

PREVENCE V PEDIATRII

Screening v pediatrii

Screening in paediatrics

Jan David^{1,2}, Felix Votava¹

¹Klinika dětí a dorostu,
3. lékařská fakulta,
Univerzita Karlova a FN
Královské Vinohrady, Praha

²Soukromá pediatrická
a nutriční ambulance,
Praha 47

SOUHRN

David J, Votava F. Screening v pediatrii

Screening představuje významný preventivní nástroj pediatrie. Svou povahou spadá do prevence sekundární. Zahnuje celoplošné, pravidelné, ministerstvem zdravotnictví definované (formou vyhlášky či metodického pokynu) screeningu, jmenovitě novorozenecký laboratorní screening, vyhledávání vývojové dysplazie kyčlí, vrozených a získaných sluchových vad, oftalmoskopické vyšetření k odhalení kongenitální katarakty a systém pravidelných preventivních prohlídek praktickým lékařem pro děti a dorost. Existují i další screeningová vyšetření, která však zatím nejsou důsledně celoplošná, například u novorozenců a kojenců ultrazvukové vyšetření vývojových vad urotraktu či vyhledávání kritických srdečních vad měřením saturace krve kyslíkem. Předkládaný článek pojednává o obecné úloze screeningu v pediatrii, jeho principech, metodách a rizicích.

Klíčová slova: screeningový program, novorozenecký screening, falešná pozitivita, falešná negativita, prevence

SUMMARY

David J, Votava F. Screening in paediatrics

Screening is an important preventive tool of paediatrics and secondary prevention. It includes nation-wide, regular, Ministry of Health-defined (in the form of decree or methodological guidance) screenings, namely neonatal laboratory screening, ultrasound screening for developmental hip dysplasia, congenital deafness, ophthalmoscopic examination to detect congenital cataracts, and system of regular preventive appointments by a general practitioner for children and adolescents. There are other screening examinations, which are not yet consistently full-scale, for example in newborns and infant kidney's ultrasound examination or measuring blood oxygen saturation to detect critical heart defects. This article discusses the general role of screening in paediatrics, its principles, methods and risks.

Key words: screening program, neonatal screening, false positivity, false negativity, prevention

Korespondenční adresa:

MUDr. Jan David, Ph.D.
Soukromá pediatrická a nutriční ambulance Praha 4
Podolská 1485/10a
147 00 Praha
vzdelavani@drdavid.cz

ÚVOD

Prevence představuje významný aspekt pediatrie, jejíž význam je u právě rostoucího organismu jedinečný. Vhodně nastavený preventivní program může zabránit vzniku nemoci či ji odhalit v jejím časném stadiu, a zabránit tak další progresi či komplikacím. Pediatrie disponuje mnoha preventivními nástroji, zejména systémem povinné vakcinace, strukturovaných preventivních prohlídek či novorozeneckým screeninem. Samotný screening spadá do tzv. sekundární prevence. Jedná se o aktivní, v daném regionu obvykle celoplošné vyhledávání nemocí v jejich časném

(preklinickém) stadiu, tedy dříve, než se stačí klinicky projevit a nenávratně poškodit zdraví, či dokonce zapříčinit úmrtí jedince.⁽¹⁾

PRINCIPY SCREENINGU

Metody užívané při screeningu jsou kromě klinického vyšetření též laboratorní a zobrazovací. Za zakladatele novorozeneckého laboratorního screeningu je považován prof. Robert Guthrie (1916–1995), který v roce 1965 ve Spojených

Tab. 1: **Obecné principy screeningového programu dle Wilsona a Jungnera (1968)**⁽²⁾

- Vyhledávaná nemoc představuje významný zdravotní a sociální problém.
- Pro vyhledávanou nemoc existuje obecně uznávaná léčba.
- Ve screenované populaci jsou zajištěny podmínky pro diagnostiku a léčbu vyhledávané nemoci.
- Vyhledávaná nemoc má rozpoznatelnou časnou fázi.
- Pro vyhledávanou nemoc existuje obecně uznávaný screeningový test.
- Screeningový test je přijatelný pro většinu populace.
- Vyhledávaná nemoc je jasně definovaná, její patofyziologický průběh je znám.
- Existuje konsenzus o tom, kdo má být léčen.
- Náklady jsou státem akceptovatelné.
- Vyhledávání pacientů je kontinuálním procesem.

