

PREVENCE V PEDIATRII

Laboratorní novorozenecký screening v České republice: výsledky z období 2010–2022

Laboratory newborn screening in the Czech Republic: results in 2010–2022 period

Felix Votava¹, Viktor Kožich², Karolína Pešková², Petr Chrastina², Monika Hedelová¹, Hana Vinohradská³, David Friedecký⁴, Andrea Holubová⁵, Renata Gaillyová⁶

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

²Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

³Oddělení dětské hematologie a biochemie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita a FN Brno

⁴Oddělení klinické biochemie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého a FN Olomouc

⁵Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a FN Motol, Praha

⁶Oddělení lékařské genetiky, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita a FN Brno

SOUHRN

Votava F, Kožich V, Pešková K, Chrastina P, Hedelová M, Vinohradská H, Friedecký D, Holubová A, Gaillyová R. Laboratorní novorozenecký screening v České republice: výsledky z období 2010–2022

Smyslem krátkého sdělení je přehled výsledků a základních parametrů novorozeneckého laboratorního screeningu za 13leté období v České republice. Celková, kumulativní prevalence všech 18 screenovaných nemocí činila 1 : 1081. Nejvyšší prevalenci měla kongenitální hypotyreóza 1 : 2894; fenylketonurie 1 : 4960; cystická fibróza 1 : 6309; deficit biotinidázy 1 : 9253; kongenitální adrenální hyperplazie 1 : 12 190 a deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem 1 : 22 833. Ostatní screenované nemoci vykazovaly prevalenci okolo 1 : 100 000 a méně.

Klíčová slova: novorozenecký screening, dědičné metabolické poruchy, kongenitální hypotyreóza, kongenitální adrenální hyperplazie, cystická fibróza

SUMMARY

Votava F, Kožich V, Pešková K, Chrastina P, Hedelová M, Vinohradská H, Friedecký D, Holubová A, Gaillyová R. Laboratory newborn screening in the Czech Republic: results in 2010–2022 period

The aim of this short article is to summarize the results and basic performance metrics of newborn laboratory screening from a 13-year period in the Czech Republic. The total cumulative prevalence of all 18 screened diseases was 1 : 1081. The highest prevalence was in congenital hypothyroidism 1 : 2894; phenylketonuria 1 : 4 960; cystic fibrosis 1 : 6309; biotinidase deficiency 1 : 9253; congenital adrenal hyperplasia 1 : 12 190 and medium-chain fatty acid acyl-CoA dehydrogenase deficiency 1 : 22 833. The other screened diseases showed a prevalence of about 1 : 100 000 or less.

Key words: newborn screening, inherited metabolic disorders, congenital hypothyroidism, congenital adrenal hyperplasia, cystic fibrosis

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Felix Votava, Ph.D.
Klinika dětí a dorostu FNKV a 3. LF UK v Praze
Šrobárova 1150/50
100 00, Praha 10
felix.votava@fnkv.cz

Podpora: Cooperatio PEDI UK pro FV; tým z KPDPM VFN a 1. LF UK byl podpořen institucionálně z RVO-VFN 64165.

ÚVOD

Systém laboratorního novorozeneckého screeningu (LNS) založený na analýze tzv. suché kapky krve (SKK) je vysoce efektivní preventivní nástroj ke zkvalitnění a v mnoha případech i k zachránění života detekovaných pacientů. Obecně je považován za efektivní i z hlediska ekonomického, i když důkaz pozitivit v účasti nákladů závisí na jednotlivých nemocech, způsobu léčby a prognóze a může být někdy vědecky

obtížný.⁽¹⁾ Na druhé straně jsou vyhledávány nemoci (např. kongenitální hypotyreóza), u kterých se o ekonomické efektivitě nepochybuje i bez důkazních studií. Obecné principy, historie, současné provádění, klinický význam včasného zachytu a výhledy do budoucnosti LNS byly předmětem samostatného článku.⁽²⁾ Smyslem tohoto krátkého sdělení je seznámit čtenáře s aktuálními výsledky LNS v ČR za 13leté období.

KOHORTA A METODY

V období 1. 1. 2010 až 31. 12. 2022 se na území ČR dle Českého statistického úřadu narodilo 1 438 450 živých novorozenců. Rok 2023 nebylo možné zahrnout, protože demografická ani klinická data detekovaných probandů nejsou v době vzniku článku finalizována. Kapilární SKK se odebírala mezi 48.–72. hodinou života novorozence na speciální filtrační papírky. Celý proces LNS probíhal dle aktuálních pravidel zveřejňovaných ve věstnících ministerstva zdravotnictví formou metodických návodů, poslední vydání je z prosince 2023.⁽³⁾ Koncentrace tyreotropinu, 17-hydroxyprogesteronu (17OHP) a imunoreaktivního trypsinogenu (IRT) byly měřeny pomocí fluoroimunoeseje (FIA; AutoDelfia® firmy Perkin-Elmer). Následně u 14 137 (0,983 %) z nich s nejvyšším IRT byla provedena analýza *CFTR* genu (bylo vyšetřováno 32, později 50 nejčastějších mutací pomocí esejí Elucigene CF-EU1™ / Elucigene CF-EU2™ firmy Elucigene Diagnostics, Citylabs). Koncentrace aminokyselin a acylkarnitinů specifických pro jednotlivé dědičné metabolické poruchy (DMP) byly měřeny tandemovou hmotnostní spektrometrií (MS/MS přístroje firmy AB Sciex, kity MassChrom). Po rozšíření LNS bylo v období 1. 6. 2016 – 31. 12. 2022 vyšetřeno pomocí MS/MS na další DMP celkem 730 955 novorozenců a dále byla u nich stanovena aktivita biotinidázy pomocí FIA (Neonatal Biotinidase kit firmy Perkin-Elmer).

