



SKRÍNINGOVÉ CENTRUM NOVORODENCOV SR

Detská fakultná nemocnica, Nám.L.Svobodu 1, 974 09 Banská Bystrica
tel + fax. : 048- 413 6887, tel : 441 3284, 441 3285, e-mail scn@nspbb.sk

Slovenský novorodenecký skríningový program 2004 - Výročná správa

OBSAH.

ÚVOD.....	2
1 CELKOVÝ PREHĽAD.....	2
2 ŠTANDARDIZOVANÉ POSTUPY SCN SR.....	3
3 SERVIS.....	4
4 SKRÍNING KONGENITÁLNEJ HYPOTYREÓZY - VÝSLEDKY 2004.....	5
5 SKRÍNING FENYLKETONÚRIE – VÝSLEDKY 2004.....	6
6 SKRÍNING KONG.ADRENÁLNEJ HYPERPLÁZIE – VÝSLEDKY 2004.....	7

ÚVOD

Novorodenecký skrining slúži na vyhľadanie ochorení, ktorých oneskorená diagnostika a terapia vedie k ireverzibilnému poškodeniu.

Skrining je založený na analýze špecifickej látky v suchej kvapke krvi, odoberanej všetkým novorodencom z päty na filtračný papierik na štvrtý až piaty deň života. Ochorenia podliehajúce skriningu na Slovensku spĺňajú všeobecné predpoklady skriningu:

- ochorenie má v danej populácii vysokú incidenciu
- existuje obecné uznaný, jednoduchý laboratórny test na detekciu choroby
- existuje efektívna liečba ochorenia a zachytenie choroby vo včasnom štádiu zásadne ovplyvní priebeh choroby a zníži mortalitu

Všetci novorodenci, ktorí sa dožijú tretieho až piateho dňa života, sú na Slovensku zaradení do skriningového novorodeneckého programu. Za správnosť tohoto kroku sú zodpovedné jednotlivé pôrodnice a Skriningové centrum novorodencov SR.

Novorodenecký skrining je súčasťou systému, ktorý zahŕňa nasledovné kroky:

- i. skriningový test**
- ii. nahlásenie zachytenej diagnózy**
- iii. potvrdenie diagnózy konfirmačným testom**
- iv. liečba**
- v. vyhodnocovanie výsledkov**

1 CELKOVÝ PREHLAD

Novorodenecký skrining na Slovensku testuje tri ochorenia, ktoré v prípade, že nie sú liečené včas, zapríčinia mentálnu retardáciu, poškodenie a smrť pacienta.

Endokrínologické ochorenia kongenitálna hypotyreóza (KH) a kongenitálna adrenálna hyperplázia (CAH) si vyžadujú trvalú hormonálnu substitučnú terapiu, dedičná metabolická porucha fenylketonúria (FKU) je liečená diétou.

V roku 2004 bol na Slovensku vykonaný skrining KH, FKU a CAH u 52 293 novorodencov. Skriningové centrum novorodencov SR v Detskej fakultnej nemocnici denne prijme približne 300 suchých krvných vzoriek novorodencov, roku 2004 bolo vyšetrených na skrining KH, FKU a CAH 56 110 vzoriek na skrining aj reskrining a bolo urobené 161 328 testov.

Novorodenecký skriningový program testuje tieto ochorenia:

A. Kongenitálna hypotyreóza (KH)

Neadekvátna produkcia tyroxínu môže viesť ku mentálnej a rastovej retardácii. Hypotyreóza je liečiteľná podávaním tyroxínu a jej incidencia na Slovensku je 1 : 5164 živorodených detí.

B. Fenylketonúria (FKU)

Komponent proteínovej stravy, aminokyselina fenylalanín, nemôže byť metabolizovaná z dôvodu genetického defektu enzýmu. Poškodeniu mozgu zabráni špeciálna diéta s nízkym obsahom fenylalanínu. Incidencia na Slovensku je 1 : 7 437 živorodených detí.