státech amerických jako první použil princip tzv. suché krevní kapky na filtračním papíru odebírané novorozencům z paty a zavedl tzv. bakteriálně inhibiční metodu k celoplošnému screeningovému programu pro detekci fenylketonurie. O tři roky později byly na žádost Světové zdravotnické organizace formulovány obecné principy screeningového

programu (Wilson a Jungner, 1968).⁽²⁾ Jedná se o deset obecných kritérií (tab. 1) charakterizujících vhodnost zařazení dané nemoci do screeningového programu. Nemoc musí být jasně definovaná a svým výskytem v dané populaci častá, přičemž musí představovat významný zdravotní a sociální problém. Zároveň je pro danou nemoc dostupný obecně uznávaný screeningový test k jejímu odhalení. V neposlední řadě existuje známá léčba, která zásadně pozitivně ovlivní její průběh, a společnost musí být schopna zajistit tuto léčbu všem screeningem detekovaným jedincům. S medicínským pokrokem a rozvojem technologií postupně screeningové programy expandovaly a stále expandují ve světě i u nás. S tímto rozšiřováním však vznikaly problémy nejen odborné, ale i etické, ekonomické, geografické, legislativní a politické, které mohou být důvodem, proč původní Wilsonova a Jungnerova kritéria jsou u některých nemocí naplňována problematicky či relativizována.

SCREENINGOVÉ PROGRAMY V PEDIATRII

Screeningový program je možné realizovat celoplošně (celostátně) či pouze selektivně u rizikových skupin. Obecně

Tab. 2: **Screeningové pediatrické programy prováděné v České republice**^(4,5,7–9)

Vyhledávaná nemoc	Metoda	Věk
Kritické srdeční vady	Pulzní oxymetrie	Zejména novorozenci
Vývojová kyčelní dysplazie	Sonografie	Novorozenci, kojenci
Kongenitální katarakta	Oftalmoskopie	Novorozenci
Vrozené vady uropoetického ústrojí	Sonografie	Novorozenci, kojenci
Vrozená nebo genetická onemocnění <ul style="list-style-type: none">• Fenylketonurie/hyperfenylalaninémie• Kongenitální hypotyreóza• Deficit 21-hydroxylázy• Cystická fibróza• Deficit dehydrogenáz acyl-CoA se středně dlouhým řetězcem• Deficit dehydrogenáz 3-hydroxyacyl-CoA s dlouhým řetězcem• Deficit dehydrogenáz acyl-CoA s velmi dlouhým řetězcem• Deficit karnitinpalmitoyltransferázy I• Deficit karnitinpalmitoyltransferázy II• Deficit karnitinacylkarnitintranslokázy• Glutarová acidurie, typ I• Leucinóza• Izovalerová acidurie• Citrulinémie• Deficit biotinidázy• Homocystinurie při deficitu cystationin beta-syntázy• Homocystinurie při deficitu metylentetrahydrofolát reduktázy• Argininémie• Těžký kombinovaný imunodeficit• Spinální svalová atrofie	Laboratorní novorozenecký screening (tandemová hmotnostní spektrometrie, imunoanalýza, turbidimetrie a genetická analýza)	Novorozenci
Sluchové vady	Měření otoakustických emisí, evokovaných potenciálů, audiometrie	Novorozenec, 5 let
Poruchy autistického spektra	Dotazník M-CHAT-R	18 měsíců
Riziko časného kardiovaskulárního onemocnění	Lipidogram	5 a 13 let
Riziko náhlé srdeční smrti u sportovců	Elektrokardiografie, zátěžové testy	