VÝSLEDKY

V případě zjištění hodnoty analytu v referenčním rozmezí (tj. uvnitř rozhodovacích limitů pro fyziologický nález, angl. cutoffs) byl výsledek LNS považován za negativní a proband nebyl dále vyšetřován. Při hodnotě analytu mimo rozhodovací limity svědčící pro jasné patologický nález byl proband předán ke confirmaci diagnózy, léčbě a dalšímu sledování příslušnému klinickému pracovišti, které zpětně informovalo screeningovou laboratoř, zda diagnóza byla potvrzena (= skutečná pozitivita LNS). Při nejasném výsledku mezi rozhodovacími limity pro fyziologický a jasné patologický nález (v tzv. šedé zóně) byl odběr SKK opakován. Počet opakovaných odběrů SKK s konečným negativním výsledkem, tj. s poklesem hodnoty analytu do fyziologického referenčního rozmezí, a počet klinickým pracovištěm následně nepotvrzených diagnóz byly považovány za celkový počet falešně pozitivních nálezů LNS. Z klinických pracovišť byla sbírána i data o ev. falešně negativních nálezech LNS. Uvedení konkrétních hodnot analytů pro „cutoffs“ a pozitivitu, confirmaci diagnóz dle domluvených definic a popis léčby a dalšího sledování detekovaných pacientů přesahuje rozsah a smysl tohoto sdělení. Výsledky jsou sumarizovány v tabulce 1.

DISKUSE

Počet vyšetřených novorozenců ve sledovaném období vyjádřený součtem vyšetřených v jednotlivých laboratořích představuje 100,030 % vůči počtu živě narozených dle

Českého statistického úřadu. Tuto diskrepanci je možné vysvětlit jednak ne zcela ostrým ohraničováním na přelomech roků a jednak i možnou chybou v odfiltrování opakovaných vyšetření. Tuto diskrepanci bychom považovali za alarmující, pokud by součet vyšetření z laboratoří naopak klesl pod 100 % živě narozených, takto ji považujeme za důkaz prakticky stoprocentního pokrytí novorozenecké populace LNS. Odmítnutí odběru zákonným zástupcem, doložené dle pravidel metodického návodu, laboratoře evidují maximálně v jednotkách za rok.

Z hlediska frekvence falešné positivity je největším problémem screening kongenitální adrenální hyperplazie (CAH). Je to dáno závislostí hladin 17OHP na gestaci a na vlivech aktivujících ACTH osu (hypoxie, infekce, intrakraniální krvácení).⁽⁴⁾ Proto naprostá většina falešné positivity je reprezentována tzv. šedou zónou mezi referenčním rozmezím a limitem pro pozitivitu, a to především u nezralých novorozenců, přičemž s klesající délkou gestace stoupá falešná pozitivita. Kontrolní odběr SKK se ve většině případů realizuje s odběry z jiné indikace, takže zátěž falešnou pozitivitou není tak významná, jak by číslo napovídalo. V letech 2010–2021 činil roční průměr počtu falešně pozitivních nálezů 424. V roce 2022 pilotní zavedení druhostupňového vyšetření steroidního profilu⁽⁵⁾ pomocí tandemové hmotnostní spektrometrie spřažené s kapalinovou chromatografií (LC-MS/MS), zatím sice jen v Čechách (cca 2/3 novorozenecké populace), vedlo k poklesu tohoto počtu na 182. Po rozšíření i na moravské kraje lze očekávat další pokles.

Falešná negativita u cystické fibrózy (CF) je dána zčásti biologicky (novorozenci s mekoniovým ileem mohou mít IRT pod cutoff,⁽⁶⁾ ti však diagnóze neunikají) a zčásti metodicky přítomností dvou vzácnějších mutací, které nejsou v analyzovaném spektru.

Pro falešné negativitu CAH je aktivně pátráno, ale v uvedeném období byla představována pacienty s neklasickou (tzv. LO – late onset) formou onemocnění, která není smyslem LNS.

V případě DMP je falešná pozitivita snižována využitím poměru diagnosticky významných analytů a dále druhostupňovými metodami LC-MS/MS pro leucinózu (MSUD) a oba typy homocystinurie.

