SKRÍNINGOVÉ CENTRUM NOVORODENCOV SR
Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Banská Bystrica
Námestie L. Svobodu 4, 974 09 Banská Bystrica
tel + fax. : 048/ 472 65 47, tel : 048/472 65 84 e-mail: scn@dfnbb.sk

SKRÍNING NOVORODENCOV SR
Správa za rok 2011.

Skríningové centrum novorodencov SR (SCN SR) pri Detskej fakultnej nemocnici s poliklinikou v Banskej Bystrici je centrálne laboratórium pre novorodenecký skríning kongenitálnej hypotyreózy (KH), fenylketonúrie (FKU), kongenitálnej adrenálnej hyperplázie (CAH) a cystickej fibrózy (CF). Vyšetruje suché krvné vzorky všetkých novorodencov, odoberané v 72 - 96. hodine života. Novorodenecký skríning KH, FKU, CAH a CF je právne podložený 64. Odborným usmernením číslo 18728/2008 - OZS Vestníka MZ SR Čiastka 58 – 60. Štandardizované postupy SCN SR spĺňajú jednotlivé Články Odborného usmernenia MZ SR.

A. Novorodenecký skríning kongenitálnej hypotyreózy.

V skríningu KH laboratórium vyšetruje tyreotropný hormón (TSH) v suchej krvnej vzorke metódou TSH ILMA, čo je imunoluminometrické kvantitatívne stanovenie TSH súpravou od firmy Immunotech Praha. Doporučená a overená hodnota cut-off limitu je 10 mIU/L - upresňovaná podľa denného vyhodnocovania priemernej hodnoty. Hodnoty v rozmedzí 10 – 20 mIU/L sa hodnotia ako „mierne“ suspektné (šedá zóna), hodnoty nad 20 mIU/L sú považované za „horúci“ recall. SCN SR je zaradené do externej kontroly kvality (Referenzinstitute fur Bioanalytik DGKL, Bonn) a má platný Certifikát, monitorovaný 4 krát do roka. V laboratóriu je zavedená aj interná kontrola kvality na presnosť a správnosť metódy.

Región	Počet vyšetrených novorodencov	Recall	%	Záchyt KH
Západ	21593	166	0,76	8
Stred	15228	152	0,99	7
Východ	18319	118	0,64	7
Spolu	**55 140**	**436**	**0.79**	**22**

V roku 2011 bolo vyšetrených 55 140 novorodencov a zachytených 22 prípadov KH, incidencia je 1 : 2506.

Rozdelenie zachytených prípadov:

Agenéza.....1
Ektopia.....1
Dyshormogenéza.....6
Hypoplázia ŠŽ.....6
Struma.....3
Autoimunitná tyreoiditída.....1
KH bližšie nešpecifikovaná..... 4

