

NOVOROĐENAČKI SKRINING

VLADIMIR SARNAVKA*

Novorođenački skrining je postupak u okviru preventivne medicine kojemu je svrha sustavno otkrivanje bolesne novorođenčadi kod koje će pravodobna dijagnoza i liječenje dovesti do značajnog smanjenja smrtnosti, morbiditeta i invalidnosti. Etička načela i kriteriji za uvrštenje neke bolesti u program sustavnog pretraživanja nisu se mnogo mijenjali od početaka organiziranja takvih programa. Skrining na fenilketonuriju i konatalnu hipotireozu su općenito svugdje prihvaćeni. U radu se opisuje sadašnje stanje novorođenačkog skrininga u Hrvatskoj i u svijetu.

Deskriptori: NOVOROĐENAČKI SKRINING, FENILKETONURIJA, HIPOTIREOZA

Novorođenački skrining ili probir je sustavno pretraživanje cjelokupne populacije novorođenčadi određene regije ili cijele države na one bolesti koje su dostupne liječenju, a koje se klinički ne mogu dovoljno rano prepoznati. Programi novorođenačkog skrininga su primjer sekundarne prevencije, što znači rano otkrivanje bolesti u njezinoj pretkliničkoj fazi ili u vrlo ranoj fazi njezina razvoja. Pojava programa novorođenačkog skrininga šezdesetih godina predstavljala je pravu malu revoluciju u preventivnoj medicini. Danas su takvi programi širom svijeta općenito prihvaćeni. Da bi se neka bolest uvrstila u program sistemskog traganja, a da zato postoji i javno zdravstveno opravdanje potrebni su i neki uvjeti.

To su razumno visoka incidencija, dostupnost liječenju, nemogućnost rane kliničke dijagnoze, prikladan laboratorijski test, povoljan odnos troškova programa prema ekonomskoj koristi od ranog otkrivanja i liječenja kao i prikladni organizacijski uvjeti u nekoj sredini (1). Posljednjih je godina u bogatijim zemljama svijeta probir na

metaboličke bolesti znatno unaprijeđen primjenom novih laboratorijskih testova. Tomu je pridonijela nova laboratorijska tehnika tandemske spektrometrije masa kojom se u kapi krvi mogu identificirati metaboliti specifični za blizu 30-ak nasljednih metaboličkih bolesti. Radi se uglavnom o poremećajima razgradnje aminokiselina, masti, ugljikohidrata i nekim endokrinopatijama. Kako su ove tehnike i metode skupe i tehnički vrlo zahtjevne, treba pričekati da se dade definitivna procjena njihove primjene u praksi.

Uz standardno prihvaćene probire na fenilketonuriju i hipotireozu, neke zemlje su uvele probire za galaktozemiju, cističnu fibrozu, kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju, hemoglobinopatije, Duchennovu mišićnu distrofiju i brojne druge (1-3). Bolesti koje nisu etiološki vezane za metaboličke i genetske uzroke, a javljaju se tijekom ranog djetinjstva, prognostički ovisne o što ranijem prepoznavanju kako bi se što ranije provela prevencija i rano liječenje, mogu se otkriti drugim metodama probira. U tu grupu bolesti spadaju neke infektivne bolesti kao kongenitalna toksoplazmoza, infekcija HIV-om, neke kancerogene bolesti, prvenstveno neuroblastom, oštećenja sluha, kongenitalna displazija kuka, razvojne anomalije bubrega i brojne druge.

NOVOROĐENAČKI PROBIR U SVIJETU

Danas je u svijetu, osobito u bogatijim zemljama na zapadu, organiziran novorođenački probir na gotovo dvadeset bolesti, a da se pri tome nije postupalo prema kriterijima opravdanosti organiziranog masovnog pretraživanja koji su ranije navedeni. U nekim je zemljama tako uveden probir na sljedeće bolesti: deficit biotinidaze (uspješna terapija, mala incidencija), leucinozu (izuzetno rijetka, rezultati se dobiju prekasno), homocistinuriju (rijetka), tirozinemiju (rijetka ali danas terapija moguća), hemoglobinopatije (probir je opravdan u mediteranskim zemljama i crnačkoj populaciji) i druge bolesti. Neke češće smo izdvojili u tekstu.

Cistična fibroza

Probir na cističnu fibrozu općenito je prihvaćen u Australiji, u nekim državama SAD-a, dijelovima Velike Britanije, Francuske, Italiji i Japanu. U tijeku su velike studije. Učestalost bolesti je u sjevernoj Europi 1:2000 poroda. Metoda probira je određivanje koncentracije imunoreaktivnog tripsina (IRT) metodom imunoflorescencije (Delfia) iz suhe kapi krvi na filter papiru. Neki laboratoriji rade i DNA analizu (osim najčešće delta F508 određuje se 10-20 drugih mutacija).