C. Kongenitálna adrenálna hyperplázia (CAH)

Hormóny kôry nadobličiek sú z dôvodu genetickej poruchy tvorené v neadekvátnom množstve, v nadmernom množstve sú syntetizované androgény, spôsobujúce rôznu stupeň virilizácie. Novorodenci môžu mať príznaky dehydratácie, soľnej krízy a jedná sa o život ohrozujúci stav. V prípade neskorého nástupu liečby môže byť výsledkom smrť novorodenca. Incidencia na Slovensku je zatiaľ 1 : 5229 živorodených detí. Tento skrining bol zavedený v septembri roku 2003.

2 ŠTANDARDIZOVANÉ POSTUPY SCN SR

Sú stanovené 34. Metodickým pokynom na zabezpečenie skríningu fenylketonúrie (FKU) , kongenitálnej hypotyreózy (KH) a kongenitálnej adrenálnej hyperplázie(CAH), číslo 08507/2004 – OSZS, Čiastka 21 –27 Vestníka MZ SR 2004.

Štandarda 1. – čas odberu suchej krvnej vzorky.

Vzorky sa odoberajú novorodencom vo veku 72. – 96. hodín života. Novorodenci s pôrodnou hmotnosťou pod 2000 gramov majú stanovený prvý odber skríningu na 10. – 16.deň života. Čas odberu bol vybraný v súlade so všeobecne platnými medzinárodnými doporučeniami. U všetkých troch skrínigov je štvrtý deň života validný pre jednotlivé namerané hodnoty s vylúčením falošne negatívnych a falošne pozitívnych výsledkov. Druhý odber skríningu (reskríning) je podľa Metodického pokynu stanovený na 10. – 16.deň života u kategórie patologických novorodencov, z dôvodu steroidnej terapie novorodenca aj matky, podania transfúzných prípravkov, a IS. Potreba reskrínigov vychádza z ovplyvnenia výsledkov skrínigov v zmysle falošnej negativity aj pozitivity. V prípade fenylketonúrie je dôležité zaťaženie mliečnou stravou .V prípade nekojenia, alebo neprijatia mliečnej stravy, je potrebné odobrať reskríning najskôr 2 dni po začiatku kojenia.

Štandarda 2. – odosielanie vzoriek do laboratória.

Suchá kvapka krvi, správne vysušená a označená, s priloženým Protokolom s údajmi o novorodencovi, je odosielaná poštou z pôrodníc do laboratória SN SR denne. Zrelý novorodenec by nemal byť starší ako 7 dní v čase doručenia vzorky do laboratória. SCN SR musí stále sledovať včasnosť odosielania vzoriek a spolupracovať s pôrodnicami, aby nedošlo ku oneskoreniu zasielania vzoriek. Denné zasielanie vzoriek je nevyhnutné hlavne v súvislosti so zavedením skrínigov CAH, kde je dôležitá včasnosť stanovenia diagnózy.

Štandarda 3. – celoplošný skríning populácie.

Táto štandarda hovorí o 100% pokrytí populácie skrínigom. Musí byť presný systém evidencie narodených detí a skrínigom vyšetrených detí. Na Slovensku je zavedený systém kódov a poradových čísel novorodencov. Prvá časť zodpovednosti je na novorodeneckých oddeleniach. Tieto vedú zápisy vyšetrovaných novorodencov so správnym poradovým číslom. Poradové číslo musí byť súhlasné s údajmi na Protokole skrínigov a odberovom papieriku pacienta. Skrínigové laboratórium preberie vzorky a skontroluje správnosť poradia podľa ním vedenej štatistiky došlých odberov. V prípade chyby komunikuje s novorodeneckým oddelením a iniciuje opravu. V prípade odberu inde, ako na pôrodnici, urobí sa označenie T - terén. Takto sa doposiaľ darí pokryť novorodeneckým skrínigom prakticky 100% populácie narodenej na Slovensku. Prípadný únik zo skrínigov je možné promptne a adresne zaevidovať

Štandarda 4. – čas vyšetrenia vzoriek testovaných novorodencov.

