

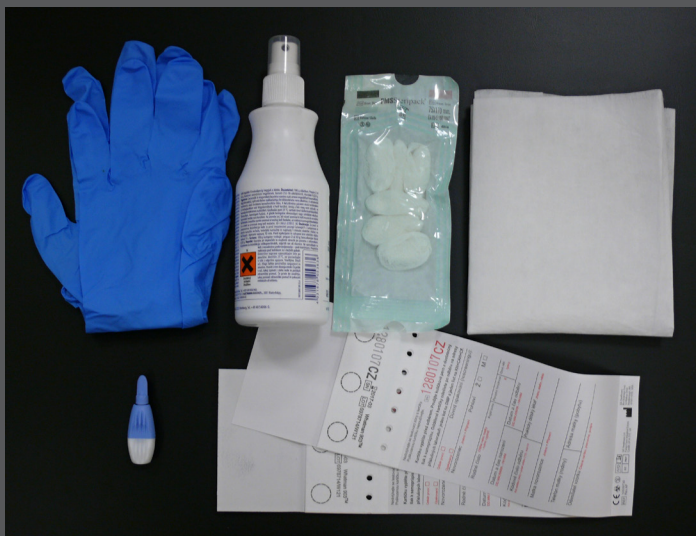
novorozenecký screening

Příručka 2015



Potřebné vybavení k odběru:

sterilní lanceta (hrot s průměrem přibližně 1,5 mm a délkou cca 2 mm), dezinfekční preparát, sterilní gázové tampóny, jemná tkanina, formulář s filtračním papírkem, rukavice.



Novorozenecká screeningová kartička.

Důležité je vyplnit čitelně všechny informace, zkontrolovat průpis a nekontaminovat kroužky na filtračním papírku žádnými látkami ani dotekem.

1280105CZ
Whitman 903TM 2017-03 9978714/M/121

Nedotýkejte se testovací zóny s terčíky. Poškozenou kartičku nepoužívejte. **1280105CZ**

Kartičku vyplňte před odběrem. Použijte kulčívkové pero a dostatečný tlak k samoprůpisu. Oddělené kartičky odešlete po odběru na adresy příslušných laboratorí: jeden list na DMP a jeden list na KH+CAH+CF.

Odběr první: Důvod opakování (rescreeningu):
Opakovaný:

Novorozenec: Jméno + Příjmení Pohlaví Ž M

JAN POKUŠNÍK

| Rodné číslo | Dítěle nebo matky - číslo výjezdu | Pojátovna | Paradní hodnota | Číslo věk |
|-------------|-----------------------------------|-----------|-----------------|-----------|
| 7757077777 | 111 | 3000 | | 40 |

Datum a čas narození DD MM RRRR - HH MM Datum a čas odběru DD MM RRRR - HH MM
1. 1. 2015 20,00 6. 1. 2015 20,00

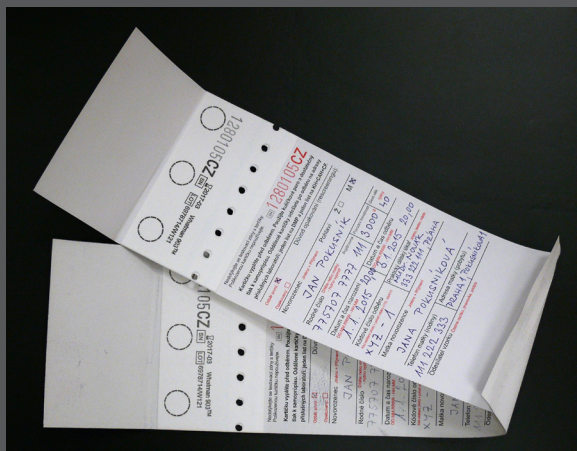
Kódové číslo odběru Kód odběru (AAA) - pořadí odběru (113) - AAAT13 Praktický dětský lékař Jméno, telefon, město
X42 - 1 MUDr. NOUAK 333 222 111 PRAHA

Matka novorozence Jméno + Příjmení
JANA POKUŠNÍKOVÁ

Telefon matky (rodiny) Adresa matky (pobytu)
111 222 333 PRAHA 1, POKUŠNÍKOVÁ 1

Odesílatel vzorku Čitelné razítko, jmenovka, podpis

CE REP 10530735 Bior-AT IVD IEC NEP GE Healthcare Bio-Science Corp. 11 Shaker Drive, Waukesha, WI 53186-1099, USA



Informace v této publikaci odpovídají situaci k 1. 9. 2015.
Aktuální informace jsou vždy dostupné na stránce
www.novorozeneckyscreening.cz