*Klinika za pedijatriju
Klinički Bolnički Centar Rebro

Adresa za dopisivanje:
Prim. dr. Vladimir Sarnavka
KBC Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Korist probira je uglavnom sprječavanje pothranjenosti oboljele djece u dojenačkoj dobi i za genetsko savjetovanje (1-3).

Galaktozemija

Probir na galaktozemiju uveden je gotovo svugdje u svijetu, u većini zemalja Europe, SAD-u, Japanu i Australiji. Radi se mikrobiološki E. coli test ili E. coli u kombinaciji s bakteriofagom, tzv. Paigenov test, testovi za procjenu aktivnosti enzima galaktoza 1-fosfat uridil transferaze, (GALT) - tzv. fluorescentni spot-skrining ili Beutlerov test. Ovi se testovi često kombiniraju s DNA analizom mutacije. Rabi se i enzimatsko-kalorimetrijski (Qantase) test kojim se mjeri galaktoza i galaktoza 1-fosfat. Kod svih testova ima puno lažno pozitivnih rezultata. Bolest je rijetka, incidencija galaktozemije je 1:80000, a može se i treba klinički prepoznati ako se na nju misli (1-3).

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH)

Probir na kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju uveden je u SAD (samo neke savezne države), Švedskoj, Njemačkoj, Škotskoj, Italiji, Francuskoj, Japanu i Novom Zelandu. Bolest je česta, prosječna incidencija iznosi 1:12000, a kod dječaka i neviriliziranih djevojčica se teško klinički prepoznaje. Određuje se 17-hidroksiprogesteron (17-OHP), iz suhe kapi krvi na filter papiru radioimunološkom (RIA) ili imunofluorometrijskom metodom (Delphia). Bolest zadovoljava i najstrože kriterije za uvrštenje u program novorođenačkog probira (1, 3).

Neuroblastom

Neuroblastom je najčešći solidni tumor u djece, uzrokom je brojnih smrtnih ishoda u toj populaciji, pa se pretpostavljalo da će rano prepoznavanje znatno doprinijeti smanjenju mortaliteta. Marker za neuroblastom je povećano izlučivanje vanilmandelične kiseline urinom, mjerenoj u suhoj kapi urina na filter papiru. U zemljama u kojima se provodi taj probir, urin se standardno skuplja u dobi od 6 mjeseci, a prva zemlja koja je započela sa probirom je

Japan, od 1985. godine. No, postoje nesuglasja o vrijednosti testa zbog dosta lažno pozitivnih rezultata i osobitosti tumora da spontano regredira u dojenačkoj i ranoj dječjoj životnoj dobi. Recentne europske studije su pokazale, da se broj lažnih dijagnoza znatno smanjuje kada se probir ponovi u dobi od 10-14 mjeseci, no učinak probira na sniženje mortaliteta nije dokazan. Vrlo složeni tehnički problemi vezani za uzimanje uzoraka urina uz zahtjevu laboratorijsku proceduru, te sam očekivani ishod probira nije doveo do uvrštavanja ovog probira u redoviti program (4, 5).

Probir sluha

Oštećenje sluha je jedno od najčešćih, velikih oštećenja novorođenčeta manifestiranih već pri porodu a koje neprepoznato u pravilu dovodi do poteškoća u govoru, jeziku i kognitivnom razvoju djeteta. Stoga je i probir sluha u novorođenačkoj populaciji sasvim opravdan. Razmatrajući pitanje skrininga sluha u novorođenčadi treba uzeti u obzir da se na 1000 novorođenčadi u općoj populaciji rađa najmanje jedno do troje s prirođenim oštećenjem sluha, a da na 100 ugrožene novorođenčadi koja su bila na intenzivnoj skrbi u prosjeku ima 2 do 4 djeteta sa teško oštećenim sluhom. Klinička sumnja na oštećenje sluha bez organiziranog skrininga postavlja se u najboljem slučaju tek u dobi oko 8 mjeseci, dok je prosječna dob kad se definitivno potvrdi dijagnoza i započne liječenje naglušnosti oko 18 mjeseci, što je definitivno prekasno za postizanje optimalnih rezultata liječenja.