Pri dodržaní správnych postupov odberu a odoslania vzorky do laboratória a laboratórnej analýzy by mal byť výsledok skrínigových testov zrelého novorodenca známy do 10.dní života. U nedonosených novorodencov je to 20.deň života. Tento termín je dostačujúci pre začiatok liečby CAH, KH aj FKU bez poškodenia novorodenca z dôvodu omeškania. Tento krok musí byť neustále monitorovaný skrínigovým laboratóriom.

Štandarda 5. – spôsob nahlasovania zachytených prípadov recall centrám.

Platí postup centralizácie zachytených prípadov tzv. recall centrám, ktoré majú za úlohu neodkladne vyhľadať nahlásený záchyt skríningu, doplniť konfirmačné vyšetrenia novorodenca zo séra a podľa hodnoty výsledku a klinických príznakov nasadiť liečbu, alebo spresniť diagnózu. Skríninové laboratórium má pri jednotlivých skríninových rozdielne postupy nahlasovania. Kongenitálnu hypotyreózu nahlasuje s rozlíšením hodnôt TSH na tzv. „šedú zónu“ a "horúci recall". Podľa toho je doporučený aj postup lekára v recall centre. Fenylylketonúria má tiež rozlíšenie hladín phenylalanínu na suspektnú a horúcu zónu. Kongenitálna adrenálna hyperplázia má stanovené hladiny pre opakovaný skrínin suchej krvnej vzorky a hladiny pre odber séra a klinické vyšetrenie v recall centrách pri vysokých hladinách 17 OHP. Skríninové laboratórium má u všetkých skríninových určené svoje referenčné hodnoty s cut-off limitom, šedou zónou a horúcim recallom.

3 SERVIS

Všetci novorodenci narodení na Slovensku majú teda urobené tri skríninové testy. V roku 2004 na Slovensku bolo vyšetrených 52 293 novorodencov. Skríninové centrum novorodencov prijalo denne približne 300 suchých krvných vzoriek z pôrodníc celého Slovenska, v roku 2004 bolo prijatých 56 110 vzoriek na skrínin a vykonaných 161 328 laboratórnych testov. To zahŕňa prvý skrínin, reskrínin chorých novorodencov, vyžiadané opakované suché krvné vzorky na skrínin CAH a monitorovanie hladín Phe u zachytených fenylylketonurikov.

V SCN SR sa v roku 2004 okrem skríningu novorodencov vyšetrilo 2842 sér na prenatálny skrínin vrodených vývojových chýb plodu a Downovho syndrómu a vykonalo sa 4860 laboratórnych testov. Aktívny systém nahlasovania zachytených prípadov zahŕňa ohlasovanie pozitívnych vzoriek recall centrá telefonicke, poštou, faxom, e – mailom - podľa dôležitosti záchytu. Späťne sa vyhodnocujú všetky nahlasované prípady zaznamenaním konfirmačných hodnôt analytov, zaznačia sa aj potvrdené diagnózy. V SCN SR je vedená štatistika zachytených prípadov skríningu KH, FKU a CAH za celé obdobie vykonávania skríningu. SCN SR spolupracuje na základe údajov Protokolu skríningu aj s praktickými lekármi pre deti a dorast. Nahlasuje im povinnosť zopakovať odber suchej krvnej vzorky v prípade zvýšenej hladiny 17 OHP v oblasti šedej zóny a v prípade zle urobeného odberu na pôrodnici. Aj v prípade zle udanej adresy novorodenca je praktický lekár nápomocný pri vyhľadaní novorodenca. Spolupráca s lekármi prvého kontaktu je na veľmi dobrej úrovni a dopĺňa celý systém včasného vyhľadania a liečby zachytených novorodencov.