© 2015

Koordináční centrum novorozeneckého screeningu pro ČR
se sídlem ve VFN v Praze

Vydáno za podpory MZ ČR

| | |
|--|----|
| Základní informace o novorozeneckém screeningu aneb jak informovat rodiče | 5 |
| Principy fungování systému novorozeneckého laboratorního screeningu | 7 |
| Návod k odběru vzorků a odesílání screeningových kartiček | 10 |
| Vyhledávané nemoci | |
| <i>Argininémie*</i> | 12 |
| <i>Citrulinémie I. typu*</i> | 13 |
| Cystická fibróza | 14 |
| Deficit LCHAD | 15 |
| Deficit VLCAD | 16 |
| Deficit MCAD | 17 |
| <i>Deficit biotinidázy*</i> | 18 |
| Deficit CACT | 19 |
| Deficit CPT I | 20 |
| Deficit CPT II | 21 |
| Fenylketonurie a hyperfenylalaninémie | 22 |
| Glutarová acidurie I | 23 |
| <i>Homocystinurie z deficitu MTHFR*</i> | 24 |
| Izovalerová acidurie | 25 |
| <i>Klasická homocystinurie z deficitu CBS*</i> | 26 |
| Kongenitální adrenální hyperplazie | 27 |
| Kongenitální hypotyreóza | 28 |
| Leucinóza | 29 |
| Etické a právní aspekty spojené s prováděním novorozeneckého screeningu | 30 |

* Zařazení takto označených nemoci do screeningového programu se předpokládá v rámci připravovaného rozšíření.

Novorozenecký screening (NS) je dnes považován za standardní vyšetření s jednoznačným přínosem pro novorozence, kterým je včasné stanovení diagnózy a zahájení léčby. Tento rutinní přístup a nutnost bezodkladného zajištění odběru v prvních dnech života novorozence může být příčinou toho, že rodiče někdy nejsou dostatečně informováni o všech důležitých aspektech NS a jeho provádění.

Matky by o NS měly být informovány před provedením odběru. Studie sledující informovanost matek o novorozeneckém screeningu prokázala, že je vhodné rodiče (matky) informovat ještě před porodem, nejlépe v posledním trimestru gravidity v rámci péče v prenatální poradně.

Co by se měli rodiče dozvědět o novorozeneckém screeningu

- 1) Důvodem provádění novorozeneckého screeningu je vyhledávání novorozenců trpících některým ze 13 (po připravovaném rozšíření screeningového programu 18) vzácných onemocnění v preklinickém stádiu a včasné zahájení léčby.
- 2) Novorozenecký screening se provádí u všech dětí narozených na území ČR.
- 3) Odběr na novorozenecký laboratorní screening se provádí již 48 – 72 hodin po narození dítěte.
- 4) Odebírá se malé množství krve z patičky novorozence na speciální filtrační papír - novorozeneckou screeningovou kartičku (viz. vzor na vnitřní straně obálky), která je následně odeslána do screeningových laboratoří. Zde jsou po provedení laboratorní analýzy kartičky skladovány dle Metodického návodu MZ ČR a jsou chráněny před zneužitím.
- 5) **Negativní výsledky** (tzn. nevzniklo podezření na žádné ze sledovaných onemocnění) laboratoře nevydávají. Výsledky novorozeneckého

screeningu u metabolických a endokrinních onemocnění jsou známy do 14 dnů, v případě cystické fibrózy může trvat laboratorní analýza až 2 měsíce. Jestliže tedy nejsou rodiče nebo ošetřující lékař dítěte kontaktováni do 2 měsíců od provedení odběru, znamená to, že žádná nemoc nebyla NS zachycena.

- 6) **Pozitivní výsledek** (tzn. vzniklo podezření, že dítě některým ze sledovaných onemocnění trpí) ještě neznamená, že je dítě opravdu nemocné. NS je vyhledávací vyšetření, ne diagnostické, jeho výsledky mohou být falešně pozitivní, a proto je nutné provést další vyšetření, která vzniklé podezření potvrdí nebo vyvrátí.
- 7) **Nejasný nálezn** znamená, že je nutné odběr opakovat, nejčastěji z důvodu technicky špatně provedeného prvního odběru. Důvodem k opakování odběru může být i nezralost novorozence, podávání infuzí atd. Při nejasném nálezu je kontaktován ošetřující lékař dítěte nebo přímo rodiče a jsou jim předány informace ohledně nejasného nálezu a nutnosti opakování odběru. Je-li opakovaný odběr prováděn ještě v porodnici na novorozeneckém oddělení, je o tomto faktu nutno matku dítěte informovat.
- 8) Při pozitivním nebo nejasném výsledku NS je telefonicky kontaktován ošetřující lékař dítěte nebo přímo rodiče, a je jim předána informace o dalším postupu. Z tohoto důvodu je **důležité v porodnici uvést správné kontaktní údaje**.
- 9) Podrobnější informace o novorozeneckém laboratorním screeningu, včetně popisu jednotlivých vyhledávaných nemocí naleznete v této brožuře a jsou k dispozici rovněž na internetové stránce www.novorozenckyscreening.cz.
- 10) V případě jakýchkoli dotazů je možné se obrátit telefonicky na infolinku 224 967 109, případně kontaktovat Koordinační centrum novorozeneckého screeningu pro ČR se sídlem ve VFN v Praze na emailové adrese kcns@vfn.cz.