Rano otkrivanje nagluhe djece omogućuje pravodoban (sa 3 do 4 mjeseca života) početak liječenja i ranu primjenu odgovarajućih pomagala što značajno unapređuje komunikativne sposobnosti i razvoj govora u te djece u usporedbi s kasnim (druga godina života) početkom liječenja (6-8). Jedinstveno pretraživanje sve novorođenčadi na oštećenje sluha smanjilo bi mogućnost neprepoznatih slučajeva, jer pretraživanjem isključivo visoko rizične novorođenčadi otkrilo bi se svega 50% svih kongenitalnih oštećenja. Danas postoje dva laboratorijska testa koja su jednako

prihvatljiva za skrining sluha u novorođenčadi. Prvi se osniva na bilježenju akcijskih potencijala moždanog debla koji se izazivaju zvučnim podražajima. Drugim se testom registrira zvuk koji nastaje u pužnici kao odgovor na zvučni podražaj (otoakustički odgovor pužnice). I jedan i drugi test u načelu zadovoljavaju uvjetima za primjenu kao probirnoga testa. Drugi test je malo jeftiniji i jednostavniji u primjeni pa je šire prihvaćen. Od 2002. g. i u Hrvatskoj je uveden probir na oštećenje sluha.

Kongenitalna toksoplazmoza

Učestalost kongenitalne toksoplazmoze varira od 1:10000 pa čak do 1:1000, a glavna pretpostavka probira je otkriti asimptomatsku novorođenčad. Klinički simptomi mogu varirati od vrlo blagih koji se očituju prematuritetom, intrauterinim zastojem rasta, ožiljcima na mrežnici, produženom novorođenačkom žuticom, trombocitopenijom, likvoroskom pleocitozom, do onih s klasičnim trijasom-korioretinitisom, hidrocefalusom i kalcifikatima u središnjem živčanom sustavu. Liječenjem se mogu spriječiti kasne posljedice, od kojih su najčešće korioretinitis sa sljepoćom, teške neurološke sekvele i oštećenje sluha. Rana primjena antiparazitnih lijekova sulfadiazina, pirimetamina i folne kiseline može spriječiti širenje infekcije i smanjiti kliničke posljedice.

Marker za toksoplazmozu su specifična IgM antitijela, koja se dokazuju klasičnom metodom iz filter papira. Senzitivnost metode je oko 75%. Veću brigu treba posvetiti edukaciji trudnih žena i žena u generativnoj dobi o režimu prehrane, izbjegavanju nedovoljno kuhanog i termički obrađenog mesa i povrća, kao i higijenskim navikama i izlaganju prljavštini kućnih životinja, osobito mačaka. Serološko testiranje trudnica bez drugih pouzdanih dokaza infekcije Toxoplasmom gondii nije dovoljno da bi se započela terapija toksičnim lijekovima, stoga se edukacija trudnica smatra i nadalje glavnim oblikom prevencije infekcije (1, 9).

HIV

Visok postotak oboljele djece od AIDS čije su majke HIV pozitivne nalaže vrlo rano prepoznavanje inficirane novorođenčadi kako bi se što ranije moglo započeti s antivirusnim liječenjem. Marker za HIV je specifično IgG antitijelo iz novorođenčeve krvi. HIV zadovoljava sve kriterije za uvrštavanje u novorođenački probir; skrining test na HIV je jednostavan s niskim postotkom lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata, potvrđen je, ishod i prognoza bolesti ovisne su o rano postavljenoj dijagnozi, a pravodobno započeto liječenje smanjuje troškove kasnijih komplikacija. Unatoč tomu, test na HIV nije ušao u razvijenim zemljama u rutinske obvezatne probire (10, 11).

Retinopatija nedonoščadi (ROP)

Retinopatija nedonoščadi i dalje je važan uzrok sljepoće u djece koja se može preventirati. To je bolest poremećene vaskularizacije mrežnice a ranije se nazivala retrolentalna fibroplazija i pripisivala se nepoželjnom djelovanju kisika. Što je dijete nezrelije veća je mogućnost nastanka bolesti, javlja se u oko 82% djece gestacijske dobi (GD) manje od 28 tjedana, te 47% one GD od 28 do 32 tj. Djeca vrlo niske porođajne težine i ona sa manje od 28 tjedana GD, te ona koja su tijekom boravka bila respiratorno ugrožena, te su zahtijevala terapiju kisikom duže od 6 tjedana trebala bi biti podvrgnuta indirektnoj oftalmoskopiji radi detekcije ROP-a. Pregled očne pozadine trebao bi učiniti vrlo iskusan oftalmolog. Uvriježeno je da se prvi pregled učini 6 tjedana nakon rođenja, no kako se promjene na očnoj pozadini mogu prepoznati već od 33. do 41. tjedna, i tada su te promjene intenzivne i dostupne su nekim načinima liječenja, preporuka je što ranije učiniti pregled, ako je moguće već u 32. tjednu postkonceptijske dobi (12-14).