V roku 2004 sme vo všetkých troch skríninových avizovali 764 suspektných záchytov. Z nich bolo potvrdených 25 novorodencov a všetci sú na liečbe. Recall centrá v Bratislave, Banskej Bystrici a Košiciach pre KH, FKU aj CAH majú zachytené prípady vo svojej starostlivosti a poskytujú im dispenzárnu starostlivosť. Zachyteným fenylylketonurikom a prípadom s CAH sa v SCN SR monitorujú hladiny fenylalanínu a 17 hydroxyprogesterónu v suchej krvnej vzorke.

SCN SR spolupracuje s pôrodnicami a praktickými lekármi v otázkach správnosti odberov, včasného odosielania odberov, chýbajúcich odberov. Nahlasuje aj zmeny vyplývajúce z Metodických pokynov, aktualizujúcich skrínin novorodencov. V roku 2005 je v príprave www stránka Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Banskej Bystrici, jej súčasťou bude aj stránka SCN SR. Bude poskytovať informácie pre rodičov zachytených prípadov skríningu, správnosť odberov na skrínin, informácie pre praktických lekárov o odberoch a výsledkoch skríningu. Budú na nej uverejňované aj aktuálne ročné vyhodnotenia skríningu.

4 SKRÍNING KONGENITÁLNEJ HYPOTYREÓZY(KH) –VÝSLEDKY 2004

V skríningu KH SCN SR vyšetruje TSH v suchej krvnej vzorke metódou neo TSH ILMA, čo je imunoluminometrické kvantitatívne stanovenie TSH, kitmi od firmy Immunotech Praha. Doporučená a nami overená hodnota cut-off limitu je 10 mIU/L, upresňovaná podľa denného vyhodnocovania priemernej hodnoty. SCN SR je zaradené do externej kontroly kvality (Referenzinstitut für Bioanalytik DGKL, Bonn) a má platný certifikát, monitorovaný 4 krát do roka. V laboratóriu je zavedená aj interná kontroly kvality na presnosť a správnosť metódy.

Region	Počet vyš.novorodencov	Recall	%	Záchyt KH
Západ	18.512	109	0,58	3
Stred	15.227	92	0,60	5
Východ	18.554	94	0,50	7
Spolu	52.293	295	0,56	15

V roku 2004 bolo vyšetrených **52.293 novorodencov** a zachytených **15 prípadov KH**, **incidencia je 1 : 3486 živorodených**.

Rozdelenie zachytených prípadov:

Ektopia linqualis, sublinqualis.....5

Dyshormogenéza.....5

Atyreóza.....1

Kongenitálna hypotyreóza bližšie nešpecifikovaná.....4

Z počtu 295 suspektných záchytov bolo okrem toho zachytených **51 latentných tranzientných hypotyreóz**, ktoré sú v ďalšom sledovaní endokrinológov.

