

LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI PER IL SISTEMA INFORMATIVO DEL PROGRAMMA DI SCREENING NEONATALE PER L'IPOTIROIDISMO CONGENITO

INTRODUZIONE

L'ipotiroidismo congenito (IC) rappresenta una delle più frequenti cause di ritardo mentale prevenibile. Lo screening neonatale consente una diagnosi precoce a una precoce terapia sostitutiva con un significativo miglioramento dell'outcome auxologico e neurologico di tali pazienti.

Dai dati del registro dell'Istituto Superiore di Sanità, l'incidenza della patologia in Italia è aumentata da 1 su 3000 nati vivi nel periodo 1987-1998 a 1 su 2000 circa nel periodo 1999-2008, seppure con ampie variazioni all'interno del territorio nazionale. L'aumento generale dell'incidenza nazionale della patologia osservato nel corso degli anni si deve principalmente all'abbassamento della soglia di richiamo del TSH con miglioramento della capacità diagnostica.

Attualmente esistono alcune criticità che riguardano i tempi di invio delle Guthrie Card da parte dei punti nascita al laboratorio del centro screening, le modalità di segnalazione dei neonati positivi da parte del laboratorio al centro di riferimento e la trasmissione dei flussi informativi all'Istituto Superiore di Sanità.

L'ottimizzazione del programma di screening neonatale deve quindi prevedere:

- 1) l'ottimizzazione dei flussi di informazione
- 2) l'ottimizzazione dell'invio delle Guthrie card, della gestione clinica del neonato e del follow-up del paziente positivo allo screening

OTTIMIZZAZIONE DEL FLUSSO INFORMATIVO

L'ottimizzazione dei flussi informativi è realizzabile attraverso la creazione di un sistema informativo del percorso tramite l'attuale **piattaforma SANIARP** che consente di creare una rete tra punti nascita, centro di screening, centri di riferimento e territorio (Allegato 1).

Attività della rete attraverso tale piattaforma:

- Il punto nascita inserisce i dati di ciascun nuovo nato e conferma l'avvenuta esecuzione dello screening
- Il centro screening inserisce i risultati del cartoncino. Il punto nascita può visualizzare il risultati dello screening e rilasciare opportuna documentazione ai pazienti.
- Gli screening positivi vengono segnalati e visualizzati dal centro di riferimento che provvede alla convocazione per la conferma diagnostica e la comunicazione della diagnosi.

Tale piattaforma oltre a snellire le procedure di comunicazione dei risultati dello screening tra i vari attori della rete assistenziale consente il controllo della copertura dello screening e delle attività di follow-up.

La piattaforma SANIARP verrà affiancata da un **Registro Regionale** dell'Ipotiroidismo Congenito, che contenga in maniera completa tutte le informazioni relative alla diagnosi ed al follow-up del paziente e consenta di **ottimizzare il flusso informativo dalla Regione Campania verso l'Istituto Superiore di Sanità** per il monitoraggio nazionale delle attività di screening (Allegato 2).

Le attività di Registro sono svolte dalla UOS di Endocrinologia Pediatrica del DAI di Pediatria dell' AOU Federico II con la collaborazione dell'UOS di Auxo-endocrinologia dell'AORN Santobono-Pausilipon.

E' presumibile che in un futuro anche l'attività di registro, una volta avviata, possa confluire in **SANIARP**.

OTTIMIZZAZIONE DELLE MODALITA' E DEI TEMPI DI INVIO DELLE GUTHRIE CARD

Il prelievo di sangue capillare e l'allestimento della Guthrie Card va effettuato tra le 48 e le 72 ore di vita presso il punto nascita.

Il punto nascita deve inviare i cartoncini al centro screening entro 5 giorni dalla nascita mediante corriere o altro sistema celere di raccolta/invio concordato con gli organi preposti e con frequenza di almeno 2-3 volte a settimana, in modo da assicurare l'arrivo delle Guthrie Card al centro screening in tempi brevi e consentire l'analisi e l'eventuale richiamo del neonato positivo entro 7-10 giorni dalla nascita.