Principy fungování systému novorozeneckého laboratorního screeningu

Vysoce účinným nástrojem sekundární prevence a pomoci pacientům se vzácnými chorobami je včasná detekce nemocných pomocí novorozeneckého screeningu (NS). Tímto pojmem se označuje aktivní, celoplošné vyhledávání vrozených a/nebo dědičných onemocnění či poruch v jejich časném, preklinickém stadiu, tedy dříve než se stačí klinicky projevit a nenávratně poškodit zdraví či dokonce zapříčinit úmrtí. Podmínkou účinnosti systému je, aby byli vyšetřeni všichni novorozenci narození na daném území. Ideální screeningový test je dostatečně senzitivní (zachytí všechny pacienty) a zároveň dostatečně specifický (zachytí pouze pacienty a nikoliv zdravé jedince). Reálně však takovýto výsledků žádné screeningové vyšetření nedosahuje.

Pod pojmem novorozenecký laboratorní screening (NLS) se rozumí vyhledávání chorob na základě stanovení koncentrace specifické látky – analytu nebo někdy i průkazu genové mutace v kapce krve odebírané na filtrační papír všem novorozencům z patičky. Kapky krve se po zaschnutí (proto se nazývají „suché kapky krve“) odesílají běžnou poštou do příslušných laboratoří k analýze. Systém NLS nespočívá pouze v laboratorní analýze, ale zahrnuje celou logistiku preanalytické části (informovaný souhlas rodičů, způsob, podmínky, časování a event. opakování odběrů suché kapky krve), analytické části (jaké analyty, jakým způsobem a kde jsou měřeny) a postanalytické části (postupy screeningových laboratoří při pozitivním či nejednoznačném nálezu, návaznost na klinická pracoviště s optimalizací dalšího diagnostického postupu a zabezpečení dlouhodobé léčby a sledování pacientů, vyhodnocování a zpracování dat screeningu, skladování a využití vzorků).

V České republice je způsob provádění NLS definován „Metodickým návodem k zajištění celoplošného novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče“, který se aktualizuje dle dosaženého stupně medicínského poznání, rozvoje NLS a celospolečenských a i ekonomických podmínek. Metodický návod je vydáván ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR. Metodický návod definuje (doporučuje) „lege artis“ postup. Přesné znění Metodického návodu a řadu dalších průběžně aktualizovaných informací ohledně NLS lze nalézt na webových stránkách www.novorozenckyscreening.cz.

Odpovědnost za odběr

Odběr se provádí všem novorozencům narozeným na území ČR mezi 48. - 72. hodinou po narození. Za získání informovaného souhlasu zákonného zástupce, řádné vyplnění dvojitého kartiček demografickými údaji a provedení odběru na oddělené listy screeningových kartiček je odpovědný poskytovatel zdravotních služeb, který má v době mezi 48. - 72. hodinou života novorozence ve své péči. Nejčastěji to jsou neonatologové na novorozeneckých oddělení porodnic či novorozeneckých JIPech. Mohou to být i různá specializovaná pracoviště, např. dětská chirurgie, kardiochirurgie.

V případě porodu doma nebo při předčasném propuštění novorozence do vlastního sociálního prostředí před 48. hodinou života je odpovědným registrujícím praktický lékař pro děti a dorost nebo dětský lékař na dětském oddělení kam se rodiče s novorozencem k odběru dostávají. Podrobný návod k provedení odběru a odesílání kartiček je na straně 10.

Opakování odběru

Odběr se opakuje jen v indikovaných případech. Indikuje buď ošetřující lékař z klinického důvodu – tzv. *rescreening*, nebo screeningová laboratoř z důvodu nejasně pozitivního nálezu, tzv. *recall*.

1. **Rescreening** indikovaný na základě klinických důvodů se provádí mezi 8. až 14. dnem po narození u novorozenců:

- a) kteří mají porodní hmotnost menší než 1500 g (pokud v době rescreeningu nedosáhli této hmotnosti, tak se odběr opakuje znovu nezávisle na věku po dosažení 1500 g),
- b) jejichž matce byl v posledních 48 hodinách před porodem nebo novorozenci před odběrem screeningu podán celkově přípravek na bázi kortikoidů,
- c) jejichž matka byla v posledním trimestru těhotenství léčena tyreostatiky, léky s vysokým obsahem jódu (např. amiodaronem, nikoliv však běžnou suplementací jodidu v těhotenství) nebo jí byly podány jodové kontrastní látky,
- d) kteří byli léčeni před odběrem screeningu dopaminem, léky s obsahem jódu nebo jim byly podány jodové kontrastní látky,
- e) kterým byl podán transfuzní přípravek před odběrem screeningu,
- f) kterým byla před odběrem screeningu podána parenterální výživa.