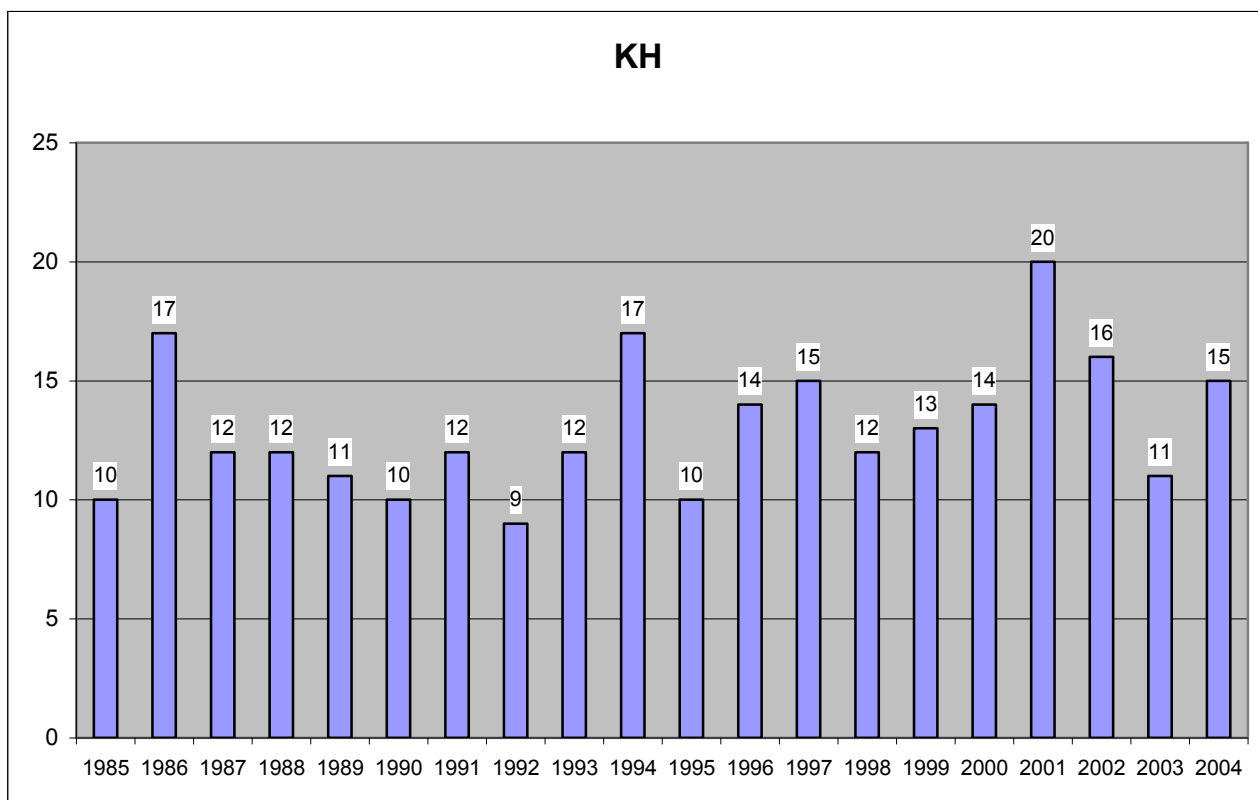
V kategórii reskríningov bola zachytená jedna kongenitálna hypotyreóza u novorodenca s pôrodnou hmotnosťou 850g so zrelosťou 25 –26 gestačný týždeň. Hodnoty TSH boli nasledovné: 13 deň života 15,2 mIU/L, 26.deň života 123,86 mIU/L. Pri prvom odbere bola poznámka, že dieťa je po transfúzii krvi, na kortikoidnej liečbe.

Neskorší vzostup TSH sme zaznamenali u dvoch novorodencov s veľmi nízkou pôrodnou hmotnosťou (900g a 1000g), obaja v starostlivosti JIS. Hodnoty TSH boli nasledovné : dieťa BBA 971, 1000g a 28 gestačný týždeň - 17,01mIU/L(7.deň života), 65,74 mIU/L(15.deň života), viac ako 207 mIU/L(29.deň života). Dieťa NRA 1045, 900g a 25 gest.týždeň – 16,92 ng/mL(14.deň života), 14,78 mIU/L(25.deň života), 190,41mIU/L (43 deň života).

Stratégia neskoršieho odberu skríningu u veľmi nezrelých novorodencov sa ukázala správna a dôležité sú aj reskríningy u týchto novorodencov. Tiež transfúzia krvi spôsobuje rozdielne hodnoty práve u TSH a treba dôsledne dodržať odber skríningu pred transfúziou, alebo dodržať odstup odberu skríningu najmenej 48 hodín po transfúzii.

Za 19 rokov trvania skríningu KH bolo vyšetrených 1, 327.897 novorodencov a zachytených 262 porúch štítnej žľazy, t.j. incidencia 1 : 5068 živorodených.