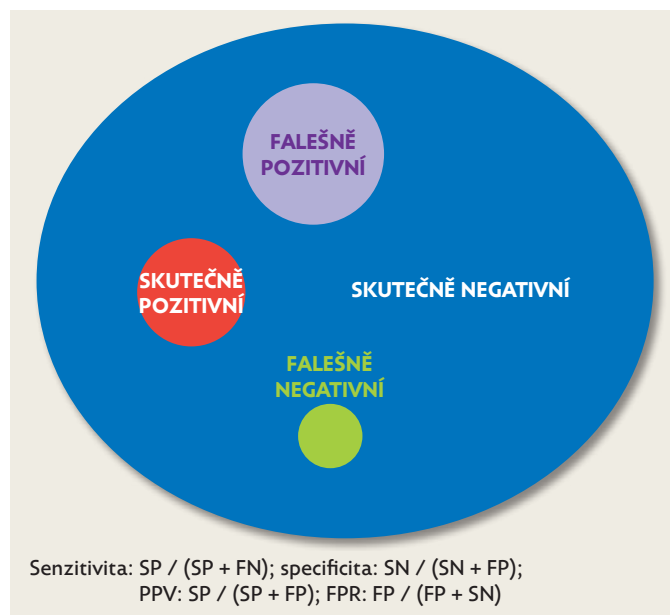
Kurzívou jsou označeny celoplošné screeningové programy.

však platí, že screening je tím efektivnější, čím větší část populace je vyšetřena. Způsob provedení screeningového programu je závislý na mnoha faktorech, nejen medicínských (incidence nemoci, dostupný screeningový nástroj, léčba), ale i ekonomických. Pod pojem novorozenecký screening lze v širším slova smyslu zahrnout první preventivní klinické vyšetření novorozence neonatologem či pediatrem s cílem pátrat po vrozených vývojových vadách či vrozených infekcích. Jmenovitě lze uvést screening kritických srdečních vad měřením preduktální a postduktální saturace krve kyslíkem (v současné době prováděný již na většině českých neonatologických pracovišt), celoplošné ultrazvukové vyšetření při vyhledávání vývojové dysplazie kyčelní, celoplošné oftalmoskopické vyšetření při vyhledávání kongenitální katarakty, vyšetření otoakustických emisí při vyhledávání vrozené hluchoty či selektivně ultrazvukové vyšetření urotraktu k časnému zachytu vrozených vývojových vad ledvin a vývodných cest močových (tab. 2).^(1,3–5) V užším slova smyslu je pod pojmem novorozenecký screening v pediatrii vnímán tzv. novorozenecký laboratorní screening, který je založen na stanovení koncentrace specifické látky (analytu) či průkazu genové mutace v kapce krve odebírané novorozencům na filtrační papír. Systém novorozeneckého laboratorního screeningu nespočívá pouze v laboratorní analýze, ale zahrnuje celou logistiku preanalytické a postanalytické části. V současné době zahrnuje dvacet vyhledávaných nemocí (tab. 2).^(5,6)

Systém preventivních prohlídek praktickým lékařem pro děti a dorost je klinickým screeningem, v definovaném věku doplněným měřením krevního tlaku či chemickým vyšetřením moče. Ve srovnání s většinou ostatních evropských zemí je u nás frekvence prohlídek četnější, zejména v kojeneckém věku. V osmnáctém měsíci věku se navíc provádí screening poruch autistického spektra pomocí speciálního dotazníku M-CHAT-R.⁽⁷⁾ Jedná se o vyšetření formou anamnestického pohovoru s rodičem a vyplnění skórovacího dotazníku, který je zaměřený na chování dítěte za specifických situací, například napodobování chování dospělých při hře, sledování reakcí rodičů na neobvyklé situace apod.