2. **Recall** je indikován screeningovou laboratoř z důvodu nejasného nálezu z prvního odběru NLS. Za nejasný nálezu v novorozeneckém screeningu jsou považovány odchylky, které zcela nesplňují kritéria pozitivního nálezu a většinou nesvědčí pro výskyt vyšetřované nemoci. Jde většinou o mírně zvýšené

hladiny vyšetřovaných látek, velmi často v souvislosti s různými faktory, mezi něž mohou patřit například aplikace některých typů léčiv jak matce před porodem, tak dítěti, zralost a porodní váha dítěte, časový odstup odběru od posledního krmení dítěte, technika odběru, některé běžné nemoci dítěte. Vzácně mohou být i mírně zvýšené hladiny vyšetřovaných látek známkou hledané nemoci, v těchto případech jde většinou o mírné formy těchto nemocí. Hlavní důvod opakovaného vyšetření je právě snaha zachytit i pacienty s mírnými formami nemoci. Celkově se nejasný nálezu ve screeningovém programu pro všech 13 nemocí vyskytuje asi u 0,5% novorozenců. Z této skupiny se pouze asi u 20% (tedy asi u každého pátého novorozence) hledaná nemoc prokáže, u ostatních novorozenců jde o přechodný nálezu.

Výsledek novorozeneckého screeningu

Logistika systému NLS v ČR nezahrnuje zpětné zasílání výsledků poskytovateli, který odběr provedl. Důvodem je vysoká frekvence negativních nálezů (přes 99%) a především povinnost a zodpovědnost laboratoř zajistit další potřebné kroky k zajištění konfirmační diagnostiky a terapie v případě pozitivního nálezu. Výsledek NLS se dělí na negativní a pozitivní.

1. **Negativní výsledek** znamená, že vyšetřovaný analyt je uvnitř stanoveného rozmezí hodnot. Správnou klinickou interpretací je, že podezření na onemocnění z NLS nevzniklo. Chybnou interpretací je, že onemocnění bylo vyloučeno, protože NLS je nástroj vyhledávací a nikoliv diagnostiky konfirmační. V pásmu negativity je obsažena i falešná negativita NLS, která se však většinou týká lehčích forem onemocnění. Důležitým výstupem pro lékaře je, že pokud vznikne klinické podezření na onemocnění, nelze proběhlý NLS chápat jako vyloučení screenovaných nemocí z diferenciální diagnostiky.

2. **Pozitivní výsledek** znamená, že vyšetřovaný analyt je mimo stanovené rozmezí hodnot (tzv. „*cut-off*“). Další postup je odlišný u jednotlivých onemocnění a jednoznačnosti (míry) positivity. Většinou se jedná o opakování odběru suché kapky krve na screeningovou kartičku na základě výzvy laboratoř (recall). V některých případech však může jít o urgentní vyhledání probanda a nutnost bezodkladné hospitalizace. Při pozitivním výsledku následují další vyšetření s cílem potvrdit nebo vyvrátit diagnózu – u většiny probandů se podezření na nemoc nepotvrdí, jedná se tedy o tzv. „falešně pozitivní nálezu“. Např. v roce 2014 byla celková frekvence falešné positivity celého systému NLS 0,69% (0,24% u novorozenců s porodní hmotností 2500 g a více, a 4,39% u novorozenců pod 2500 g) přičemž frekvence skutečné positivity byla 0,09%.

Návod k odběru vzorků a odesílání screeningových kartiček

Screeningové kartičky

K odběru krve pro účely řádného i opakovaného novorozeneckého screeningu slouží speciální screeningové kartičky. V České republice jsou laboratorní vyšetření optimalizována pro použití kartiček typu **Whatmann 903**, které si lékaři mohou v minimálním množství 10ks objednat u firmy Mar - Con, s.r.o. Objednávku lze realizovat buď s využitím elektronického objednávkového formuláře <http://www.mar-con.cz> nebo písemně na adrese Mar - Con, s.r.o., Geologická 995/9, 152 00 Praha 5.

Odběr novorozeneckého screeningu

Je nezbytné vyplnit všechny položky na novorozenecké kartičce, kroužky na filtračním papíru chránit před dotykem nebo kontaminací.

Postup odběru

1. Paticku novorozence nahřejte po dobu 3 - 5 minut pomocí jemné tkaniny (pleny) navlhčené v teplé vodě.
2. Místo odběru očistěte pomocí dezinfekčního prostředku a dosucha otřete sterilní gázou.
3. Sterilní lancetou (s hrotem šíře cca 1,5 mm a hloubkou cca 2 mm), případně odběrovou jehlou napíchněte paticku, první kapku krve otřete sterilním tamponem.
4. Až se vytvoří další velká kapka krve, lehce přiložte filtrační papírek ke kapce a nechte dobře prosáknout papírek **skrz**. Nechte nasáknout dostatečné množství krve tak, aby se cele vyplnil předtištěný kroužek na filtračním papírku. Kroužek by měl být vyplněn jediným přiložením jedné velké kapky krve pouze na jednu stranu filtračního papírku. Pro zvýšení toku krve můžete **velmi jemně** přerušovaně stlačovat oblast kolem místa vpichu.
5. Další kroužky na filtračním papírku vyplňte stejným způsobem dalšími kapkami krve.

Obrazový návod k přípravě vzorků k odeslání se nachází na vnitřní straně obálky. Ve výjimečných případech (např. u extrémně nezralých novorozenců)

lze nanést na filtrační papírek vzorek venózní krve; při tomto postupu je třeba zabránit kontaminaci krve infuzními či dezinfekčními prostředky a kapky krve musí volně odkapávat přímo z kovové odběrové jehly na kartičku bez doteku kartičky či kontaktu krve s jiným materiálem (kůží, kanylou, odběrovou kapidárou, zkumavkou).