Obrázok 1. Grafické znázornenie potvrdených prípadov KH 1985 - 2004



5 SKRÍNING FENYLKETONÚRIE (FKU) – VÝSLEDKY 2004

Skríning FKU sa robí pomocou kvantitatívneho fluorometrického stanovenia koncentrácie fenylalanínu v suchej kvapke krvi. Stanovenie fenylalanínu podlieha Interlaboratórnej kontrole pre novorodenecké skrínings (Medizinches Zentrallaboratorium Geestacht) . Monitorovanie je 5 krát ročne, výsledky externej kontroly kvality sú dobré. Pre stanovenie fenylalanínu je stanovený cut-off limit 0,15mmol/L. Hodnoty v rozmedzí 0,150 – 0,300 mmol/L sú nahlasované ako šedá zóna, hodnoty nad 0,300 mmol/L sú nahlasované ako „horúci recall“ príslušným recallovým centrom.

Región	Počet vyš. novorodencov	Recall	%	Záchyt FKU
Západ	18 512	143	0,77	2
Stred	15 227	75	0,49	5
Východ	18.554	130	0,70	3
Spolu	52.293	348	0,65	10

V roku 2004 bolo vyšetrených **52.293 novorodencov** a zachytených **10 prípadov fenylketonúrie. Incidencia 1: 5229 živorodených.**

Rozdelenie zachytených prípadov:

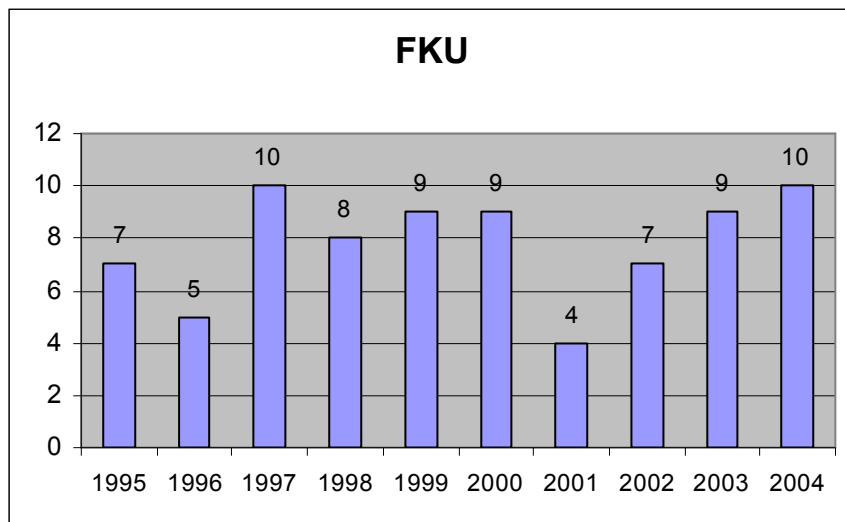
Fenylketonúria.....9

Hyperphenylalaninémia.....1

Od roku 1995 bolo vyšetrených 550.616 novorodencov na fenylketonúriu a zachytených

77 detí s fenylketonúriou. Incidencia 1 : 7151 živorodených.

Obrázok 2. Grafické znázornenie potvrdených prípadov FKU 1985 - 2004



6 SKRÍNING KONGENITÁLNEJ ADRENÁLNEJ HYPERPLÁZIE (CAH) – VÝSLEDKY 2004

Skríning kongenitálnej adrenálnej hyperplázie je založený na meraní hladiny 17- hydroxyprogesterónu (17-OHP) v suchej kvapke krvi novorodencov metódou imunoluminometrickej analýzy, kitom Neo –17-OHP LIA od firmy Immunotech Praha. Je závislý na pôrodnej hmotnosti a zrelosti novorodenca, čomu je prispôsobený cut off limit. Jeden a pol ročné výsledky cut off limitov sú po štatistickom spracovaní hodnôt novorodencov v štyroch kategóriách nasledovné:

- A. pôrodná hmotnosť(p.h.)nad2500g.....15 ng/mL
- B. p.h. 2000 – 2500g.....25 ng/mL
- C. p.h. 1500 – 1999g.....32 ng/mL
- D. p.h. pod 1500g.....40 ng/mL

V prípade, že zrelosť novorodenca je menej ako 38.týždeň, hodnotíme ako kategóriu C. Zmenené - vyššie hodnoty 17-OHP majú aj novorodenci ktorých matka resp. oni dostávali perinatálne steroidy a novorodenci v intenzívnej starostlivosti. Tieto údaje sa uvádzajú v Protokole pre skríning. V každej kategórii sa rozlišuje hodnota šedej zóny a hodnota pre horúci recall. Pre šedú zónu platí režim opakovanej suchej kvapky, odobratý praktickým lekárom novorodenca. Pre horúci recall platí režim nahlasovania záchytu recall centru v príslušnom regióne.