OTTIMIZZAZIONE DELLA GESTIONE CLINICA DEL NEONATO POSITIVO ALLO SCREENING

Le linee guida dell'Accademia Americana di Pediatria del 2006 suggerivano un cut-off del TSH di 10 $\mu\text{U/ml}$ per il richiamo, segnalando che ciascun laboratorio dovrebbe stabilirne uno proprio sulla base della sensibilità e specificità del test verificandone la congruenza con le raccomandazioni nazionali. Il cut-off del TSH adoperato nei centri di screening italiani varia tra 7 e 15 $\mu\text{U/ml}$.

Gli attuali criteri di richiamo da parte del centro screening della Regione Campania (AORN Santobono-Pausilipon) sono riassunti nell' allegato 3.

In Campania i neonati risultati positivi allo screening vengono immediatamente presi in carico da uno dei due centri di riferimento (UOS di Endocrinologia Pediatrica del DAI di Pediatria dell' AOU Federico II e l'UOS di Auxo-endocrinologia dell'AORN Santobono-Pausilipon), dotati di un team multidisciplinare (endocrinologo pediatra, radiologo, neuropsichiatra infantile, genetista) esperto nella gestione di questi pazienti. Il percorso dal punto nascita al centro di riferimento è schematizzato nell'allegato 4.

Il paziente viene accolto dal centro di riferimento entro 24-72 ore dalla segnalazione da parte del centro di screening con lo scopo di confermare o escludere rapidamente la patologia e iniziare, quando necessario, il trattamento più presto possibile (idealmente entro 7-14 giorni di vita).

All'ingresso il piccolo paziente è sottoposto a esame clinico e prelievo venoso per valutazione della funzione tiroidea. Altre indagini, mirate alla diagnosi eziologica dall'IC (dosaggio degli anticorpi anti-tiroide, ecografia tiroidea, scintigrafia tiroidea con Tc99

pertecnatio) o a testare la severità prenatale dell'ipotiroidismo (radiografia o ecografia del ginocchio) possono essere eseguite, ma non devono in nessun caso ritardare l'inizio della terapia.

Se l'esito del prelievo venoso conferma la condizione di ipotiroidismo, viene raccomandata terapia sostitutiva con L-Tiroxina alla dose iniziale di 10-15 µg/kg/die nella formulazione in compresse. La L-Tiroxina è disponibile anche in formulazione liquida, ma la bioequivalenza tra le due formulazioni non è ancora ben definita; tuttavia, la maggiore biodisponibilità della formulazione liquida suggerisce che possano essere indicati dosaggi iniziali lievemente inferiori.

La consensus della Società Europea di Endocrinologia Pediatrica (ESPE) del 2014 suggerisce che se il risultato del prelievo venoso non è disponibile rapidamente, è opportuno prescrivere comunque la terapia sostitutiva per valori di TSH allo screening > 40 µU/ml.

Non c'è accordo universale per la gestione dell'aumento lieve del TSH con ormoni tiroidei normali (ipertireotropinemia neonatale). Alcuni studi suggeriscono il trattamento dei pazienti che presentano un TSH persistentemente > 10 µU/ml oltre le 2 settimane di vita; ancora più controverso è l'approccio alle ipertireotropinemie lievi (TSH tra 5 e 10 µU/ml). E' comunque necessario un attento follow-up dei pazienti con ipertireotropinemia neonatale non trattata, poiché è possibile che alcuni di essi presentino lievi anomalie tiroidee che, in particolari circostanze potrebbero evolvere verso un ipotiroidismo conclamato.

Il neonato pretermine presenta un'elevata incidenza di disfunzioni tiroidee, verosimilmente su base multifattoriale (ipotiroidismo primario, ipotiroxinemia transitoria della prematurità, rialzo tardivo del TSH spesso transitorio, ipotiroidismo da malattia non-tiroidea in neonati "critici").

Pertanto, per i neonati pretermine e/o di basso peso e altre categorie di neonati a rischio, quali quelli nati da parti multipli o ricoverati in UTI, è indicata la ripetizione dello screening neonatale a 2 e 4 settimane di vita e comunque prima della dimissione.

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico, non è ancora chiaro il rapporto rischio/beneficio della terapia con L-tiroxina nei neonati a rischio. Le strategie terapeutiche dovrebbero essere basate sulla conoscenza, laddove possibile, dell'eziologia dell'ipotiroidismo e adattate al singolo caso. E' auspicabile che tali neonati, nel corso della degenza nelle UTI, siano gestiti in condivisione con uno dei centri di riferimento regionali per l'IC.