Skrining novorođenčadi na razvojnu displaziju kuka

Razvojna displazija kuka najčešća je anomalija lokomotornog sustava, procjenjuje se da je u Europi incidencija displazije 2 do 4% sve novorođenčadi, a

prevalencija luksacije oko 2 na 1000 djece poslije novorođenačke dobi. UZV pregled kukova donio je veliki napredak u ranoj dijagnozi, jer se mogu uočiti promjene položaja glave bedrene kosti prema acetabulumu već od prvih dana života, kad klinička dijagnoza još nije sigurna, a rendgenska još nije moguća. Indikacija za UZV pregled kukova, koji treba obaviti posebno izvježban stručnjak, je labav kuk, kao i svaki abnormalni fizikalni nalaz na kukovima u prvim danima ili tjednima života.

U nekim je bogatim sredinama organizirano sustavno UZV pregledavanje kukova u cjelokupnoj populaciji novorođenčadi i dojenčadi. Osim što je ultrazvučni skrining skup i organizacijski vrlo zahtjevan, čini se da ipak nije bitno smanjio postotak zakašnjelih dijagnoza luksacije kuka, a povećao je, kako neki tvrde, i broj djece koja se nepotrebno liječe remenčićima ili drugim pomagalima. Čini se da će biti teško procijeniti omjer dobrobiti (rana dijagnoza, rano liječenje, manje operativnih zahvata) i mogućih šteta (nepotrebne pretrage, veliki troškovi, nepotrebna ortopedska terapija) i dokazati njegovu učinkovitost. Ipak, preporučljivo bi bilo da se UZV pregled kukova svakako napravi djeci rođenoj iz višeplođnih trudnoća, kod stava zatkom, te onoj rođenoj iz trudnoće opterećene obiteljskom anamnezom (15-18).

Povijest skrininga vezana je uz fenilketonuriju. Nakon Føllingova otkrića bolesti te otkrića Bickela o mogućnosti liječenja ograničenjem unosa fenilalanina, Guthrie je 1962. godine otkrio i prikladan test za masovni novorođenački skrining koji se od tada primjenjuje gotovo u čitavom svijetu. Sedamdesetih godina postupno se uvuđa i skrining na konatalnu hipotireozu primjenjujući već stečena iskustva s fenilketonurijom. Novorođenački skrining na ove dvije bolesti općenito je prihvaćen i primjenjuje se u većini razvijenijih zemalja svijeta. Postupno se u razvijenim zemljama uvodi i skrining na druge nasljedne metaboličke bolesti pri čemu se često odstupa od ranije navedenih postulata o opravdanosti skrininga.

Princip organizacije skrininga najčešće je slijedeći: u prvih nekoliko dana života u rodilištu se novorođenčetu

vadi krv iz pete na standardizirani filtrirni papir (s točno određenim brojem i veličinom pora na jedinicu površine) i poštom šalje u središnji laboratorij za skrining. Broj uzoraka koje bi jedan takav laboratorij godišnje trebao obraditi je barem 40000 do 60000. U slučaju pozitivnog rezultata na neku bolest obavijest se šalje rodilištu koje zatim obavještava roditelje da se odmah s djetetom jave u nadležnu suspecijalističku ustanovu. Nakon potvrde dijagnoze (obično drugim, dodatnim testovima) uvodi se prikladna terapija, a dijete se redovito dalje prati.

FENILKETONURIJA

Fenilketonurija je autosomno recesivni poremećaj hidroksilacije fenilalanina u tirozin koji neliječen dovodi do nagomilavanja fenilalanina i njegovih metabolita u tjelesnim tekućinama s posljedičnom teškom mentalnom retardacijom, epilepsijom i drugim neurološkim poremećajima. Oko 95% bolesnika ima kvocijent inteligencije manji od 50. Bolesnici su nerijetko hiperaktivni i često imaju ekcematozne promjene na koži. Mogućnost kliničke dijagnoze prije navršanih 6 mjeseci kada psihomotorna retardacija postupno postaje vidljiva je vrlo mala. Uz pravovremenu dijagnozu (u pravilu u okviru programa skrininga) i pravilno liječenje prognoza je odlična, tj. djeca se normalno somatski i psihomotorno razvijaju. Liječenje se osniva na trajnoj strogoj dijeti s ograničenim unosom fenilalanina. Maligne varijante zahtijevaju dodatnu terapiju tetrahidrobiopterinom, L-dopom, 5-hidroksitriptofanom i folnom kiselinom.