Novorozeneckou kartičku nechte uschnout při pokojové teplotě na suchém, čistém, rovném a nesavém povrchu po dobu minimálně čtyř hodin. Kartička se nesmí sušit na topení, fénem, apod. Kroužky na filtračním papíru je nezbytné stále chránit před dotykem nebo jakoukoliv kontaminací.

Vyplněná a zcela suchá novorozenecká kartička se odesílá do laboratoří pro novorozenecký screening nejpozději do 24 hodin od odběru nebo následující pracovní den.

Jedna kartička se posílá na vyšetření dědičných metabolických poruch (DMP) do laboratoře tandemové hmotnostní spektrometrie, druhá kartička na vyšetření endokrinních onemocnění a cystické fibrózy se posílá do imunanalytické laboratoře.

Adresy screeningových laboratoří

Laboratoře tandemové hmotnostní spektrometrie

Region Čechy

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
Ústav dědičných metabolických poruch
Laboratoř novorozeneckého screeningu
Ke Karlovu 455/2, 128 08 Praha 2
Tel: 224 967 109, 224 967 710

Region Morava, Slezsko

Fakultní nemocnice Olomouc
Oddělení klinické biochemie
Laboratoř dědičných metabol. poruch
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
Tel: 588 445 910

Imunoanalytické laboratoře

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Klinika dětí a dorostu
Laboratoř novorozeneckého screeningu
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
Tel: 267 162 509

Fakultní nemocnice Brno
Pracoviště Dětská nemocnice
Oddělení klinické biochemie
Černopolní 9, 613 00 Brno
Tel.: 532 234 340

Kartičky jsou odesílány do jednotlivých laboratoří podle regionální spádovosti, není-li dohodnuto jinak.

Argininémie*

Klasifikace: porucha cyklu močoviny

Popis stavu: Příčinou argininémie je deficit jednoho z enzymů cyklu močoviny – arginázy. Prostřednictvím cyklu močoviny je u člověka odstraňován amoniak, který je odpadním produktem degradace zejména aminokyselin, k níž dochází především při katabolismu. Nedostatečná funkce některého z enzymů cyklu močoviny vede k hromadění amoniaku a dalších látek, vysoce toxických pro mozkové buňky, což má obvykle za následek rychlý nástup poruchy vědomí a dalších neurologických příznaků.

Enzym: Jaterní argináza, která přeměňuje arginin na močovinu a ornitin v cyklu močoviny a při normální aktivitě odstraňuje přebytečný dusík.

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Předpokládaná incidence: 1 : 300 000.

Nález při NS: zvýšená koncentrace argininu.

Symptomy: U onemocnění je častá široká klinická heterogenita. Nástup symptomů je obvykle v kojeneckém a batolecím věku - poruchy příjmu potravy, zvracení, neprosívání, zvýšená dráždivost, křeče, psychomotorická retardace, mentální retardace, hyperaktivita, porucha růstu, mikrocefalie. Neurologické postižení progreduje do spastické paraparézy. Recidivující ataky hyperamonémie jsou u argininémie méně časté než u ostatních poruch cyklu močoviny. Bylo popsáno i několik novorozenců, kteří se po narození prezentovali cholestatickou žloutenkou, jaterním selháním a časným úmrtím.

Léčba: Restrikce přirozené bílkoviny, suplementace speciálních směsí aminokyselin a látek napomáhajících odstranění dusíkatých látek (amoniaku).

Průběh onemocnění bez léčby: Progresivní neurologická deteriorace s možnými epizodami hyperamonémie a kómatu, kdy může dojít k úmrtí.

Průběh onemocnění s léčbou: U symptomatických pacientů, zachycených v pozdějším věku, se ukazuje částečná reverzibilita postižení. U pacientů zachycených NS je prognóza onemocnění při dodržování léčby výrazně zlepšená.

Prenatální diagnostika: Dostupná, analýzou ve vzorku choriových klků nebo amniocytů.

* Nemoc bude zařazena do screeningového programu v rámci připravovaného rozšíření.

Citrulinémie I. typu*

Klasifikace: porucha cyklu močoviny

Popis stavu: Příčinou citrulinémie I. typu je deficit jednoho z enzymů cyklu močoviny, syntázy kyseliny argininjantarové. Prostřednictvím cyklu močoviny je u člověka odstraňován amoniak, který je odpadním produktem degradace aminokyselin, k níž dochází zejména při katabolismu. Nedostatečná funkce některého z enzymů cyklu močoviny vede k hromadění amoniaku a dalších látek, vysoce toxických pro mozkové buňky, což má za následek rychlý nástup poruchy vědomí a dalších neurologických příznaků.

Enzym: Syntáza kyseliny argininjantarové (argininosukcinátsyntáza) katalyzuje reakci, při které vzniká z aminokyselin citrulinu a aspartátu kyselina argininjantarová.