FOLLOW-UP DEL PAZIENTE AFFETTO DA IPOTIROIDISMO CONGENITO

La strutturazione del follow-up prevede periodici controlli clinici, auxologici e della funzione tiroidea da eseguire, per i primi 3 anni di vita, presso il centro di III livello dove è stata posta la diagnosi come riassunto nell'allegato 5.

La terapia va modulata in base agli esiti del profilo tiroideo con lo scopo di mantenere il TSH nel range normale e l'FT4 nella parte alta del range di riferimento.

Lo sviluppo psicomotorio deve essere valutato dal pediatra in occasione di ciascuna visita; per i pazienti con IC permanente, specie se severo o associato ad altre patologie, è opportuno follow-up specialistico neuropsichiatrico infantile alle età indicate nell'allegato 5.

Se non effettuata in epoca neonatale, è indicata ecografia tiroidea nei primi 6 mesi di vita per valutare la presenza o meno della tiroide in sede; utile inoltre uno screening malformativo mediante ecografia addome e visita cardiologica con eventuale eco cuore. Per quanto riguarda l'aspetto genetico, in casi selezionati (familiarità o malformazioni associate), potranno essere ricercate specifiche mutazioni genetiche.

Intorno ai 2-3 anni di vita si prevede rivalutazione della diagnosi per distinguere le forme permanenti da quelle transitorie di IC. Questa può essere anticipata nei casi di forte sospetto di ipotiroidismo transitorio.

La rivalutazione consiste nella sospensione della terapia e dosaggio di TSH, FT4, TG, ecografia tiroidea e scintigrafia tiroidea con I^{123} o Tc^{99} se non eseguita in epoca neonatale.

Il protocollo di sospensione della terapia con L-T4 prevede la sostituzione con Liotironina per 2 settimane (a una dose pari a 2/3 della quella di L-T4) e sospensione completa del trattamento per 2 settimane, prima di effettuare le indagini di laboratorio e la scintigrafia.

In pazienti con tiroide in sede, eventuali difetti di organificazione dello iodio possono essere rilevati mediante scintigrafia con I^{123} con test di discharge con perclorato: un discharge > 90% del tracciante dopo due ore dalla somministrazione indica un difetto completo; un discharge tra il 10 e il 90% è suggestivo di un difetto parziale.

Nei pazienti con tiroide non visualizzabile all'ecografia eseguita nuovamente a 2-3 anni di vita, la sospensione della terapia e l'esecuzione di scintigrafia sono opzionali.

Nei pazienti con funzione tiroidea normale dopo la sospensione di terapia (TSH < 5 μ U/ml e FT4 normale) l'IC viene classificato come transitorio; se il TSH è > 10 μ U/ml (da confermare dopo 20-30 giorni quando compreso tra 10 e 20 μ U/ml) si pone diagnosi di IC permanente. Valori intermedi di TSH (5-10 μ U/ml) possono essere suggestivi di lieve disfunzione tiroidea permanente che richiede un attento monitoraggio nel tempo.

La decisione sulla ripresa della terapia andrà valutata in base ai valori di FT4 e alle condizioni cliniche del paziente ed in ogni caso è necessario un continuo follow-up.