Získané sluchové poruchy se vyhledávají u pětiletých dětí metodou tónové prahové audiometrie.⁽⁸⁾ Ve věku pěti a třinácti let se v rámci preventivních prohlídek také doporučuje provádět laboratorní vyšetření lipidogramu u jedinců s pozitivní rodinnou anamnézou na přítomnost kardiovaskulárních nemocí ve věku pod 55 let.⁽⁹⁾ Selektivně se doporučuje provádět u hospitalizovaných nebo rizikových dětí nutriční screening k zachytu podvyživených dětí.⁽¹⁰⁾ V zahraničí se začíná uplatňovat například screening neuroblastomu detekcí kyseliny vanilmandlové v moči nebo aktivní vyhledávání myopie autorefraktometrickou metodou.^(11,12)

Pro úplnost lze zmínit také relativně nově zavedený screening rizika náhlé srdeční smrti u sportovců. V České republice je tento screening součástí preventivních sportovních prohlídek, které provádějí tělovýchovní lékaři, praktičtí lékaři nebo praktičtí lékaři pro děti a dorost. Zahrnuje fyzikální vyšetření, anamnestické zhodnocení kardiovaskulárního rizika a elektrokardiografii či zátěžové testy v závislosti na typu sportovní aktivity.⁽¹³⁾



Obr. 1: Vztahy jednotlivých pojmů charakterizujících screening: falešná pozitivita (FP), falešná negativita (FN), skutečná pozitivita (SP), skutečná negativita (SN), pozitivní prediktivní hodnota (PPV), podíl falešně pozitivních (FPR), zdroj vlastní

RIZIKA SCREENINGU

Pojmem pozitivní screeningový nález se rozumí, že jedinec má pouze zvýšené riziko dané nemoci. Screening je nástroj vyhledávací, nikoliv diagnosticky konfirmační. Proto v případě pozitivního nálezu je nezbytné provést návazná diagnostická testování, která onemocnění potvrdí nebo vyloučí. Screeningové programy lze hodnotit pomocí senzitivity, specificity a pozitivní prediktivní hodnoty. Senzitivitu screeningového testu definujeme jako poměr počtu zachycených nemocných k celkovému počtu nemocných, tj. s připočtením testem nezachycených jedinců (tzv. falešně negativních nálezu). Na druhé straně specificita představuje poměr počtu jedinců hodnocených screeningovým testem jako negativní k celkovému počtu zdravých jedinců, tj. s připočtením testem zachycených, tzv. falešně pozitivních jedinců. Mezi oběma parametry platí nepřímá úměra, tj. čím vyšší je senzitivita, tím nižší je specificita a naopak. Posledním parametrem, závislým na obou předchozích a prevalenci nemoci v populaci, je pozitivní prediktivní hodnota. Ta vyjadřuje poměr počtu nemocných zachycených screeningovým testem k celkovému počtu jedinců hodnocených testem jako pozitivní, tj. s připočtením falešně pozitivních nálezu. Pozitivní prediktivní hodnota je jinými slovy pravděpodobnost, že je osoba nemocná při pozitivním výsledku screeningového testu.⁽⁶⁾ Na obrázku 1 jsou znázorněny vztahy jednotlivých výše uvedených pojmů a jejich matematické vzorce.

Riziky screeningových programů jsou jak falešně pozitivní, tak i falešně negativní nálezu. Při pozitivním nálezu je zásadní diagnózu potvrdit nebo vyloučit konfirmačním vyšetřením. Falešná pozitivita přináší stigmatizaci zdravé části populace a vyšší nákladovost celého screeningového

programu. Souvisejícím problémem falešné pozitivitu screeningu je možnost detekce mírných forem vyhledávaných nemocí s rizikem zahájení léčby u dítěte, které ji ve své podstatě nepotřebuje (overtreatment). Nabízí se otázka, jak k těmto pacientům s mírnou formou nemoci přistupovat. Většinou totiž nemají žádné klinické obtíže, jedná se jen o laboratorní nález vyžadující další sledování, který stigmatizuje svého nositele, a představuje tak určitý etický problém.

Příkladem diagnostické nejasnosti mírné formy nemoci je novorozenecký laboratorní screening cystické fibrózy, který může detekovat nejasné formy onemocnění, které se označují jako tzv. CFSPID (cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis).⁽¹⁴⁾ Jedná se o novorozence s výsledkem potního testu v „šedé zóně“, tj. 30–59 mmol/l s žádnou nebo jednou patogenní mutací *CFTR* genu nebo s negativním výsledkem potního testu, tj. < 30 mmol/l a dvěma prokázanými mutacemi *CFTR* genu s nejasným klinickým významem. Tito zachycení jedinci léčení nejsou, vyžadují jen sledování, jen někteří z nich jsou později v průběhu života reklasifikováni s diagnózou cystická fibróza.