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Předpokládaná incidence: 1 : 100 000.

Nález při NS: Vysoké koncentrace citrulinu.

Symptomy: U onemocnění je běžná klinická heterogenita - akutní „klasická“ novorozenecká forma, mírnější pozdní forma a asymptomatická forma u osob, u nichž dosud nedošlo ke klinickým projevům. U **akutní novorozenecké formy** se u primárně zdravého novorozence v odstupu několika málo dnů rozvíjí letargie, nechutenství, zvracení s rychlou progresí do kómatu. I při včasné a adekvátní terapii většina novorozenců s výraznou hyperamonémií v době diagnózy přežívá s neurologickým deficitem. Velká část postižených novorozenců přes poskytnutou péči brzy umírá. U **pozdní formy** se příznaky mohou objevit kdykoliv během života. Někdy se může porucha projevit rychlým nástupem kvantitativní a/nebo kvalitativní poruchy vědomí, zvracením, křečemi, kómatem, jindy mohou být příznaky metabolické dekompenzace s hyperamonémií méně nápadné a mohou být intermitentní (recidivující těžké bolesti hlavy, recidivující stavy dezorientace s ataxií, dysartrií, atypické stavy únavy, apatie, opakované zvracení, tachypnoe). I v těchto případech může stav kdykoliv progredovat do ireverzibilního kómatu. Manifestace poruchy byla také popsána u žen v těhotenství nebo krátce po porodu.

Léčba: Restrikce přirozené bílkoviny, suplementace speciálních směsí aminokyselin a látek napomáhajících odstranění dusíkatých látek (amoniaku).

Prenatální diagnostika: Dostupná, analýzou ve vzorku choriových klků nebo amniocytů.

* Nemoc bude zařazena do screeningového programu v rámci připravovaného rozšíření.

Cystická fibróza

Cystická fibróza (CF) je způsobena mutacemi v genu CFTR kódujícím CFTR protein (transmembránový regulátor vodivosti), jenž primárně funguje jako chloridový kanál na apikální membráně buněk, které tvoří výstelku potních žláz, dýchacích cest nebo slinivky břišní. V důsledku poruchy tohoto kanálu jsou chloridy nedostatečně secernovány na povrch těchto buněk, a tak k zachování elektroneutrality je naopak nadměrně absorbován sodík, a s ním i voda. Z tohoto důvodu se mění výsledné složení a vlastnosti příslušných sekretů, především se pak zvyšuje jejich vazkost, což je příčinou většiny klinických příznaků u CF.

Klasifikace: Porucha chloridového kanálu, abnormální složení sekretů v potních žlázách, dýchacích cest a slinivky břišní.

Incidence v novorozeneckém screeningu v ČR: 1 : 6 500.

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Nález při NS: Zvýšený imunoreaktivní trypsinogen nad stanovenou cut-off hodnotou, detekce CFTR mutací.

Nástup příznaků: Obvykle kolem 6 měsíců věku, nástup symptomů je s ohledem na genotyp genu CFTR variabilní, a to od novorozeneckého věku až do dospělosti.

Příznaky: chronické sino-bronchiální („plicní“) onemocnění, pankreatická insuficience, zvýšená koncentrace chloridů v potu (> 60 mmol/L), metabolický rozvrat, poruchy funkce jater, recidivující pankreatitidy nebo mužská neplodnost.

Fyzikální vyšetření: Obstrukční či vlhké poslechové fenomény na plicích. Větší předozadní průměr hrudníku. Velké břicho, tenké končetiny. Paličkovité prsty. Příznaky v útlém věku nemusí být patrné.

Léčba: 1. péče o dobrou průchodnost dýchacích cest: inhalace a dechová fyzioterapie; 2. péče o dobrý stav výživy: substituce pankreatických enzymů, vysokokalorická strava, podávání vitamínů rozpustných v tucích, suplementace NaCl; 3. kontrola infekce: antibiotika; 4. „modulační“ terapie zaměřená na CFTR protein v případě specifických mutací (např. G551D), výhledově genově specifická léčba.

Průběh onemocnění bez léčby: Především destrukce plicní tkáně se selháním dýchání; podvýživa, cirhóza jater, diabetes nebo osteoporóza.

Průběh onemocnění s léčbou a klinická prognóza: Včasně zahájená komplexní terapie oddálí rozvoj komplikací, vede ke zlepšení kvality a délky života.

Prenatální / preimplantační diagnostika: DNA analýza genu CFTR z buněk choriových klků nebo plodové vody, v indikovaných případech lze provést také preimplantační diagnostiku pomocí výběru zdravého embrya při asistované reprodukci.

Deficit LCHAD

Deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem

Klasifikace: porucha β -oxidace mastných kyselin

Popis stavu: Deficit LCHAD patří k poruchám β -oxidace 3-hydroxylovaných dlouhých mastných kyselin (BOX MK). BOX MK nastupuje během delšího hladovění a/nebo období zvýšených energetických nároků (horečka, stres), kdy se vyčerpají zásoby glykogenu a produkce energie je z větší části závislá na metabolismu tuků a tvorbě ketolátů. Při defektech BOX MK dochází k nahromadění mastných kyselin a jejich potenciálně toxických derivátů a z důvodu nedostatečných zdrojů energie i k neketotickým hypoglykemiím.