ZÁVĚR

LNS v ČR je účinným nástrojem zkvalitnění péče o pacienty se vzácnými onemocněními a je vzorovým příkladem zlepšení přístupu zdravotnického systému k těmto pacientům. Další optimalizace systému NS jsou potřebné a jsou předmětem výzkumu stejně jako rozšiřování spektra screenovaných nemocí. Na konci roku 2023 úspěšně skončila pilotní studie novorozeneckého screeningu spinální muskulární atrofie (SMA) a těžké kombinované imunodeficiency (SCID). Od 1. 1. 2024 se staly tyto nemoci součástí standardního celoplošného LNS. Poslední rozšíření screeningového programu v ČR dále zvyšuje efektivitu LNS. Úroveň LNS v ČR odpovídá nyní standardu vyspělých států Evropské unie. |

Tab. 1: Přehled screenovaných nemocí s uvedením počtu detekovaných pacientů, frekvence výskytu a dalších parametrů laboratorního novorozeneckého screeningu (LNS) za období od 1. 1. 2010 (resp. od 1. 6. 2016 pro nemoci označené *) do 31. 12. 2022 (dle ČSÚ 1 438 450 živě narozených, resp. 730 955 pro označené *)

	Počet detekovaných pacientů (SP – skutečná pozitivita)	Novorozenecká (screeningová) prevalence, frekvence výskytu	Počet falešně pozitivních probandů (FP)	Frekvence falešné positivity v % $FP * 100 / (SN + FP)$	Pozitivní prediktivní hodnota $SP / (SP + FP)$	Počet falešně negativních pacientů
Kongenitální hypotyreóza	497	1 : 2 894	297	0,0207	0,6259	
Fenylketonurie, resp. hyperfenylnylalaninémie	290	1 : 4 960	289	0,0201	0,5009	
Cystická fibróza	228	1 : 6 309	1376	0,0956	0,1421	19
Deficit biotinidázy*	79	1 : 9 253	167	0,0116	0,3211	
Kongenitální adrenální hyperplazie – deficit 21-hydroxylázy	118	1 : 12 190	5273	0,3653	0,0219	26
Porucha β-oxidace mastných kyselin – MCADD	63	1 : 22 833	38	0,0026	0,6238	
Porucha β-oxidace mastných kyselin – LCHADD	15	1 : 95 897	13	0,0009	0,5357	
Leucinóza	14	1 : 102 746	117	0,0081	0,1069	2
Glutarová acidurie I	9	1 : 159 828	41	0,0029	0,1800	
Izovalerová acidurie	8	1 : 179 806	108	0,0075	0,0690	
Porucha β-oxidace mastných kyselin – VLCADD	6	1 : 239 742	84	0,0058	0,0667	
Porucha cyklu močovin – citrulinémie*	2	1 : 365 478	34	0,0024	0,0556	
Homocystinurie – CBS*	1	1 : 730 955	33	0,0023	0,0294	
Homocystinurie – MTHFR*	0		10	0,0007	0,0000	
Porucha karnitinového cyklu mastných kyselin – CPTDI	0		42	0,0029	0,0000	
Porucha karnitinového cyklu mastných kyselin – CPTDII / CACTD	0		12	0,0008	0,0000	
Porucha cyklu močovin – argininémie*	0		32	0,0022	0,0000	
CELKEM	1331	1 : 1 081	7966	0,5512	0,1432	

Screenované nemoci jsou seřazeny dle frekvence výskytu.

*nemoci zařazené do NLS od 1. 6. 2016

MCADD – deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem; LCHADD – deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem; VLCADD – deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem; CPTDI – deficit karnitinpalmitoyltransferázy I; CPTDII – deficit karnitinpalmitoyltransferázy II; CACTD – deficit karnitinacylkarnitintranslokázy; MTHFRD – deficit metylenetetrahydrofolátreduktázy; CBS – deficit cystathionin beta-syntázy; SN – počet negativních nálezů; PPV – pozitivní prediktivní hodnota

LITERATURA

- Grosse SD. Showing value in newborn screening: challenges in quantifying the effectiveness and cost-effectiveness of early detection of phenylketonuria and cystic fibrosis. *Healthcare (Basel)* 2015; 3(4): 1133–1157.
- Honzík T, Kožich V, Pešková K, Votava F. Laboratorní novorozenecký screening. *Ces-slov Pediatr* 2022; 77(1): 12–18.
- Metodický návod k zajištění celoplošného novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 2023; 17: 3–15.
- Lind-Holst A, Baekvad-Hansen M, Berglund A, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Denmark: 10 years of experience. *Horm Res Paediatr* 2022; 95(1): 35–42.
- Conlon TA, Hawkes CP, Brady J, et al. International newborn screening practices for the early detection of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr* 2023. doi: 10.1159/000530754
- Kharrazi M, Sacramento Ch, Comeau AM, et al. Missed cystic fibrosis newborn screening cases due to IRT levels below program cutoffs: a national survey of risk factors. *Int J Neonatal Screen* 2022; 8(4): 58–76.