Incidencija bolesti znatno varira. Prosječna je oko 1:11000, a seže od oko 1:3500 do 1:5000 u Turskoj i Irskoj, do oko 1:60000 u Japanu i Kini. U Hrvatskoj je incidencija svih hiperfenilalaninemija oko 1:8200. Najviša je u Hrv. Zagorju, a najniža u Dalmaciji. Gen koji kodira enzim fenilalanin hidroksilazu (PAH) nalazi se na dugom kraku 12. kromosoma: 12q22 - q24. Do danas je poznato preko 500 mutacija PAH gena. Većina bolesnika su dvostruki heterozigoti (genetski složenci). Postoji dosta dobra korelacija između fenotipa i genotipa. U bolesnika

s nekласičnim oblicima bolesti nalaze se niže koncentracije fenilalanina. Postoje i tzv. maligne hiperfenilalaninemije zbog poremećaja u sintezi kofaktora za PAH - tetrahidrobiopterina. U zahvaćenim obiteljima moguća je prenatalna dijagnoza analizom DNA. Djeca majki s fenilketonurijom mogu imati mikrocefaliju, mentalnu retardaciju i srčane greške ako se majke ne liječe tijekom trudnoće.

Testovi za skrining na fenilketonuriju

U upotrebi su test inhibicije bakterijskog rasta po Guthrieu, fluorometrijsko i enzimatsko-kolorimetrijsko (Quantase) određivanje koncentracije fenilalanina. U novije vrijeme koristi se i tandemsko spektrometrija masa. Granična normalna vrijednost jest 4 (Guthrie test) odnosno 2 mg/dL (fluorometrijski i enzimatsko-kolorimetrijski). Pri uzimanju uzorka djeteta treba biti starije od 48 sati (ako se primjenjuje Guthrie test bolje 72 sata), a po mogućnosti mlađe od 7 dana. Bitno je da djeteta prethodno jede barem 48 sati. Pouzdanost testa (senzitivnost i specifičnost) je odlična. Broj lažno negativnih rezultata ovisi o dobi djeteta i normalnoj graničnoj vrijednosti. Nakon 48 h uz graničnu vrijednost 4 mg/dL je oko 0,15%. Broj lažno pozitivnih uz graničnu vrijednost 4mg/dL je 1:3300, a uz graničnu vrijednost od 2 mg/dL oko 1:1000.

Skrining na fenilketonuriju u Hrvatskoj

Uveden je 1978. godine. Koristi se Guthriejev test. Od 1978. do kraja 2003. pretraženo je ukupno 1131912 uzoraka krvi i otkriveno je 134. djece s fenilketonurijom. Incidencija je 1:8447. Nakon otkrića bolesti djeca se odmah pozivaju u Ambulantu za metaboličke bolesti Klinike za pedijatriju. Bolest se potvrđuje drugom, fluorometrijskom metodom određivanja fenilalanina, a uzimaju se i urin i krv za provjeru postojanja eventualnog nedostatka kofaktora za PAH - tetrahidrobiopterina. Odmah se uvodi posebna dijetna terapija sa strogo ograničenim unosom fenilalanina. Kvaliteta kontrole bolesti, odnosno provođenja djeteta, prati se redovitim (najmanje 1x mjesečno) određivanjem koncentracije fenilalanina

iz krvi na filtrir papiru koji roditelji šalju poštom. Djeca se redovito prate ambulantno, najmanje 4 puta u prvoj godini života, a nakon toga 2 puta godišnje. Procjenjuje se somatski i psihomotorni razvoj (mjerenje, pregled kod psihologa), a jednom godišnje se učini i elektroencefalogram. U našoj populaciji do druge godine života postoji mali zaostatak u somatskom razvoju (težina, visina), a od druge godine nema razlike prema referentnoj populaciji. Psihomotorni razvoj je uredan. Prosječni kvocijent razvoja je oko 0,93 (19).

KONATALNA HIPOTIREOZA

Skrining na konatalnu hipotireozu zadnja 2 desetljeća organiziran je u svim razvijenim zemljama pa i u većini zemalja u razvoju. Incidencija varira. U bijele rase u Europi od 1:3000 do 1:7300, u SAD od 1:3600 do 1:5000, u Japanu oko 1:5700. Bolest je znatno manje učestala u crnaca (incidencija oko 1:20000), a jako česta kod američkih Indijanaca (1:700). U nas je incidencija 1:4371.

