

Novorozenecký screening

Alena Jánská, Karolína Jašková, Terézia Ignáčová, Markéta Chlupníková, Dana Jandáčková, Alexandra Hyblerová

Screening

- **aktivní a celoplošné (=celostátní) vyhledávání chorob** v jejich časném a preklinickém stadiu
- cílem je rychlá diagnostika a včasná léčba novorozenců s onemocněním
- odebíráno všem novorozencům
- metoda **suché kapky krve** na filtračním papírku:
 - drobná incize, první kapka krve se setře, k další kapce se přiloží filtrační papírek kartičky, nasáklý z obou stran, nesmí se vrstvit, zabránit kontaktu kapek s jinými předměty
- za informování rodičů, správně provedený odběr, správné a úplné vyplnění údajů na kartičce odpovídají vedoucí lékaři oddělení v jejichž péči se v době provádění odběru novorozenec nachází

Screening



Fenylketonurie (PKU) a hyperfenylalaninemie (HPA)

Klasifikace: porucha metabolismu aminokyselin způsobená deficitem fenylalaninhydroxylázy (deficit PAH)

Dědičnost: AR

Incidence: v ČR 1 : 6,500

Léčba: všech osob s hladinou fenylalaninu nad cca 350-400 $\mu\text{mol/l}$

-nízkobílkovinná dieta s omezením fenylalaninu a podávání směsi aminokyselin bez fenylalaninu po celý život (její dodržování je nejdůležitější faktor normálního vývoje mozku)

Průběh onemocnění bez léčby: těžká mentální retardace, někdy křeče, ekzém, poruchy chování nebo poruchy soustředění

Průběh onemocnění s léčbou: možné specifické poruchy učení

-Při přerušení diety se sníženým obsahem fenylalaninu -> pokles IQ, poruchy chování a soustředění, ekzém, zápach po myšince a křeče

Nález při novorozeneckém screeningu: zvýšený fenylalanin a poměr Phe/Tyr

Kongenitální hypotyreóza (CH)

Klasifikace: onemocnění žláz s vnitřní sekrecí, snížená tvorba hormonů štítné žlázy

Dědičnost: geneticky heterogenní skupina - u dyshormonogeneze předpokládáme AR dědičnost (mutace v genech pro jodidové transportéry, enzymatické systémy a tyreoglobulin)

Incidence: celosvětově 1: 3 000 - 1: 4 000, ženy/muži = 2-4/1

Léčba: perorální substituce levothyroxinem v jedné denní dávce

Průběh onemocnění bez léčby: těžká psychomotorická retardace, neurologické symptomy, porucha růstu

Průběh onemocnění s léčbou: normální kvalita života

Nález při NS: tyreotropní hormon (TSH) je zvýšen

Cystická fibróza (CF)

- **Klasifikace:** porucha chloridového kanálu, zvýšená vazkost hlenu na sliznicích
- **Dědičnost:** AR
- **Incidence:** v ČR 1 : 4500
- **Léčba:** inhalace mukolytik, substituce pankreatických enzymů, suplementace vitamínů rozpustných v tucích, suplementace NaCl, antibiotika
- **Průběh onemocnění bez léčby:** časté exacerbace respiračních infekcí, postupná ztráta funkční plicní tkáně se selháním dýchání, neprospívání, podvýživa, rozvoj cirhózy jater, diabetu, osteoporózy
- **Průběh onemocnění s léčbou:** zlepšení klinického průběhu, kvality a délky života, oddálení rozvoje komplikací a udržení co nejlepšího stavu funkce plic a dobrého stavu výživy
- **Nález při NS:** ↑ hladiny imunoreaktivního trypsinogenu (IRT)

Kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)

(DEFICIT 21-HYDROXYLÁZY)

Klasifikace: onemocnění žláz s vnitřní sekrecí, porucha steroidogeneze v kůře nadledvin

Dědičnost: AR

Incidence: v ČR 1 : 12 000

Prenatální diagnostika: choriové klky, amniocentéza, DNA mutační analýza

Léčba: substituce glukokortikoidy a mineralokortikoidy

Průběh onemocnění bez léčby

-SW forma - úmrtí v metabolickém rozvratu při adrenální krizi

-SV forma - předčasná puberta s výraznou redukcí finální dospělé výšky, riziko úmrtí v akutní zátěžové situaci - např. Infekci

Průběh onemocnění s léčbou: normální kvalita života, u dívek operace s cílem normalizace vzhledu a funkce genitálu, fertilita zachována

Nález při NS: 17-hydroxyprogesteron (17-OHP) je zvýšen

Leucinóza (MSUD)