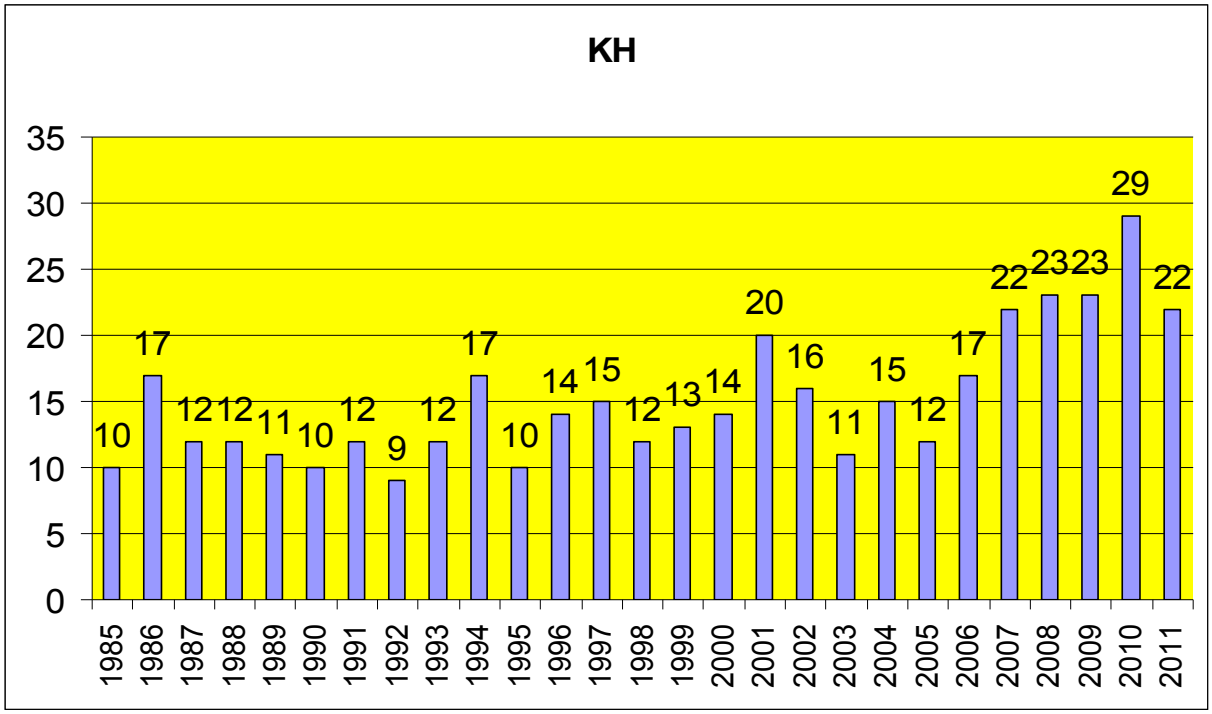
Z počtu **436 suspektných záchytov (recall)** bolo okrem klasických kongenitálnych hypotyreóz zachytených **40 tranzietných hypotyreóz**, zostávajú v sledovaní recall centier.
Oneskorene zvýšená hladina (late) TSH bola zachytená u **šiestich prípadov**. Vzostup TSH bol zachytený v reskríningoch, priemerný deň záchytu diagnózy u late formy **bol 25. deň** (17. -36.) života. **Od roku 2004, kedy bola reskríning zavedený, je to spolu 26 takto zachytených prípadov hypotyreóz.** Väčšinou sú to deti s NPH.
Priemerná hodnota TSH u zachytených prípadov bola 62,56 mIU/L (8,42 – 202,14) a priemerný deň nahlásenia diagnózy bol 10,76 dňa (9 –14).
Z počtu 22 záchytov je 12dievčat a 10 chlapcov.
V období 1985 - 2011 bolo v skríningu KH vyšetrených 1 704 805 novorodencov a zachytených 413 porúch štítnej žľazy, incidencia ochorenia 1 : 4128 živorodených.

Tabuľka štatistických parametrov novorodeneckého skríningu KH za rok 2011

	Positive CH	**Negative CH**	
Positive	**TP = 22**	**FP = 414**	**→PPV = TP/ (TP + FP) = 5,045%**
Negative	**FN = 0**	**TN = 55118**	**→NPV = TN/ (FN + TN) = 100 %**
	↓ **Sensitivity = TP/ (TP + FN) = 100%**	↓ **Specificity = TN/ (FP + TN) = 99,36%**	

Validita testu = 99,25%

Grafické znázornenie potvrdených prípadov KH 1985 – 2011



B. Novorodenecký skríning fenylketonúrie.

Skríning FKU sa realizuje pomocou kvantitatívneho fluorometrického stanovenia koncentrácie fenylalanínu v suchej kvapke krvi kitom neo PKU od firmy Immunotech. Stanovenie fenylalanínu podlieha interlaboratórnej kontrole pre novorodenecké skríningy (Medizinsches Zentrallaboratorium Geesthacht SRN) 5 krát ročne, výsledky externej kvality kontroly sú dobré. Pre skríning FKU je stanovený cut – off limit 150 umol/L. Hodnoty v rozmedzí 150 - 300 umol/L sú nahlasované ako šedá zóna, hodnoty nad 300 umol/L sú nahlasované ako horúci recall príslušným recall centrám.

