEPISTARE A UNOR BOLI METABOLICE ȘI ENDOCRINE

În majoritatea țărilor europene, prin programele de depistare a bolilor metabolice și endocrine se înțelege depistarea fenilcetonuriei (PCU) prin măsurarea fenilalaninei (Phe), a hipotiroidiei congenitale (HC) prin măsurarea TSH-ului, a hiperplaziei congenitale de suprarenale (HCS), prin măsurarea 17-hidroxi-progesteron (17OHP), a mucoviscidozei prin măsurarea trypsinei-imunoreactive (TIR) și a drepanocitozei prin identificarea hemoglobinei S prin electroforeză. La aceasta se adaugă câțiva indici antropometrici ai nou-născutului: vârsta gestației, greutatea la naștere și noțiunea de transfuzie sanguină.

Astăzi există un consens în ce privește definiția prematurității și anume vârsta gestațională inferioară la 37 de săptămâni, cu greutatea mai mică de 2.500 g și talia sub 47 cm. Prematurul are greutatea corespunzătoare vârstei gestaționale.

În funcție de greutatea de la naștere, prematurii se clasifică în: Gradul I: 2.499-2.000 g; Gradul II: 1.999-1.500 g; Gradul III: 1.499-1.000 g; Gradul IV: sub 1.000 g.

Un studiu efectuat pe 141.216 de nou-născuți (Munck A., Roussey M.), care au fost testați înainte de a 6-a zi de naștere, demonstrează că 8,9% dintre ei erau prematuri și 0,12% au beneficiat de o transfuzie sanguină.

Pentru parametrii cuantificați (Phe, TSH, 17OHP, TIR) distribuția valorilor observate la nou-născuții testați arată o diminuare a acestora în raport cu vârstă gestațională. Pentru TSH, parametrul pentru care un risc teoretic de subevaluare este important la prematuri, procentajul testelor „fals pozitive” este de 9,2%, iar pentru teste „fals negative” este de 9,3%.

## 2. RISCURILE TEORETICE ALE UNEI INTERPRETĂRI GREȘITE A TESTELOR DE DEPISTARE

### Hiperfenilalaninemiile (PCU și variantele sale)

Din totalul testelor de depistare, rata de pozitivitate a hiperfenilalaninemiilor este cel mai slab reprezentată. Testele „fals pozitive” apar la nou-născuții alimentați pe cale intravenoasă. De asemenea riscul de rezultat „fals negativ” există, dar el nu este legat de o imaturitate a sistemului hydroxylant al fenilalanină în tirozină (deja matură în 26 săptămâni), ci de sincronizarea prelevării, care, efectuată prea repede, poate genera dificultăți de interpretare, deoarece concentrația sanguină a acidului aminat (normală în sângele din cordon) crește progresiv cu vârsta pacientului. Această creștere este dată de catabolismul endogen și nu este legată de aportul proteic al dietei. Singurul pacient cunoscut, născut cu o greutate la naștere mai mică de 1.500 g, avea o fenilalaninemie de 806  $\mu\text{mol/l}$  (pentru un prag de 182  $\mu\text{mol/l}$ , la 4 zile de viață).

### Hipotiroidia congenitală

Astăzi, particularitățile metabolismului tiroidian la prematuri sunt binecunoscute. Riscul de rezultat „fals negativ” este de temut din cauza posibilității unei imaturități a axului hipotalamo-hipofizar, responsabil de un retard, cu creșterea TSH-ului în caz de hipotiroidie congenitală periferică. Pentru acuratețea diagnosticului a fost propusă dozarea tiroxinei, mai ales de FT4. Totuși, hipertiroxinemia prematurului este frecventă, iar caracterul său tranzitoriu puternic dezbătut. În 6 rezultate „fals negative”, diagnosticele reținute erau Ectopie (greutate la naștere 660 g, TSH=14mUI/l) și 3 tulburări de hormonogeneză confirmate.

Riscul de rezultate „fals pozitive” este explicabil, fie printr-o expunere la iod (antiseptice, substanțe de contrast), fie prin transfer maternal de anticorpi. Observarea contradictorie a valorilor TSH-ului, arată dificultatea alegerii unei valori prag „eficace”.

### Hiperplazia congenitală de suprarenale

Observarea concentrației de 17OHP mult mai ridicată la prematuri decât la nou-născuții la termen este o constatare făcută în toate programele de depistare a HCS. Motivele invocate sunt următoarele:

- 1) o imaturitate a glandei suprarenale;
- 2) interferența în dozare a steroizi sulfurați sau glucurono-conjugat, aflați în concentrație mare la prematuri;

3) răspunsul suprarenalian la stres cauzat de patologiile prematurului și intervențiile terapeutice agresive.

Au fost propuse mai multe soluții pentru a contura dificultatea de diagnostic. În primul rând este vorba de adoptarea unor praguri de valori corelate cu vârsta gestațională, utilizarea unor extracte organice de steroizi și stabilirea unui profil steroidian prin spectrometrie de masă sau genotipajul genei CYP<sub>21</sub>.