Klasifikace: organická acidurie, porucha ve zpracování rozvětvených aminokyselin (leucinu, izoleucinu a valinu)

Dědičnost: AR

Incidence: Celosvětově 1: 185 000 narozených

Léčba: dieta se sníženým leucinem v dietě a limitovaným valinem a isoleucinem + intenzivní řešení akutních metabolických dekompenzací

Průběh onemocnění bez léčby:

- Klasická forma - kóma a úmrtí
- Mírnější forma - neurologické postižení a ataky metabolických dekompenzací
- Intermitentní forma - normální vývoj s občasnými epizodami metabolické dekompenzace.
- Chronicky vysoké hladiny rozvětvených aminokyselin - demyelinizace dokonce i bez metabolické dekompenzace

Průběh onemocnění s léčbou: zlepšuje stav pacienta, ale je třeba počítat s komplikacemi

- I při správně vedené léčbě je možné úmrtí na edém mozku při akutní dekompenzaci
- Neurologické následky v závislosti na závažnosti atak metabolických dekompenzací

Nález při NS: zvýšená hladina leucinu, a zároveň zvýšena hodnota valinu

Glutarová acidurie typ I (GA I)

Klasifikace: organická acidurie

Dědičnost: AR

Incidence: 1:40 000

Léčba: Okamžitá léčba katabolických stavů s léčbou horečky

- IVF, glukóza, inzulin a karnitin mohou předejít neurologickému postižení u pacientů bez dosavadního poškození bazálních ganglií.

Průběh onemocnění bez léčby: u většiny symptomatických pacientů úmrtí během první dekády života

Průběh onemocnění s léčbou: lepší výsledky u presymptomaticky diagnostikovaných pacientů

Nález při NS: zvýšený C5-DC acylkarnitin

Izovalerová acidurie (IVA)

Klasifikace: organická acidurie

Dědičnost: AR

Incidence: 1:230 000

Léčba: Prevence katabolických stavů pacienta a hladovění, nízkoproteinová dieta s restrikcí leucinu v kombinaci se suplementací karnitinem, podávání glycinu a karnitinu (vyvazují toxický isovalerát) během akutní ataky

Průběh onemocnění bez léčby:

-akutní neonatální forma – u 50% umrtí při první atace, u přeživších neurologické poškození (u některých se neurologický nález zcela upraví)

-Chronická forma – možné neurologické postižení, většinou ale normální růst a vývoj

Průběh onemocnění s léčbou: většina pacientů se vyvíjí normálně (prognóza závisí na včasnosti stanovení diagnózy a zahájení léčby)

Nález při NS: C5 karnitin (isovalerylkarnitin nebo 2methylbutyrylkarnitin)

Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)

Klasifikace: porucha beta-oxidace mastných kyselin

Dědičnost: AR

Incidence: 1 : 18 712

Léčba: prevence hypoglykemií, frekventní výživa v podstatě s normálním rozložením stravy a vyloučením tzv. MCT olejů (triglyceridy se středně dlouhým řetězcem) ze stravy

Průběh onemocnění bez léčby: Mortalita až 25 %; opakované epizody metabolické dekompenzace s hypoglykemií -> poškození CNS (opoždění psychomotorického vývoje), často rozvoj jaterního poškození

Průběh onemocnění s léčbou: normální vývoj u včasně diagnostikovaných (u nichž se předejde atakám hypoglykémie a rozvoji jaterního postižení)

Nález při NS: zvýšený oktanoylkarnitin a poměr C8/C2

Deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)

Klasifikace: porucha beta-oxidace mastných kyselin

Dědičnost: AR

Incidence: 1 : 56 136

Léčba: Časté jídlo, dieta se zvýšeným příjmem sacharidů obohacených škroby (65-75%) a s nízkým obsahem tuků

Průběh onemocnění bez léčby: úmrtí asi cca 50 % pacientů při prvních projevech nemoci nebo později při progresi onemocnění

Průběh onemocnění s léčbou: I přes intenzivní léčbu a prevenci lačnění u cca 30 % pacientů ataky metabolické dekompenzace (Reye-like syndrom)

Nález při NS: zvýšený C16-OH (hydroxypalmitoylkarnitin) nebo C18:1 OH

Deficit Acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)

Klasifikace: porucha beta-oxidace velmi dlouhých mastných kyselin

Dědičnost: AR

Incidence: 1 : 280 68

Léčba: frekventní strava s vysokým příjmem sacharidů obohacených škroby, nízkotuková dieta a přísný zákaz lačnění a dlouhotrvající fyzické zátěže (cvičení)