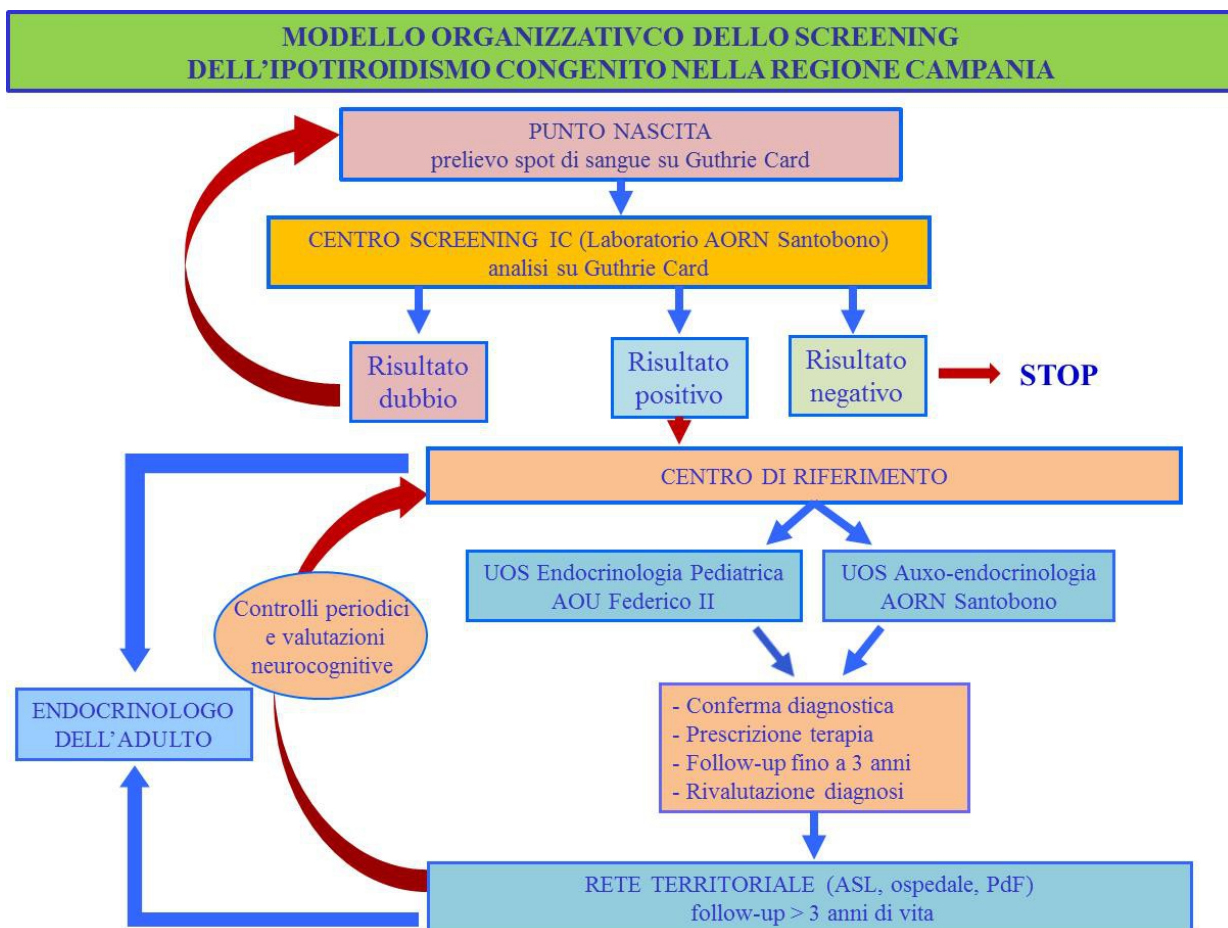
In seguito alla rivalutazione della diagnosi, dopo i 3 anni di vita, il paziente potrà proseguire i controlli clinici e laboratoristici presso il territorio attraverso la creazione di una rete territoriale con pediatra di famiglia, ambulatorio, ASL, Ospedale.

Ogni 2-3 anni è opportuno comunque effettuare una rivalutazione generale ed eventuali consulenze se richiesto dal caso specifico presso il centro di III livello associata ad una valutazione neurocognitiva alle età previste.