Región	Počet vyšetrených novorodencov	Recall	%	Záchyt FKU
Západ	21 593	61	0,28	7
Stred	15 228	24	0,16	4
Východ	18 319	59	0,32	4
Spolu	**55 140**	**144**	**0,25**	**15**

V roku 2011 bolo vyšetrených 55 140 novorodencov a zachytených 15 prípadov hyperphenylalaninémie. Incidencia 1 : 3676 živorodených.

Rozdelenie zachytených prípadov:
Hyperfenylalaninémia.....9
Fenylketonúria.....6

Priemerná hodnota fenylalanínu u zachytených prípadov bola 650,38 umol/L (157 – 1424).
Priemerný deň nahlásenia diagnózy do recall centier bol 8,8 dňa (1 - 13). Zo zachytených prípadov je 8 dievčat a 7 chlapcov.

Dieťa s kódom SNA1121 bolo diagnostikované ako klasická fenylketonúria krátko po narodení genetickou molekulárnou analýzou na genetickom pracovisku Spišskej Novej Vsi, homozygot pre najčastejšiu rómsku mutáciu R252W. V rodine dieťaťa má bratranec fenylketonúriu. Stanovením hladiny phe zo suchej krvnej vzorky okrem skríningu aj u pacientov s fenylketonúriou pomáhame monitorovať správnosť liečby fenylketonúrie. U **223 pacientov, vyšetrili sme 1943 vzoriek**. Sú medzi nimi aj dospelé tehotné pacientky s fenylketonúriou, kde je kontrola mimoriadne dôležitá z hľadiska vývoja plodu a stavu matky.

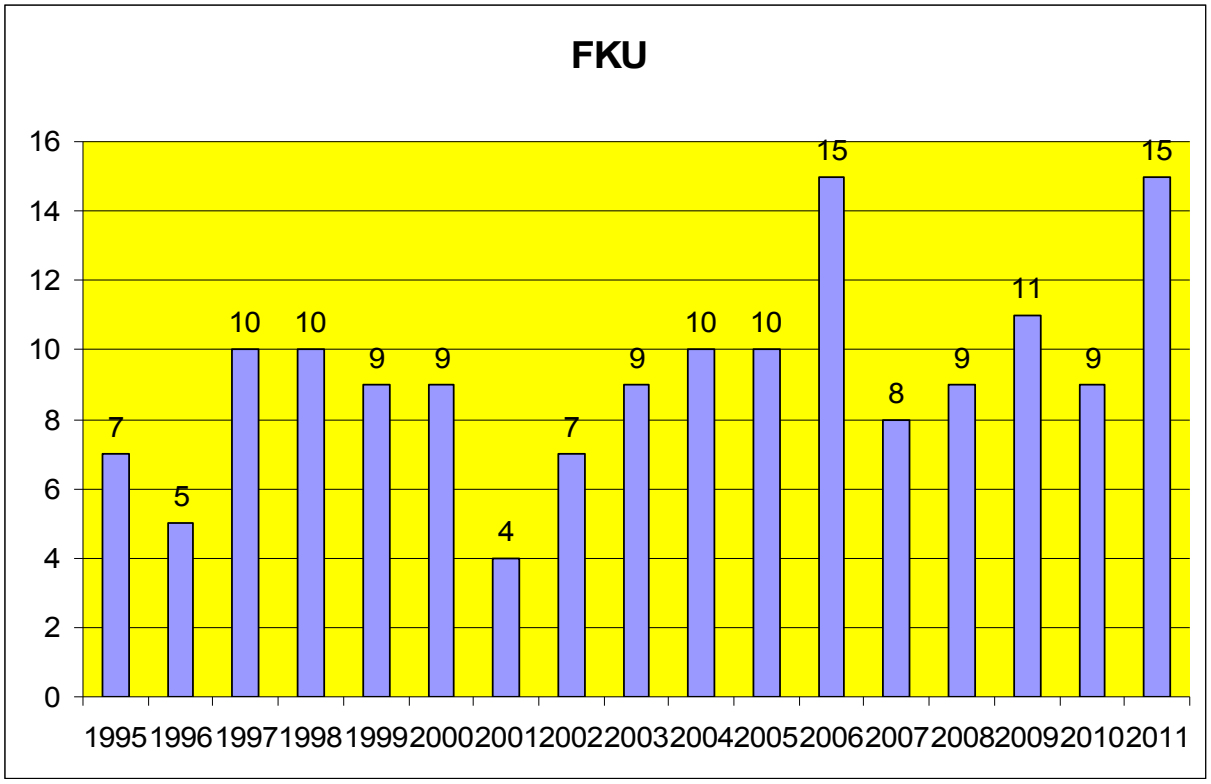
Od roku 1995 bolo vyšetrených 927 524 novorodencov a zachytených 157 detí s fenylketonúriou, incidencia ochorenia je 1 : 5908 živorodených.