Etiologija i patogeneza

Bolest nastaje zbog nedovoljnog stvaranja tiroidnih hormona. Uzroci su brojni i većinom nenasljedni. Poremećaji embriogeneze (ektopija 50-55%, aplazija ili hipoplazija 30-35%) odgovorni za nastanak hipotireoze u oko 85% slučajeva. Nasljedni poremećaji metabolizma tiroidnih hormona čine oko 10-15% slučajeva. Nasljedni poremećaji ili poremećaji embriogeneze na razini hipotalamusa ili hipofize (sekundarna ili tercijarna hipotireoza) uzrokuju konatalnu hipotireozu u manje od 4% slučajeva. U nekim područjima svijeta uzrok konatalne hipotireoze je i endemski kretinizam. Fetalna hipotalamičko - hipofizarno - tiroidna osovina počinje funkcionirati polovinom gestacije i zrela je u donošenog novorođenčeta. Ako nastane fetalna hipotireoza neželjene posljedice mogu se dokazati na središnjem živčanom sustavu i kosturu. Ipak većina takve djece po porodu izgleda sasvim normalno. Hipotiroidni fetus djelomično je zaštićen transplacentarnim prijelazom majčinog hormona. Koncentracija tiroksina u krvi pupkovine

novorođenčeta s konatalnom hipotireozom obično odgovara približno jednoj trećini koncentracije u majčinoj krvi.

Klinička slika

Bolesnici koji se ne otkriju na vrijeme i ne počnu odmah liječiti mentalno su retardirani, zaostaju u rastu, imaju različite neurološke poremećaje i klasične hipotiroidne simptome usporenog metabolizma. Klinički se simptomi (osim novorođenačke žutice) najčešće ne javljaju prvih nekoliko mjeseci. Djeca s ranim tipičnim hipotiroidnim stigmama (žutica, opstipacija, grube crte lica, niski i obilni rast kose, grub plač, smanjena aktivnost, pupčana kila, miksedem, suha koža, bradikardija, šira velika fontanela, otvorena sagitalna sutura, otvorena mala fontanela) imaju kasnije veću učestalost razvojnih poremećaja. Oko 10% djece s konatalnom hipotireozom ima i druge kongenitalne anomalije.

Prognoza bolesti

Prije uvođenja skrininga oko 70% bolesnika imalo je kvocijent inteligencije (razvoja) manji od 80, 40% manji od 70, a oko 20% manji od 55. Još se opazalo smanjeni rast, gušavost, usporen metabolizam, konstipaciju, slabu perifernu cirkulaciju, bradikardiju i miksedem. Učestale su bile razne neurološke abnormalnosti, a opisivan je i smrtni ishod. Pri porodu je više od 95% djece bilo bez simptoma. Nakon uvođenja skrininga kojim je omogućeno pravovremeno liječenje bolesnici imaju normalan kvocijent inteligencije iako su neke studije pokazale da može statistički biti nešto niži nego kod referentne populacije. Rast je uredan, a mortalitet se ne očekuje. Dio djece ima kognitivne i neuromuskularne (najčešće blaže) poremećaje. Neka su istraživanja pokazala da postoji jedino korelacija između ishoda bolesti i adekvatnosti terapije. Druga su pak pokazala češće nepovoljan ishod kod djece s vrlo niskim koncentracijama tiroidnih hormona u početku, kod djece s atireozom (agenezom štitnjače), te kod djece koja već pri porodu imaju izražene kliničke simptome hipotireoze.

Liječenje

Terapiju valja započeti što ranije (u prvim tjednima života). Daje se L-tiroksin u početnoj dozi od 10-15 ug/kg. Potrebno je redovito praćenje somatskog i psihomotornog razvoja kao i redovito mjerenje koncentracije hormona štitnjače u krvi.

Testovi za skrining na hipotireozu

U Europi i u Japanu se za skrining na konatalnu hipotireozu uglavnom određuje koncentracija tireotropina (TSH) u suhoj kapi krvi na filter papiru bilo RIA (radioimmunoassay) metodom ili metodom imunofluorescencije (DELFA). Bolest se potvrđuje mjerenjem koncentracije hormona iz venske krvi. U Americi se za skrining koristi mjerenje koncentracije tiroksina (T4) u suhoj kapi krvi, a većina laboratorija mjeri i koncentraciju TSH u 10% uzoraka s najnižom koncentracijom T4. Neki laboratoriji za skrining koriste obje pretrage. Prednost je određivanja T4 otkrivanje i sekundarne i tercijarne hipotireoze te djece s niskim koncentracijama globulina koji veže tiroksin (TBG) kao i otkrivanje hipertireoze. Prednost određivanja TSH je otkrivanje djece s kompenziranom hipotireozom (normalni T4 - visok TSH).