Totuși, adaptarea de praguri la vârsta gestațională prezintă un risc de false valori negative. De aceea, observarea prematurilor cu o valoare 17OHP foarte aproape de pragul normal, rămâne încă în studiu. Tratamentul pre- și neo-natal cu steroizi reprezintă de asemenea o cauză de rezultate fals negative. Aceasta reprezintă unul din motivele care a determinat European Society for Pediatric Endocrinology să recomande realizarea sistematică a unei a doua prelevări la 14 zile de viață la toți copiii născuți prematur, cu risc de depistare a unor forme atipice de HCS, ce nu răspund la criteriile dintr-o depistare sistematică.

### Tripsina imunoreactivă

Alegerea valorii prag de TIR provine dintr-un proces diferit de teste de depistare, fiind vorba de a selecționa a priori a 0,5% din populația de nou-născuți, pentru realizarea unei analize de biologie moleculară, în vederea depistării unei mutații din cele 30 care sunt mai frecvente. Riscul de rezultate fals negative este nu numai evident, dar este „*inevitabil*“ deoarece de la început el este de 5%. Totuși, procentajul de rezultate fals pozitive trebuie menținut la un minim, deoarece prognosticul bolii, fiind cunoscut marelui public, s-ar evita impactul negativ al anunțării unui rezultat pozitiv de TIR, care nu s-ar confirma ulterior.

### Drepanocitoza

Depistarea drepanocitozei se bazează pe punerea în evidență a hemoglobinei S, prin interpretarea calitativă a unei electroforeze din hemoglobină. Dacă noțiunea de prag nu este deci aplicabilă, prematuritatea nu reprezintă totuși un factor care ar exclude erorile de interpretare:

Momentul apariției hemoglobinei adulte (HbF $\alpha_2\gamma_2$  în HbA $\alpha_2\beta_2$ ) la fetus se face după a 18-a săptămână de gestație, din care cauză o prelevare precoce împiedică identificarea hemoglobinei anormale (24% dintre nou-născuți cu greutate mai mică de 1.500 g - Bardakjan J.).

O transfuzie de sânge realizată înainte de prelevarea testelor împiedică citirea electroforezei,

aportul extern de hemoglobină adultă normală mascând prezența eventualei hemoglobine S. În acest caz, o prelevare de control este indicată la 3 luni după transfuzie.

## 3. VÂRSTA LA CARE SE VOR PRELEVA PROBELE BIOLOGICE LA PREMaturi

Practicile sunt foarte diferite de la un program de depistare la altul. Riscul principal constă în faptul ca prelevarea să nu se realizeze, pentru că atenția îngrijitorilor este deturnată de alte priorități (suferințe neonatale), fie preferă ca n.n. să aibă o „*vârstă matură*“.

Necesitatea unei a doua prelevări la vârsta de 15 zile, la o lună, sau la ieșirea din spital, chiar repetarea în dinamică subscrise atât principiului de precauție, cât și unei realități științifice. Totuși, riscurile teoretice enumerate anterior sunt suficient de precise pentru a modula o atitudine hotărâtoare.

Cazurile de nou-născut transfuzat, înainte ca prelevarea să fie realizată sau posibilă, au influențat anumite programe să recomande, în afară de depistarea drepanocitozei, o prelevare de control între 3 și 8 zile după naștere. Astăzi, impactul diluției, printr-o transfuzie, asupra testelor de depistare pare să fie mai puțin important datorită schimbărilor practicilor transfuzionale (dispariția exsanguino-transfuziei, transfuzia de masă eritrocitară, limitarea volumelor transfuzate).

## 4. CONDUITA DE DIAGNOSTICARE PROPUȘĂ LA PREMaturi

Medicii au convenit practicarea prelevării probelor biologice la 72 de ore de la naștere pentru orice nou-născut la termen, și renunțarea la argumentul „de așteptare“ ca nou-născutul să atingă vârsta gestațională, risc important, ce nu va fi niciodată depistat.

Riscul de rezultate „*fals negative*“ în cazul prematurului, nu este cu mult mai important decât pentru un nou-născut la termen, iar intervențiile medicale pot limita acuitatea testelor. În felul acesta, Societatea Europeană de Endocrinologie Pediatrică, recomandă practicarea sistematică a celei de-a doua prelevări la vârsta de 14 zile. Totuși, trebuie luate în considerație reflexele bune ale practicienilor (ex.: ionograma pentru suspiciune de HCS), în caz că nou-născutul prematur este cu risc. În această situație nu există nici un conflict de interese.

**BIBLIOGRAFIE**

1. **Dhondt JL** – Prematurité et dépistage néonatal, *Arch. Pediatr.*, 15 s1, 2008, pg. 7-11
2. **Guthrie R, Susi A** – A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338.
3. **Farriaux JP, Vidailhet M, Briard ML, et al** – Neonatal screening for cystic fibrosis: France rises to the challenge. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:729-44.
4. **McElduff A, McElduff P, Wiley V, et al** – Neonatal thyrotropin as measured in a congenital hypothyroidism screening program: influence of the mode of delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6361-3.
5. **Minutti CZ, Lacey JM, Magera MJ, et al** – Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3687-93.
6. **Honour JW, Torresani T** – Evaluation of Neonatal Screening for congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 2001;55:206-11.
7. **Munck A, Dhondt JL, Sahler C, Roussey M** – Implementation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program: organization, optimization and outcomes over two million tests, (soumis a publication)
8. **Gray JE, Sorrentino JE, Matheson GA, et al** – Failure to screen newborns for inborn disorders: a potential consequence of changes in newborn care. *Early Hum Dev* 1997;48:279-85.