Tabuľka štatistických parametrov novorodeneckého skríningu FKU za rok 2011

	Positive PKU	**Negative PKU**	
Positive	**TP = 15**	**FP = 129**	**→PPV = TP/ (TP + FP) = 15,27%**
Negative	**FN = 0**	**TN = 55125**	**→NPV = TN/ (FN + TN) = 100 %**
	↓ Sensitivity = TP/ (TP + FN) = 100%	**↓ Specificity = TN/ (FP + TN) = 99,70%**	

Validita testu = 99,76 %

Grafické znázornenie potvrdených prípadov FKU 1995 - 2011



C. Novorodenecký skríning kongenitálnej adrenálnej hyperplázie .

Skríning CAH je založený na meraní hladiny 17 hydroxyprogesterónu (17OHP) v suchej kvapke krvi novorodencov metódou imunoluminometrickej analýzy, súpravou Neo 17OHP LIA od firmy Immunotech Praha. Hladina 17 OHP je závislá na pôrodnej hmotnosti a zrelosti novorodenca, čomu je prispôsobený cut off limit, v rozsahu od 15 ng/ml - 40 ng/mL. Cut off limit je upresňovaný denne podľa priemernej hodnoty. Sme zaradení do externej kontroly kvality s platným certifikátom, monitorovaným 4 krát ročne spolu s TSH v DGKL Bonn.

Región	Počet vyšetrených novorodencov	Recall	%	Záchyt CAH
Západ	21593	37	0,17	1
Stred	15 228	26	0,17	0
Východ	18 319	31	0,17	0
Spolu	**55 140**	**94**	**0,17**	**1**

V roku 2011 bolo vyšetrených 55 140 novorodencov a zachytený 1 prípad CAH. Incidencia 1 : 55 140 živorodených.

Rozdelenie zachytených prípadov:
Klasicka forma CAH, soľná forma.....1 (dievča)
Genetická mutácia: homozygot pre In2 G mutáciu

Okrem toho sme zachytili **3 prípady prechodnej enzýmovej poruchy steroidogenézy s hypokortizolémiou bez CAH**.
Priemerná hodnota 17OHP u soľnej formy ochorenia bola 690,65 ng/mL .
Priemerný deň nahlásenia diagnózy je 3 deň života.