Průběh onemocnění bez léčby:

- novorozenecká forma - úmrtí během prvního roku života
- pozdější dětská forma - jaterní postižení, špatná prognóza
- adultní forma – možná progresse až do renálního selhání (ataky rhabdomyolýzy)

Průběh onemocnění s léčbou: novorozenecká forma fatální, dobrý vývoj u včasně diagnostikovaných pacientů před rozvojem příznaků onemocnění

Nález při NS: zvýšená koncentrace tetradecenoylkarnitinu (C14:1) a zvýšený poměr C14:1/C2

Deficit karnitinpalmytoyltransferázy I (CPT I)

Klasifikace: transportní porucha beta-oxidace dlouhých mastných kyselin

Dědičnost: AR

Incidence: raritní, méně než 50 potvrzených případů

Léčba: zabránit hladovění

Průběh onemocnění bez léčby: u většiny přežití dětství; výskyt akutních hypoglykemických epizod, někdy neurologické následky, možné úmrtí během akutní epizody

Průběh onemocnění s léčbou: Teoreticky normální vývoj, pokud se předejde hypoglykemiím (při zvýšené zátěži)

Nález při novorozeneckém screeningu: zvýšený poměr C0/(C16+C18) a zvýšený poměr (C16+C18:1)/C2

Deficit karnitinpalmytoyltransferázy II (CPT II)

Klasifikace: transportní porucha beta-oxidace dlouhých mastných kyselin

Dědičnost: AR

Incidence: neznámá

Léčba: zabránit hladovění, iv. kapací infuze tekutin s ionty a vysokým obsahem glukózy při nemoci či jiné zátěži organismu, při hypoglykémii nebo atace rhabdomyolýzy s myoglobinurií

Průběh onemocnění bez léčby: většina přežívá; epizody rekurentní rhabdomyolýzy s myoglobinurií mohou vést k renálnímu selhání a výjimečně k úmrtí

Průběh onemocnění s léčbou: Prognóza neonatální formy špatná a infantilní formy s pozdním zachytem nejistá.

Nález při NS: snížený volný karnitin, zvýšený C16, C18:1 a zvýšený poměr C16/C2

Deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (CACT)

Klasifikace: transportní porucha beta-oxidace dlouhých mastných kyselin

Dědičnost: AR

Incidence: raritní, méně než 30 potvrzených případů

Léčba: Intenzivní léčba hypoglykémie s vysokým i.v. přívodem glukosy (CŽK) někdy současně s podáváním inzulínu, hyperamonemie a prevence lipolýzy pomocí kontinuálního přívodu stravy nasogastrickou sondou (zejm. v noci může být u novorozence život zachraňující)

Průběh onemocnění bez léčby: Celková mortalita u popsaných případů 73% (většina úmrtí do 3 let věku)

Průběh onemocnění s léčbou: u většiny pacientů úmrtí v novorozeneckém věku nebo později v dětství bez ohledu na poskytnutou léčbu, u některých však díky intenzivní léčbě přežití bez problémů

Nález při NS: zvýšený palmitoylkarnitin (C16) a zvýšený poměr (C16+C18:1)/C2

Při pozitivitě screeningu

Kongenitální hypotyreóza (CH)

- při TSH nad cut off odběr žilní krve a stanovení koncentrace volného tyroxinu (fT4) a tyreotropního hormonu (TSH)

Kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)

- Potvrzení dg stanovením ACTH, celého steroidního spektra a **mutace v genu CYP21**. Při nejasnostech - tzv. Synacthenový test - stimulace steroidogeneze syntetickým analogem ACTH - se stanovením změn v koncentracích steroidních hormonů a jejich prekurzorů.

Fenylketonurie (PKU) a hyperfenylalaninemie (HPA)

- Stanovení dg analýzou aminokyselin fenylalaninu a tyrosinu a vyloučením defektu pterinů. **DNA mutační analýzy** potvrdí diagnózu.

Leucinóza (MSUD)

- v rozšířeném screeningu nejsou leucin/izoleucin a hydroxyprolin od sebe navzájem rozlišitelné; pokud má novorozenec hydroxyprolinémii, potvrzující analýza aminokyselin ukáže pouze zvýšenou hladinu hydroxyprolinu.
- U pacientů s mírnější formou nemoci nemusí být v novorozeneckém věku nebo při náběru mimo ataku akutní dekompenzace při vyšetření aminokyselin v krvi a/nebo plazmě a organických kyselin v moči nálezy typické pro leucinózu přítomny. Jsou-li známé mutace, může být provedena **molekulární diagnostika**.