Región	Počet vyš. novorodencov	Recall	%	Záchyt CAH
Západ	18.512	62	0,33	1
Stred	15.227	18	0,11	3
Východ	18.554	41	0,22	6
Spolu	52.293	121	0,127	10

V roku 2004 bolo vyšetrených 52.293 novorodencov a zachytených 10 prípadov CAH. Incidencia 1 : 5229 živorodených.

Bolo zachytených ešte ďalších 12 prípadov miernejšej formy ochorenia, presná klasifikácia ešte nie je kompletná a realizujú ju recall centrá. Bol zachytený aj jeden prípad hypokortizolizmu - nie CAH. Na reskríning bolo vyšetrených 2150 novorodencov (6,4% novorodencov), väčšinou išlo o chorých novorodencov, kde patologický stav ovplyvňuje steroidogenezu. **Z reskríningov boli potvrdené 4 prípady CAH.**

Rozdelenie zachytených prípadov:

Podľa pohlavia sme zachytili CAH u 8 chlapcov a 2 dievčat

CAH klasická forma so soľnou poruchou.....6

CAH jednoduchá viriliujúca forma.....4

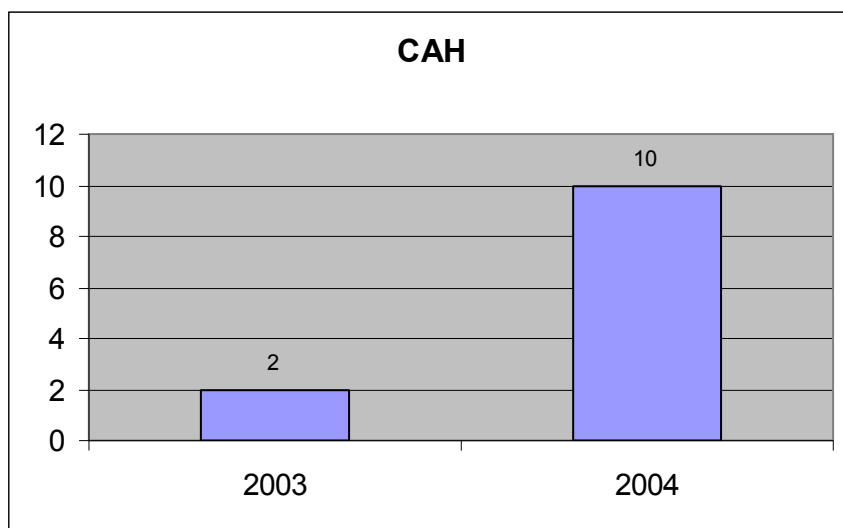
CAH bližšie ešte neurčená forma.....12

Doteraz bolo vyšetrených na skríning CAH 65 632 novorodencov a zachytených 12 prípadov kongenitálnej adrenálnej hyperplázie.

Incidencia za 1,5 ročné obdobie je 1 : 5469 živorodených.

Obrázok3. Grafické znázornenie potvrdených prípadov CAH 2003 –2004.

Pozn. v roku 2003 bolo vyšetrených len 13339 novorodencov.