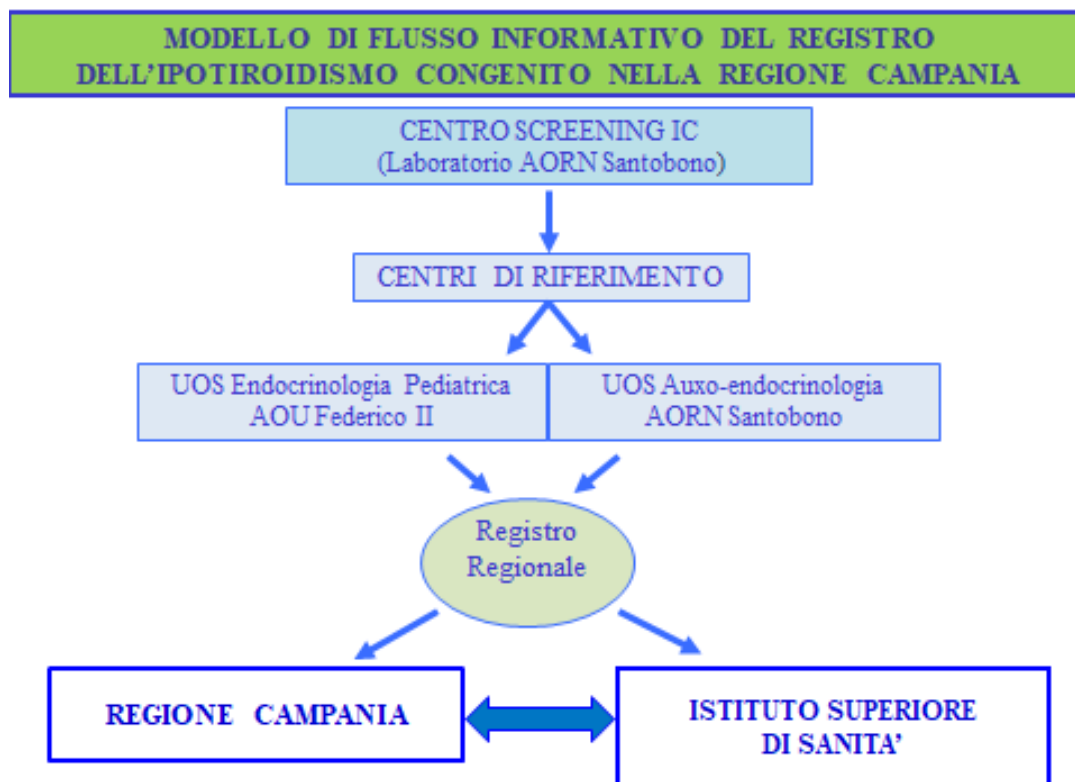
Tra i 16 e i 18 anni è necessario un percorso di transizione attraverso un ambulatorio dedicato gestito in condivisione dal Pediatra del centro di riferimento o della rete territoriale e dall'Endocrinologo (Università, Ospedale, ASL) a cui verrà affidato il paziente per il prosieguo del follow-up.

Il modello organizzativo dello screening in Regione Campania è sintetizzato nell'allegato 1.

Allegato 1



Allegato 2



Allegato 3. Criteri utilizzati per il richiamo screening in Regione Campania

Popolazione	neonati a termine con peso nascita $\geq$ 2500 g	neonati pretermine e/o peso nascita $<$ 2500 g
Valore di <i>retest</i> sullo stesso cartoncino	$TSH \geq 5.0$ e $T4 \leq 5.0$	$TSH \geq 6.0$ e $T4 \leq 3.9$
Valore di richiamo per esecuzione di II cartoncino	$TSH \geq 6.0$ e $T4 \leq 4.2$	$TSH \geq 6.0$ e $T4 \leq 3.0$
Ulteriore criterio per esecuzione di II cartoncino	$\text{differenza } T4-TSH \leq 2.0$	
Valore di affidamento diretto al centro di riferimento	$TSH \geq 20$	
Valore di affidamento al centro di riferimento dopo II cartoncino	$TSH \geq 5.0$ e $T4 \leq 4.0$	$TSH \geq 5.0$ e $T4 \leq 2.8$

Allegato 4. Percorso dal punto nascita al centro di riferimento

ESECUZIONE SCREENING NEONATALE a 48-72 ore di vita su spot di sangue su cartoncino presso il punto nascita

INVIO DEL CARTONCINO dal punto nascita al centro screening entro 5 giorni dalla nascita mediante corriere con frequenza di almeno 2-3 volte a settimana, in modo da assicurare l'arrivo delle Guthrie Card al centro screening in tempi brevi

RICHIAMO DEI PAZIENTI POSITIVI ALLO SCREENING entro 7-10 giorni dalla nascita:

- TSH > 20 μ U/ml su cartoncino: **INVIO AL CENTRO DI RIFERIMENTO** per dosaggio su siero di TSH e FT4:
 - Segnalazione da parte del centro screening al centro di III Livello entro 24-48 ore dall'esame del cartoncino tramite **piattaforma SANIARP**
 - Convocazione del paziente direttamente da parte del centro di riferimento: contatto telefonico da parte di un referente del centro che abbia ricevuto apposita formazione nella comunicazione alla famiglia delle informazioni necessarie all'ingresso per la conferma diagnostica.
 - Accoglienza del paziente presso il centro clinico entro 24-72 ore dalla segnalazione del centro screening
 - Gestione del paziente e da parte del centro clinico
- Valori di TSH superiori alla soglia di richiamo ma < 20 μ U/ml: è indicata verifica mediante un secondo prelievo di sangue su cartoncino a 1-2 settimane di vita. Pertanto, il centro screening provvede a comunicare al punto nascita tramite fax e telefono la necessità di eseguire secondo prelievo di sangue su cartoncino. Tali pazienti, pertanto, vanno convocati dal punto nascita tramite un referente preparato a comunicare alla famiglia la necessità di verificare l'esito dello screening.