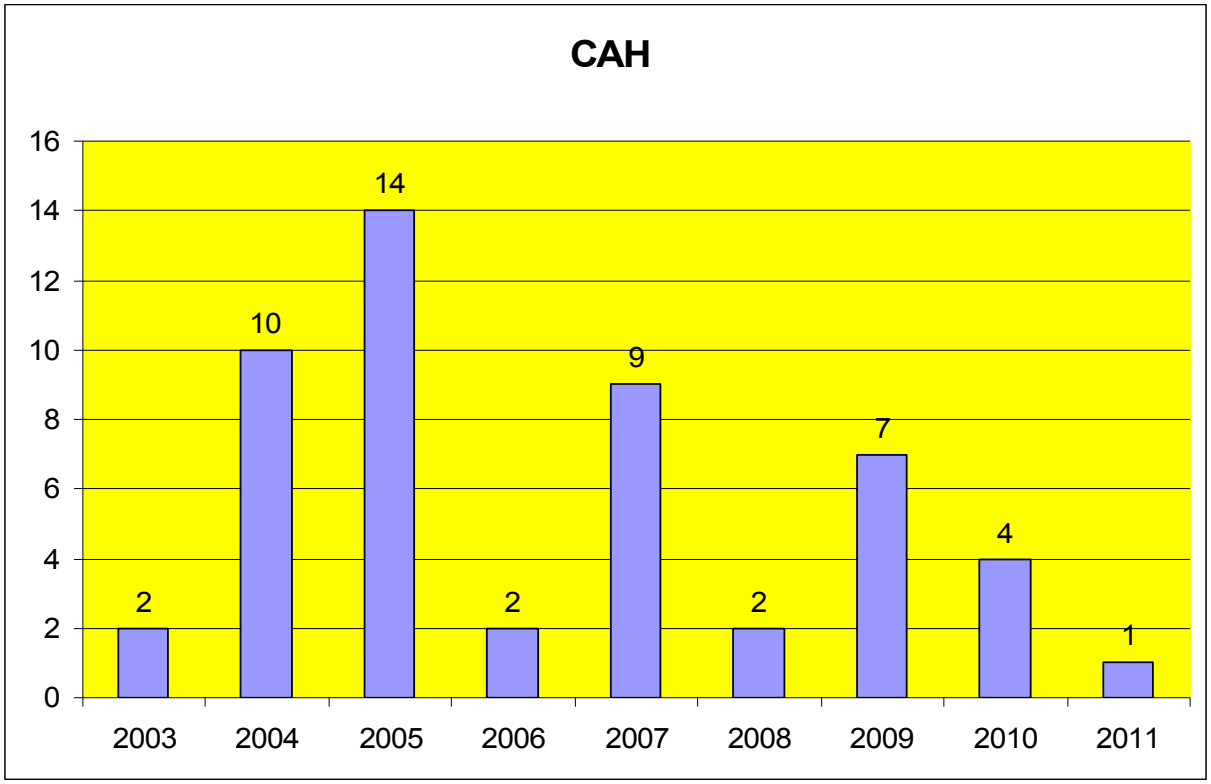
Od roku 2003 bolo vyšetrených 442 540 novorodencov a zachytených 51 prípadov CAH.
Incidencia 1 : 8 677 živorodených.

Tabuľka štatistických parametrov novorodeneckého skríningu CAH za rok 2010

	Positive CAH	**Negative CAH**	
Positive	**TP = 1**	**FP = 93**	**→PPV = TP/ (TP + FP) = 1,063%**
Negative	**FN = 0**	**TN = 55139**	**→NPV = TN/ (FN + TN) = 100 %**
	↓ Sensitivity = TP/ (TP + FN) = 100%	**↓ Specificity = TN/ (FP + TN) = 99,83%**	