Dalším příkladem detekce novorozenců s rizikem „overtreatmentu“ je neklasická, tzv. late-onset forma kongenitální adrenální hyperplazie, resp. deficitu 21-hydroxylázy. Tito jedinci mají zvýšený 17-hydroxyprogesteron v novorozeneckém screeningu a následně molekulárně geneticky potvrzené patogenní mutace v *CYP21A2* genu. V těchto případech je nutné ověřit sekreční kapacitu kortizolu a léčit jen při

skutečně prokázané adrenální insuficienci nebo později v průběhu dětství při prokázaném hyperandrogenním stavu.⁽¹⁵⁾

Rizikem novorozeneckého screeningu jsou pochopitelně i falešně negativní nálezy. Detekci však unikají obvykle jen velmi mírné, neklasické formy nemoci. Například u novorozeneckého laboratorního screeningu cystické fibrózy mohou být příčinou falešně negativních nálezů nízké hodnoty imunoreaktivního trypsinogenu (IRT) u novorozenců s mekoniovým ileem. Roli také hraje fakt, že panel analyzovaných mutací nemusí zahrnovat některé vzácné patogenní varianty *CFTR* genu. Výše uvedené akcentuje fakt, že negativní screeningový nález nevylučuje danou nemoc v diferenciálně diagnostickém rozhodování.

ZÁVĚR

Screeningové programy v pediatrii představují významné preventivní nástroje k časné detekci různého spektra nemocí a vrozených vad. Přinesly zdraví a záchranu nespočítatelnému množství dětí a představují významnou podstatu pediatrie. Je nutné mít však na paměti, že screening má i svá rizika ve formě falešné pozitivitu a negativitu, že je metodou vyhledávací, nikoli konfirmační, a naopak, že negativní screeningový výsledek nevylučuje danou nemoc při diferenciálně diagnostické rozvaze. |

LITERATURA

1. David J, Šibíková M. Prevence v pediatrii. Ces-slov Pediat 2023; 78(5): 265–271.
2. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. Bol Oficina Sanit Panam 1968; 65(4): 281–393.
3. Garg LF, Van Naarden Braun K, Knapp MM, et al. Results from the New Jersey statewide critical congenital heart defects screening program. Pediatrics 2013; 132(2): e314–23.
4. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Metodický pokyn k provádění screeningu sluchu novorozenců. Praha, 2021.
5. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Metodický návod k zajištění novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče. Praha, 2023.
6. Votava F, Kožich V, Chrástina P, et al. Výsledky rozšířeného novorozeneckého screeningu v České republice. Ces-slov Pediat 2014; 69(2): 77–86.
7. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Metodika praktického provádění a vykazování včasného zachytu poruch autistického spektra (PAS) v ordinacích praktických lékařů pro děti a dorost. Praha, 2019.
8. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Metodický pokyn k provádění screeningu sluchu u dětí ve věku 5 let. Praha, 2018.
9. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Vyhláška č. 70/2012 Sb., o preventivních prohlídkách. Praha, 2012.
10. Hulst JM, Huysentruyt K, Joosten KF. Pediatric screening tools for malnutrition: an update. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2020; 23(3): 203–209.
11. Wei M, Ye M, Dong K, Dong R. Mass screening for neuroblastoma in infants. Discov Med 2020; 30(160): 63–70.
12. Wilkinson B, Wilson G. Does screening for myopia in New Zealand meet screening programme criteria? N Z Med J 2020; 133(1509): 9–16.
13. Procházka M, Illinger V, Pokorný J, et al. Prevence poškození zdraví při sportu. Ces-slov Pediat 2024; 79(1): 17–22.
14. Course CW, Hanks R. Newborn screening for cystic fibrosis: Is there benefit for everyone? Paediatr Respir Rev 2019; 31: 3–5.
15. Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C, et al. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study. JAMA Pediatr 2014; 168(6): 567–74.