MCAD

- enzymatické vyšetření nebo analýza **mutací v genu pro MCAD**

LCHAD

-podezření na deficit LCHAD/ MTP: hypoglykémie, zvýšené jaterní transaminázy, bilirubin, laktát, amoniak, a kreatinkináza (CK)

-prokázání přítomnosti odpovídajících profilů LCHAD/MTP: analýza acylkarnitinů v suché krevní kapce metodou tandemové hmotnostní spektrometrie (MS/MS) a organických kyselin v moči

-rozlišení mezi LCHAD a MTP: biochemické a **molekulárně genetické vyšetření** v kultivovaných fibroblastech získaných z kožní biopsie

VLCAD

-analýza acylkarnitinů v suché krevní kapce metodou tandemové hmotnostní spektrometrie (MS/MS) - zvýšená hladina C14:1 acylkarnitinu (a mírné zvýšení jiných acylkarnitinů s dlouhým řetězcem)

-analýza **mutací v genu pro VLCAD** a další biochemické testy

CPT1

-analýza acylkarnitinů v plazmě - zvýšená hladina volného karnitinu C0 se sníženou nebo normální hladinou acylkarnitinů s dlouhým řetězcem v suché krevní kapce metodou tandemové hmotnostní spektrometrie

-analýza enzymu CPT I a/nebo **genu CPT1A**

CPT2

-analýza acylkarnitinů v suché krevní kapce - zvýšená hladina C16 a/nebo C18:1

-analýza organických kyselin v moči - zvýšený laktát a nález dikarboxylové acidurie

Deficit CACT

- analýza acylkarnitinů v plazmě prokáže zvýšenou hladinu C16 a/nebo C18:1

Glutarová acidurie typ I

- neodkladná analýza organických kyselin v moči prokáže zvýšenou hladinu kyseliny glutarové a kyseliny 3-hydroxyglutarové

- u pacientů s mírnější formou nemoci nemusí být v novorozeneckém věku nebo při náběru mimo ataku akutní dekompenzace nálezy typické pro GA1 přítomny!

Izovalerová acidurie

- analýza acylkarnitinů v plazmě potvrzuje zvýšený C5

-analýza organických kyselin v moči prokáže isovalerylglycin při IVA a 2-metylbutyrylglycin ve většině případů 2MBG

Cystická fibróza

-měření imunoreaktivního trypsinogenu (IRT)

-DNA analýza nejčastějších (asi 50) populačně významných **mutací genu *CFTR*** u IRT pozitivních novorozenců

- 2 mutace (na obou chromoz.) → onemocnění
- 1 mutace → přenašeč, následuje potní test, genetická konzultace, vyšetření v ambulanci pro CF
- 0 mutace → rodina není informovaná

-při detekci 1 nebo 2 CF mutací je proveden potní test

-**Potní test:** vyloučit/potvrdit CF - funkční test chloridových kanálů

- ↑chloridy v potu (norma: 0-40 mmol/l; patologické: nad 60 mmol/l,
u novorozenců nad 30

- při pozitivě → **genetické poradenství, klinické vyšetření dítěte na spec. Pracovišti – CF centrum, confirmace DNA analýzy z periferní krve u dítěte event. rodičů**

odběr krve rodičům

Diagnóza potvrzena

- **Dítě** – terapie / jiné terapeutické opatření (dieta)
- **Rodina** - nabídnuto genetické poradenství; v případě zájmu vykonáno genetické vyšetření s cílem odhalit přenašeče nebo zabránit dalšímu šíření v rodině
 - Prevence :
 - Primární (postupy před početím)
 - Sekundární (postupy v graviditě)

Význam NS

- Včasná diagnostika (v presymptomatickém stádiu) může zabránit rozvoji onemocnění a jeho komplikacím.
- Snadné sledování frekvence výskytu daných onemocnění
- Odhalení dědičného onemocnění v rodině (u zdravých rodičů)
-> **prevence:**

Vyšetření ke snížení opakovaného výskytu onemocnění v rodině
– u rodičů před těhotenstvím / u plodu prenatálně

Etické a právní aspekty

- nutný informovaný souhlas rodičů (možnost odmítnutí screeningu je mimo prospěch dítěte)
- riziko falešně pozitivních výsledků (zbytečná psychická zátěž pro rodiče) i falešně negativních výsledků
- ekonomické aspekty (náklady na léčbu včasné diagnost. chorob jsou nižší než náklady na léčbu jejich pozdních komplikací)

Zdroje

- <http://www.novorozeneckyscreening.cz/ov-co-je-novorozenecky-screening>
- Poznámky RG

Děkujeme za pozornost 😊