Záverom je možné konštatovať, že :

a./ Model skríningu novorodencov v SR predstavuje 100 % funkčný organizačne-diagnostický systém, ktorým sa zachytáva populácia narodených detí a včasným spôsobom realizujú opatrenia na zaistenie optimálneho vývoja zachytených prípadov. Z hľadiska organizačného je tento systém schopný v najkratšom čase zachytiť patologickú hodnotu, nájsť kontakt na dieťa a zaistiť jeho okamžité doriešenie a liečbu. Navyše dokáže zaregistrovať dieťa, ktorého vzorka nebola na skríning odoslaná. Táto schopnosť pracoviska je aj z celovetového aspektu ojedinelá, pretože skríningové centrá spravidla garantujú len výsledky zaslaných prípadov a záchyt populácie udávajú len neadresne a nepriamo - porovnaním počtov narodených a vyšetrených. Skutočnosťou zostáva, že za celú dobu realizácie skríningu v SR

nebol zaznamenaný ani jeden únik pozitívneho prípadu. Organizačná činnosť ktorá je uvádzaná v štandardoch správy predstavuje determinujúcu časť činnosti SCN z hľadiska jeho efektivity.

b./ Laboratórnu diagnostiku SCN SR vykazuje vysoký objem výkonov, trvalé vyhodnocovanie pásiem šedej zóny a horúceho recallu, a dôsledné verifikovanie došlých vzoriek vo vzťahu k údajom o stave dieťaťa (príjem stravy, steroidy, zrelosť, ai.). Pritom spôsob spracovávania vzoriek z terčika " suchej kvapky krvi " - dry blood spot analýza je technicky podstatne náročnejší ako stanovenie hodnôt zo séra - hlavne v uvedených objemoch vzoriek. V roku 2004 pribudol jeden skrining - čo znamená nárast počtu vyšetrení o 52 000 detí. SCN SR tento nápor zvládlo bez nedostatkov a bez nárastu pracovníkov. Kvalita diagnostiky je trvale overovaná referenčnými pracoviskami v zahraničí (EÚ) a SCN tak splňuje všetky náročné kritériá a je zaradené v sieti takýchto pracovísk v Europe.

Bezprostrednou perspektívou ďalšieho rozvoja je rozšírenie prenatálneho skriningu - diagnostiky vrodených vývojových chýb (VVCH) a Downovho syndrómu, ktorý SCN vykonáva od roku 1991 pre Perinatologické centrum FNŠP F.D. Roosevelta B. Bystrica a aj iné prenatálne pracoviská - zachovávajúc filozofiu aktívneho dosledovania patologických výsledkov. Len tento organizačný systém garantuje, že pozitívny výsledok nezostane nepovšimnutý a zefektívni sa dopad prenatálnej diagnostiky.

Ďalšou " ponukou " SCN, ktorá sa už čiastočne využíva aj v súčasnosti je monitorovanie liečby u detí s KH, FKU a CAH pomocou stanovenia hladín uvedených parametrov zo suchej kvapky. Túto vzorku môže nabrat' aj príslušný lekár, starajúci sa o dieťa, ba dokonca matka pri zavádzaní novej stravy u fenylketonurika, či dieťaťa s CAH, ktoré sa " nejaví v poriadku". Nie každé laboratórium stanovuje uvedené parametre a naviac tento spôsob vytvára možnosť " home monitoringu " ktorý sa už osvedčil u diabetikov, hypertonikov.

Z dlhodobého aspektu je vysoko perspektívne zavádzanie skriningu ďalších ochorení, ktoré splňujú požadované predpoklady. Patrí sem cystická fibróza, MCAD, či deficit biotinidázy, a iné. Všetky práce zo zavádzania skriningu vo svete konštatujú, že ekonomicky najdrahšie a medicínsky najnáročnejšie je zaviesť prvý skrining. Každý ďalší už len zapadne do organizačného modelu a predstavuje len zlomok náročnosti prvého. V plnom rozsahu môžeme potvrdiť túto skutočnosť, kde zavedenie skriningu KH v SR vyžadovalo 6 rokov práce, naproti tomu zavedenie CAH pol roka testovania a 10 minút správneho ministrovho rozhodnutia.

3. 2. 2005

RNDr. Mária Knapková
vedúca lab. SCN SR

Prof. MUDR. Svetozár Dluholucký, CSc.
vedúci SCN SR