Validita testu = 99,83%

Grafické znázornenie potvrdených prípadov CAH 2003 - 2011



D. Novorodenecký skríning cystickej fibrózy.

Skríning CF sa vyšetruje v SCN SR od 1. 2. 2009. Stanovuje sa hladina imunoreaktívneho trypsinogénu (IRT) v suchej krvnej vzorke súpravou neo IRT ILMA KIT firmy Immunotech.. Princíp metodiky je imunoluminometrické stanovenie IRT v suchej krvnej vzorke typu „sandwich“. Výsledky sú udávané v ng/mL. V skríningu CF je zavedený algoritmus IRT/IRT, čo znamená meranie IRT v dvoch vzorkách u suspektných pacientov. Rozhodujúci limit (cut off) pre prvý odber (IRT/1) vo vzorke odobratej v čase 72. – 96 . hodiny života je 70 ng/mL (99 % percentil). Rozhodujúci limit pre druhý odber (IRT/2), odobratý na 14. – 21. deň života je 60 ng/mL, zmena od 11.10.2011 z dôvodu zmeny protilátky diagnostickej súpravy.
Externú kontrolu kvality realizuje CDC (Centers for Disease Control and Prevention), Atlanta, Newborn Screening Quality Assurance Program. Za rok 2011 bol získaný Certifikát úspešnosti externej kontroly kvality.

Región	**Počet vyšetrených novorodencov**	**Recall**	**%**	**Záchyt CF**
Západ	21 593	104	0,48	7
Stred	15 228	84	0,55	4
Východ	18 319	150	0,82	0
Spolu	**55 140**	**338**	**0,66**	**11**

V roku 2011 bolo vyšetrených 55 140 novorodencov a zachytených 11 prípadov cystickej fibrózy. Incidencia ochorenia 1 : 5012 živorodených.

Priemerná hodnota IRT/1 bola 225,91 ng/mL (69,08 – 535,20), priemerná hodnota IRT/2 87,25 ng/mL (50 - 136). Priemerný deň nahlásenia diagnózy bol 16,5 dňa života (9 – 32). Priemerná koncentrácia chloridov v pote, vyšetrovaných pilokarpínovou iontoforézou, bola 96,45 mmol/L (52 – 128). Zo zachytených prípadov je 9 dievčat a 2 chlapci.

Genetické mutácie zachytených prípadov sú nasledovné:

Δ F508/Δ F508.....4
ΔF508/CFTR 2,3 del 2
Δ F508/neznáma.....1
Δ F508/E92X.....1
ΔF508/G178R.....1
2143delT/3272-26AG.....1
3849+10kb CT homozygot.....1

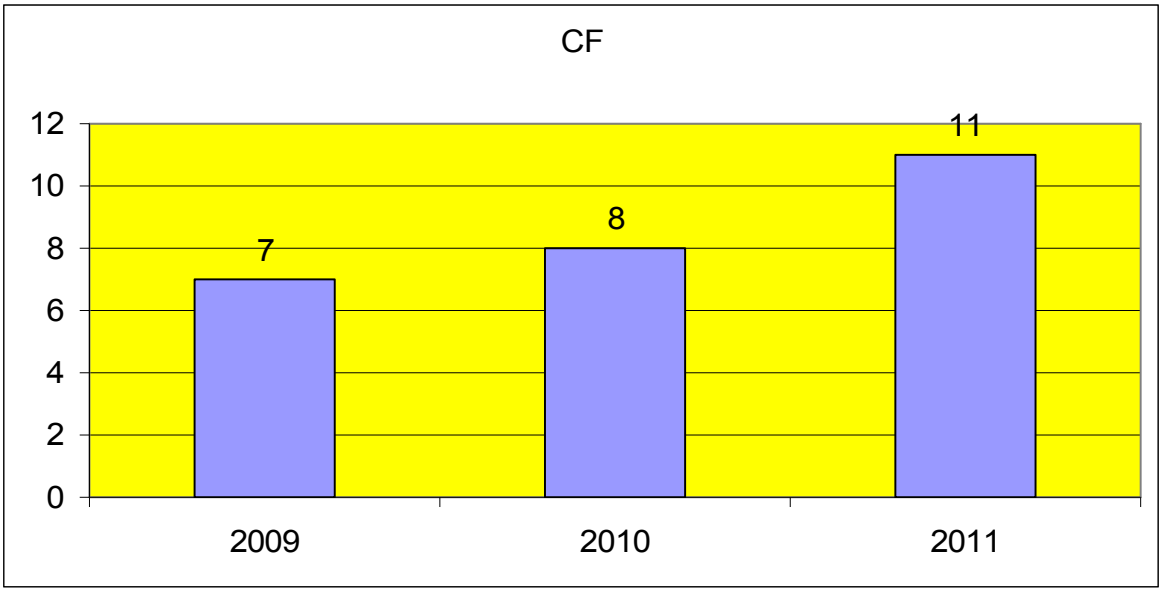
Od 1.2.2009 bolo vyšetrených 164 199 novorodencov a zachytených 26 detí s cystickou fibrózou, incidencia ochorenia 1 : 6315 živorodených.