Enzym: 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenáza mastných kyselin s dlouhým řetězcem.

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Incidence v novorozeneckém screeningu v ČR: 1 : 64 000.

Nález při NS: Zvýšená koncentrace 3-hydroxypalmitoylkarnitinu a 3-hydroxyoleoykarnitinu.

Symptomy: Probíhají pod obrazem atak Reye-like syndromu (hepatocerebrorenální selhání) s kardiomyopatií a/nebo myopatií s rhabdomyolýzou. Může dojít k SIDS (syndrom náhlého úmrtí). Vyskytují se ataky rhabdomyolýzy při vyšší fyzické námaze. U většiny pacientů s těžkou formou onemocnění se rozvíjí periferní neuropatie a retinopatie. Časté jsou chronické symptomy jako hypotonie, porucha psychomotorického vývoje, neprosívání. U některých žen přenašeček pro deficit LCHAD se v posledním trimestru těhotenství, v nichž je plod homozygotem pro deficit LCHAD, vyskytují komplikace - HELLP syndrom nebo AFLP.

Léčba: Antihypoglykemický režim, dieta se zvýšeným příjmem sacharidů obohacených škroby a s nízkým obsahem tuků, suplementace MCT oleji, případně karnitinem.

Průběh onemocnění bez léčby: Část pacientů umírá při prvních projevech nemoci nebo později při progresi onemocnění.

Průběh onemocnění s léčbou: I přes intenzivní léčbu se u části pacientů objevují ataky metabolické dekompenzace s nebo bez rhabdomyolýzy a dochází k rozvoji retinopatie, neuropatie a kardiomyopatie. U pacientů zachycených NS je prognóza onemocnění při dodržování léčby výrazně zlepšená.

Prenatální diagnostika: Dostupná, analýzou ve vzorku choriových klků nebo amniocytů.

Deficit VLCAD

Deficit Acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem

Klasifikace: porucha β -oxidace mastných kyselin

Popis stavu: Deficit VLCAD je poruchou β -oxidace velmi dlouhých mastných kyselin (BOX MK). BOX MK nastupuje během delšího hladovění a/nebo období zvýšených energetických nároků (horečka, stres), kdy se vyčerpají zásoby glykogenu a produkce energie je z větší části závislá na metabolismu tuků a tvorbě ketolátů. Při defektech BOX MK dochází k nahromadění mastných kyselin a jejich potenciálně toxických derivátů a z důvodu nedostatečných zdrojů energie i k neketotickým hypoglykemiím.

Enzym: Acyl-CoA dehydrogenáza mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem je zodpovědná za dehydrogenaci acyl-CoA řetězců o délce C14-C20.

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Incidence v novorozeneckém screeningu v ČR: 1 : 145 000.

Nález při NS: Zvýšená koncentrace tetradecenoylkarnitinu.

Symptomy: Mohou se objevit v kterémkoliv věku. Novorozenci mohou mít neketotickou hypoglykémii, jaterní dysfunkci a kardiomyopatii s maligní arytmií, rhabdomyolýzu a často letálním průběhem. V kojeneckém nebo dětském věku se může objevit Reye-like epizoda (hepatocerebrorenální selhání) s neketotickou hypoglykemií, jaterní dysfunkcí a rhabdomyolýzou; kardiomyopatie nemusí být přítomna. Běžně nacházíme hyperamonémii, hyperlaktacidémii a vysoké CK. V adolescenci a dospělosti se rozvine myopatie se svalovou únavou, rhabdomyolýzou a myoglobinurií, která je iniciovaná fyzickou zátěží nebo lačněním. Většinou nejsou přítomny hypoglykémie a srdeční potíže.

Léčba: Antihypoglykemický režim, dieta se zvýšeným příjmem sacharidů obohatených škrobem, restrikcí tuků se suplementací MCT olejů, případně karnitinu.

Průběh onemocnění bez léčby: Pacienti s novorozeneckou formou onemocnění obvykle umírají během prvního roku života. Neléčená dětská forma s jaterním postižením má také špatnou prognózu. Ataky rhabdomyolýzy mohou progredovat až do renálního selhání.

Průběh onemocnění s léčbou: Novorozenecká forma onemocnění je obvykle fatální. U pacientů zachycených NS před rozvojem nemoci je při dodržování léčby prognóza onemocnění výrazně zlepšená.

Prenatální diagnostika: Dostupná, analýzou ve vzorku choriových klků nebo amniocytů.

Deficit MCAD

Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem

Klasifikace: porucha β -oxidace mastných kyselin

Popis stavu: β -oxidace mastných kyselin (BOX MK) nastupuje během delšího hladovění a/nebo období zvýšených energetických nároků (horečka, stres), kdy produkce energie je z větší části závislá na metabolismu tuků a tvorbě ketolátů. Při defektech BOX MK dochází k nahromadění mastných kyselin a jejich potenciálně toxických derivátů a z důvodu nedostatečných zdrojů energie i k neketotickým hypoglykemiím.