N.B.: Particolari categorie di pazienti:

- nati pretermine, nati LBW, nati da parti multipli, ricoverati in UTI: ripetizione dello screening a 2 e 4 settimane di vita e prima della dimissione;
- nati da madri con ipo o ipertiroidismo: ripetizione dello screening a 4 settimane di vita.

Allegato 5. Gestione del paziente richiamato dallo screening per l'ipotiroidismo congenito da parte del centro di riferimento regionale

ACCESSO AL CENTRO DI RIFERIMENTO dei soggetti positivi allo screening neonatale:

Contatto del paziente direttamente da parte del centro di riferimento: convocazione per la conferma diagnostica comunicando telefonicamente la necessità di verificare un sospetto disturbo di funzionamento della tiroide ai fini di un eventuale trattamento.

Accoglienza presso il centro di III livello entro 24-72 ore dalla segnalazione del centro screening

CONFERMA DELLA DIAGNOSI presso centro di riferimento:

Anamnesi familiare e personale

Valutazione clinica e auxologica

Dosaggio TSH, FT4 su siero, T3 e T4 (opzionali), Ab anti-TG, anti-TPO, TG e TBG in casi selezionati

Eventuali indagini ulteriori:

- per la diagnosi eziologica dall'IC: ecografia tiroidea, scintigrafia tiroidea con Tc99 pertechnetato (o rinviarla all'età di 2-3 anni)
- per la valutazione della severità prenatale della patologia: radiografia o ecografia del ginocchio

Disponibilità esiti delle indagini di conferma ai fini dell'inizio del trattamento entro 48 ore dal prelievo (salvo imprevisti)

Comunicazione della diagnosi alla famiglia e illustrazione del futuro programma e distribuzione di opuscolo informativo

Prescrizione terapia: L-T4 alla dose iniziale di 10-15 µg/kg/die se si conferma il sospetto di ipotiroidismo.

FOLLOW-UP presso il centro di riferimento almeno per i primi 3 anni di vita:

Controlli della funzione tiroidea (TSH, FT4) del paziente in terapia sostitutiva:

- Dopo 1-2 settimane dall'inizio del trattamento
- Ogni 2 settimane fino a normalizzazione dei livelli di TSH
- Ogni 1-3 mesi nel primo anno di vita
- Ogni 2-4 mesi tra 1 e 3 anni
- Ogni 6 mesi dopo i 3 anni
- Dopo 4-6 settimane in caso di modifiche della terapia in atto

Valutazione clinica e auxologica in occasione di ciascun controllo ormonale nel primo anno di vita, semestralmente in seguito

Follow-up NPI almeno alle seguenti età: tra 24 e 36 mesi e a 5 e 13 anni.

Eco tiroide, se non praticata alla nascita, entro i primi 6 mesi di vita

Screening malformazioni associate: eco addome e reni e visita cardiologica (eco cuore) entro i primi 6 mesi di vita

RIVALUTAZIONE DELLA DIAGNOSI intorno ai 3 anni di vita (anche prima se forte sospetto di forma transitoria)

Sospensione terapia

TSH, FT4, TG, ecografia tiroidea e scintigrafia tiroidea con I123 ed eventuale test al perclorato o con Tc99

Eventuale valutazione genetica dei pazienti con diagnosi di IC confermata associata a malformazioni o fenotipi particolari

PROSIEGUO DEL FOLLOW-UP dopo i 3 anni di vita:

Controlli clinici, auxologici e della funzione tiroidea (TSH, FT4) sul territorio o presso centri di II livello ogni 6 mesi

Valutazione clinica e della funzione tiroidea presso il centro di III livello ogni 2-3 anni

Valutazione neurocognitiva presso il centro di III livello alle età previste

Consulenze specialistiche ulteriori presso il Centro di III livello quando necessario