Tabuľka štatistických parametrov novorodeneckého skríningu CF za rok 2011

	Positive CF	Negative CF	
Positive	TP = 11	FP = 327	→PPV = TP/ (TP + FP) = 3,25%
Negative	FN = 0	TN = 55129	→NPV = TN/ (FN + TN) = 100,00 %
	↓ Sensitivity = TP/ (TP + FN) = 100,00%	↓ Specificity = TN/ (FP + TN) = 99,40%	

Validita testu = 99,41%

Grafické znázornenie potvrdených prípadov CF 2011



Etnické parametre v skríningu cystickej fibrózy.

Región	Počet novor.	Počet bez „R“	Počet „R“
ZSK	**21593**	**20634**	**959**
SSK	**15228**	**13736**	**1492**
VSK	**18319**	**13491**	**4828**
Spolu	**55140**	**47861** **86,8%**	**7279** **13,2%**

ZSK
Počet európskeho etnika.....20 634..... recall.... 94.....**0,45%**
Počet rómskeho etnika.....959..... recall ....10.....**1,04%**
SSK
Počet európskeho etnika.....13 736..... recall....71.....**0,51%**
Počet rómskeho etnika.....1 492..... recall....13.....**0,87%**
VSK
Počet európskeho etnika.....13 491..... recall..113.....**0,83 %**
Počet rómskeho etnika.....4 828..... recall...37.....**0,76%**

Spolu	Počet novor.	Recall	%
Európske etnikum	**47 861**	**278**	**0,58**
Rómske etnikum	**7279**	**60**	**0,82**

V skríningu CF používame pre rómske etnikum IRT/1 cut off 84 ng/mL a IRT/2 cut off 72 ng/mL - vyšší o 20% oproti európskemu etniku. Štatistický súbor sme prezentovali na 9. Pediatrickom kongrese v Banskej Bystrici v prednáške Etnické aspekty novorodeneckého skríningu CF na Slovensku. Napriek vyššiemu cut off limitu je percento recallu rómskych detí vyššie oproti ostatným. V rozpore s tým doteraz nebol potvrdený diagnostickým testom žiadny prípad cystickej fibrózy v rómskom etniku.

D. Efektivita skríningu novorodencov SR

Okrem prvých odberov vyšetrujeme u indikovaných novorodencov aj opakovanú suchú krvnú vzorku (reskríning), odber podľa Odborného usmernenia na 10. – 14. deň deň života.
V roku 2011 sme vyšetrili 3356 reskríningov, čo predstavuje 6,07 % z počtu narodených detí.
Z reskríningov sme zachytili **6 prípadov kongenitálnej hypotyreózy.** (uvedené vyššie).
V skríningu CF sme vyšetrili IRT/2 v druhej vzorke u **1349 pacientov.**