Granična normalna vrijednosti (engleski cut-off value) za T4 je obično 85 nmol, a za TSH RIA metodom 30 uU/mL i DELFA metodom 15 uU/mL. Vrijeme uzimanja pretraga za skrining također je važno. Za određivanje T4 dijete bi trebalo biti starije od 12 sati, a za određivanje TSH starije od 48 sati jer su koncentracije hormona u ranoj novorođenačkoj dobi fiziološki više nego kasnije. Kod nedonoščadi je koncentracija TSH u prvim danima i tjednima života niska pa se preporuča retestiranje između 3. i 4. tjedna života. Kod dishormonogeneze TSH je također prvih nekoliko dana nizak pa neki preporučuju smanjivanje granične normalne vrijednosti na 10 uU/mL. Pravih, biološki lažno negativnih rezultata skrininga je oko 10% bez obzira na metodu. Kombinacija različitih metoda smanjuje ovaj postotak. Lažno pozitivnih rezultata kod određivanja T4 je oko 0,3%, a kod određivanja TSH

ovisno o graničnoj normalnoj koncentraciji pojedinog laboratorija od 0,04% do 2%. Niska granična vrijednost TSH povećava broj ponovno traženih uzoraka krvi (engl. recall rate), ali znatno povećava mogućnost otkrivanja bolesnika.

Skrining na konatalnu hipotireozu u Hrvatskoj

Skrining na konatalnu hipotireozu uveden je u nas 1985. godine mjerenjem TSH RIA metodom u Zavodu za nuklearnu medicinu KBC, Zagreb. Od 1990. određuje se TSH imunofluorescencijom (Delfia) u Laboratoriju za skrining novorođenčadi pri Klinici za pedijatriju. Do sada je pregledano 652082 uzoraka krvi i otkriven je 158 bolesnik s konatalnom hipotireozom. Incidencija je 1:4127. Nakon otkrića bolesti djeca se odmah pozivaju u Ambulantu za metaboličke bolesti, određuju se ponovno TSH imunofluorometrijski i RIA metodom kao i T3 i T4, TBG i tiroglobulin. I prije potvrde bolesti uvodi se supstitucijska hormonska terapija L-tiroksinom. T3, T4 i TSH provjeravaju se najmanje 4 puta godišnje. Ambulantno se prati rast i razvoj. U novorođenačkoj dobi, a poslije po potrebi se radi ultrazvučni pregled štitnjače. U početku jednom godišnje, a poslije po potrebi dijete ispituje psiholog. U dobi od 3 godine ispituju se vid i sluh. Otkrivena se djeca uz supstitucijsku hormonsku terapiju uredno somatski i psihomotorno razvijaju (20).

LITERATURA

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Newborn screening Fact Sheets. Pediatrics. 1996; 98: 473-501.
2. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.
3. Carreiro LE. Newborn screening: an overview. Clin Lab Sci. 2002; 15 (4): 229-38.
4. Brodeur GM, Look AT, Shimada H et al. Biological aspects of neuroblastoma identified by mass screening in Quebec. Med Pediatr Oncol 2001; 36: 157-9.
5. Parker L. Newborn screening for neuroblastoma. Curr Opin Pediatr 1997; 9: 70-3.

6. Kok MR, van Zanten GA, Brocaar MP, Wallenburg HC. Click-evoked oto-acoustic emissions in 1036 ears of healthy newborns. Audiology 1993; 32 (4): 213-24.
7. Mehl AL, Thomson V. Newborn hearing screening: the great omission. Pediatrics 1998; 101: E4.
8. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn Hearing Loss: Detection and Intervention. Pediatrics 1999; 103: 527-30.
9. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital Toxoplasma gondii infection. The New England Regional Toxoplasma Working Group. N Engl J Med 1994; 330: 1858-63.
10. Getchell JP, Hausler WJ, Ramirez MT, Susanin JM. HIV screening of newborns. Biochem Med Metab Biol 1993; 49: 143-8.
11. Zaric GZ, Bayoumi AM, Brandeau ML, Owens DK. The cost effectiveness of voluntary prenatal and routine newborn HIV screening in the United States. J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 25: 403-16.
12. A Joint Statement of American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Screening Examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 1997; 100: 273.
13. Clemett R, Darlow B. Results of screening low birth weight infants for retinopathy of prematurity. Curr Opin Ophthalmol 1999; 10: 155-63.
14. Quinn GE. Retinopathy of Prematurity. In: Taeusch HW, Ballard RA. Ed. Aversy Diseases of the Newborn. 7th ed. Philadelphia, WB Saunders. 1998; 1329-41.
15. Bralić I, Vrdoljak J, Kovačić L. Ultrasound screening of the neonatal hip: cost benefit analysis. Croat Med J 2001; 42: 171-4.
16. Eastwood DM. Neonatal hip screening. Lancet 2003; 361 (9357): 595-7.
17. Tschauner C, Klapsch W, Graf R. Sonographic neonatal screening of the hip joint-luxury or necessity? Monatsschr kinderheilkd 1990; 138: 429-33.
18. Patel H. Preventive health care, 2001 update: screening and management of developmental dysplasia of the hip in newborns. CMAJ 2001; 164: 1669-77.
19. Sarnavka V, Mardešić D, Gjurčić G, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Croatia - organisation and first results. Acta Med lug 1990; 40: 3-14.
20. Sarnavka V. Evaluacija programa sistematskog traženja i dugoročnog liječenja fenilketonurije u novorođenačkoj populaciji Republike Hrvatske. Zagreb, Republika Hrvatska: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Magistarski rad, 1993; 104.