Počet živonarodených detí na Slovensku v roku 2011 (Štat. úrad SR):		**60 813**
Narodení mimo Slovenska (Štat. úrad SR, Osobitná matrika)	:	**5 691**
Reálny počet detí pre skríning	:	**55 122**
Počet detí vyšetrených v SCN	:	**55 140**
Rozdiel počtu narodených detí (reál) a počtu vyšetrených detí	**:**	**+ 18**
Záchyt populácie skríningom	**:**	**100,03 %**
Počet detí vyšetrených v SCN, prvá vzorka	:	**55 140**
Počet reskríningových vyšetrení (nezrelé deti, medikácia, a i.)	:	**3 356**
Počet druhých vzoriek IRT/2	**:**	**1 349**
Celkový počet skríningových vyšetrení 2011	**:**	**59 845**

E. Závery

Predložené výsledky svedčia o trvalo vysokej efektivite činnosti SCN SR, ktorá sa prejavuje v
a./ Vysokej spoľahlivosti skríningových vyšetrení – vyše 99% validity testov, verifikovaných a potvrdzovaných na špičkových svetových referenčných pracoviskách
b./ Jasne a precízne definovaných zón cut-off pozitivity, pričom originálnym je stanovovanie šedej zóny a horúceho recallu – zaisťujúce včasnosť doriešenia suspektných prípadov,
c./ Organizačnej štruktúre a spolupráci pracovísk s definovaním a doriešovaním zachytených prípadov v recall centrách (originálny SR model) s vysokou medicínskou a ekonomickou efektivitou (doriešenie typu poruchy ešte pred zahájením liečby, trvalé sledovanie v recall

centrách, možnosť kontrol hladín na SCN SR, definitívne diagnostické postupy mimo skríning)
d./ bezchybne fungujúcej logistike – organizácii dovoľujúcej v reálnom čase zistiť únik zo skríningu a definovať presne záchyt populácie.

Od zavedenia skríningu CF sa už v prvých analýzach preukázal fenomén falošnej pozitivity skríningového testu – hodnôt IRT u detí rómskeho etnika. Fakt, že hladiny IRT bývajú rôzne v rôznych etnikách bol v literatúre dokumentovaný celým radom prác. S cieľom minimalizovať percento falošnej pozitivity CF v tomto etniku – a tým psychickej traumy rodiny, je sledované etnikum a cut-off point je o 20% vyšší ako u ostatných detí. Je to významný prínos v skríningu – o to skôr, že CF u tohto etnika zatiaľ nebola u nás zistená. Naviac, uvedená okolnosť má význam v oblasti základného výskumu v patogeneze CF. V USA boli publikované práce konštatujúce nárast incidencie KH, pričom sa príčinu zatiaľ nepodarilo zistiť. Analýzou nášho súboru od roku 1985 (26 rokov) konštatujeme ako druhé pracovisko vo svete vysoko signifikantný nárast, naviac s analýzou typov KH, ktoré sa na ňom podieľajú. Tieto faktory potvrdzujú vedecký prínos pracoviska v medzinárodnej úrovni. SCN SR a jeho garanti (SD, MK) sa stali členmi EUNENBS (European Union of the National Experts in Newborn Screening), v ktorej aktívnou účasťou prispeli k analýze a vypracovaniu guidelines novorodeneckého skríningu v štátoch EÚ. Na konci roka 2011 boli realizované prípravné kroky pre rozšírenie skríningu o ďalšie metabolické - geneticky podmienené zriedkavé ochorenia (Rare Diseases) na báze vyšetrení pomocou tandemovej hmotnostnej spektrometrie (ms/ms) v nasledujúcom období. Tento krok patrí medzi základné programové úlohy v oblasti zdravotnej starostlivosti o zriedkavé choroby v štátoch EÚ v najbližších rokoch.

V BB 20. 3. 2012

RNDr. M. Knapková,
Vedúca SCN SR

Prof. MUDr. S. Dluholucký, CSc.,
odborný garant skríningu