21. Third Meeting of the International Society for
Neonatal screening, 1996, Boston, Book of

Abstracts, October 1996; 21-4.

Summary

NEONATAL SCREENING

V. Sarnavka

Neonatal screening is a medical act in the context of preventive medicine aimed at early identification of infants affected by certain conditions that threaten their life and long-term health, for which a timely intervention can lead to a significant reduction of morbidity, mortality and associated disabilities. The ethical considerations and the criteria for inclusion of a test to a newborn screening program have remained relatively constant since testing began in the 1960's. Two tests, those for phenylketonuria and congenital hypothyroidism are universally mandated. This work is a review of present neonatal screening in our country and a brief outline of screening in other countries and considers possibilities for expanding the borders of neonatal screening in Croatia.

Descriptors: NEONATAL SCREENING, PHENYLKETONURIA, HYPOTHYROIDISM

Dodatak

UPUTE ZA VAĐENJE KRV ZA NOVOROĐENAČKI SKRINING

KOME VADITI?

Uzorak krvi treba izvaditi *svakom novorođenčetu* zdravom i bolesnom, donošenom i nedonošenom. Novorođenački skrining od 1986 g. spada u *obavezne mjere zdravstvene zaštite novorođenčeta*.

KADA VADITI?

U načelu treba krv izvaditi *neposredno prije otpusta djeteta iz rodilišta, ne prije kraja trećeg dana života* (jer prije toga dijete nije primilo dovoljno mlijeka da bi mu koncentracija fenilalanina u krvi narasla na patološku razinu) i po mogućnosti ne nakon sedmog dana života. Budući da antibiotska terapija može test na fenilketonuriju učiniti lažno negativnim

uzorak se u načelu uzima nakon završetka antibiotske terapije.

KAKO VADITI?

Najsigurnije i najprikladnije mjesto za uzimanje uzorka krvi je dorzolateralna strana pete novorođenčeta (vidi sliku).

Kapljicu krvi s kože djeteta treba upijati *jednom stranom papirića* tamo gdje je označen krug *sve dok krv ne prodre i na drugu stranu papirića*. Nije dopušteno okretati papirić i upijati krv čas jednom čas drugom stranom papirića.

Označeni krug mora biti *u potpunosti ispunjen krvlju*, ne smeta ako je krv prešla i preko ruba kruga. Redovito treba slati sva tri kruga ispunjena krvlju. Prije uboda djeteta treba pričekati da se *dezinfekcijsko sredstvo* kojim je koža obrisana *potpuno osuši*. U protivnom se dezinfekcijsko sredstvo primiješa s krvi pa je takav uzorak neupotrebljiv. Jod i sredstva koja sadrže jod (kao Povidon) se ne

upotrebljavaju jer ometaju određivanje tireotropina za dijagnozu konatalne hipotireoze. Poželjno je na poledini filter papirića napisati dobiva li dijete antibiotike (jer tada je moguć lažno negativni rezultat Guthrie-testa) i je li teško bolesno (moguć je lažno pozitivan rezultat).

Uzorke krvi treba *čuvati na suhom i slati u koverti s našom tiskanom adresom barem 3 puta tjedno* redovitim poštom. Dulje zadržavanje uzoraka krvi može biti uzrok prekasno postavljenoj dijagnozi i prekasno započetom liječenju.

Ako se dijete otpusti ranije (prije navršenog 3. dana života) iz rodilišta, *svejedno mu se vadi krv za novorođenački skrining* ali se *pri otpustu roditeljima uruči filter papirić i omotnica* s našom adresom kao i ove upute o vađenju krvi, s napomenom da se *pretraga za skrining učini do kraja drugog tjedna života u nadležnoj pedijatrijskoj ambulanti, u ambulanti opće medicine ili da je učini patronažna sestra*.