Enzym: Acyl-CoA dehydrogenáza MK se středně dlouhým řetězcem (C6-C10).

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Incidence v novorozeneckém screeningu v ČR: 1 : 20 000.

Nález při NS: Zvýšená koncentrace oktanoylkarnitinu.

Pozn.: Při mírně zvýšených koncentracích C8 je možné metodou MS/MS v suché krevní kapce detekovat přenašeče pro deficit MCAD.

Symptomy: Typický je nástup příznaků v kojeneckém až batolecím věku, které zahrnují epizody hypoglykémie, encefalopatie, kóma nebo SIDS iniciované běžnými infekčními nemocemi nebo lačněním. Jsou známy i případy manifestující se již v novorozeneckém nebo naopak v pozdním dětském, adolescentním či dospělém věku. Symptomy mohou být variabilní i u členů rodiny s identickým genotypem.

Léčba: Prevence hypoglykemií, frekventní výživa, vyloučení tzv. MCT olejů (triglyceridy se středně dlouhým řetězcem) ze stravy. V atace a/nebo při stavech zvýšené zátěže organismu s nedostatečným příjmem stravy je nutný parenterální přívod glukózy. U pacientů se sekundární karnitinovou deficiencí je suplementován karnitin.

Průběh onemocnění bez léčby: Může dojít k úmrtí při extrémní hypoglykémii. Opakované epizody metabolické dekompenzace s hypoglykemií mohou vést k poškození centrálního nervového systému a k rozvoji jaterního poškození.

Průběh onemocnění s léčbou: Většina pacientů, u kterých se předejde opakovaným atakám hypoglykémie a rozvoji jaterního postižení, se vyvíjí normálně.

Prenatální diagnostika: Dostupná, analýzou ve vzorku choriových klků nebo amniocytů.

Deficit biotinidázy*

Klasifikace: organická acidémie

Popis stavu: Enzym biotinidáza se účastní přeměny biotinu (vitamínu H). Jeho nedostatek vede k postižení funkce mitochondriálních karboxyláz a tím metabolismu tuků, cukrů i bílkovin.

Enzym: Biotinidáza štěpí biocytin na biotin a lyzin.

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Předpokládaná incidence: 1 : 30 000.

Nález při novorozeneckém screeningu: Výrazně snížená aktivita enzymu při stanovení aktivity biotinidázy s fluorescenčním substrátem.

Symptomy: Klinické projevy jsou široce variabilní. Nástup symptomů je obvykle kolem 3 měsíců věku. Mezi charakteristické projevy patří křeče, porucha vědomí, hypotonie, ataxie, ztrátu sluchu, atrofie optiku a různé kožní projevy, jakou jsou dermatitida a alopecie. Metabolická ketoacidóza, hyperlaktacidóza a organická acidurie mohou být těžké a vést k úmrtí. Výskyt, věk nástupu a tíže symptomů závisí na stupni reziduální enzymové aktivity. Jsou známi i pacienti s parciálním deficitem aktivity, u kterých se příznaky nikdy neobjeví, zvláště pokud se nedostanou do zátěžové situace.

Léčba: Biotin pro pacienty s parciálním i hlubokým deficitem.

Průběh onemocnění bez léčby: U některých dětí se může vyvinout život ohrožující ketoacidóza i v novorozeneckém období. U jiných je poškození pozvolné, se ztrátou sluchu, atrofií optiku, seborhoickou dermatitidou, spastickou diplegií a mentální retardací spíše než akutní dekompenzací a acidózou. Při pozdní diagnóze léčba většinou neodstraní neurosenzorickou poruchu sluchu a zraku, pokud je přítomna.

Průběh onemocnění s léčbou: U pacientů, kteří biotin užívají, zůstává vývoj normální. U pacientů s nedostatečnou kompliancí se objevuje různý stupeň poškození. U pacientů s parciálním deficitem zůstává vývoj normální, i když je compliance nedostatečná.

Prenatální diagnostika: Dostupná, analýzou ve vzorku choriových klků nebo amniocytů.

Deficit CACT

Deficit karnitin-acylkarnitintranslokázy

Klasifikace: transportní porucha karnitinového cyklu pro mastné kyseliny

Popis stavu: Při deficitu karnitin-acylkarnitintranslokázy nemohou být dlouhé acylkarnitiny transportovány do mitochondrií pro β -oxidaci mastných kyselin. Proto organismus není schopen reagovat na zvýšenou potřebu tvorby energie z mastných kyselin při hladovění nebo zvýšených energetických nárocích (horečka, stres).

Enzym: Karnitin-acylkarnitintranslokáza (CACT) zajišťuje transport acylkarnitinů s dlouhým řetězcem do mitochondrie a export volného karnitinu do cytosolu.

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Incidence v novorozeneckém screeningu v ČR: méně než 1 : 500 000.

Nález při NS: Zvýšená koncentrace palmitoylkarnitinu.

Symptomy: Dva fenotypy – neonatální a infantilní (do 3 let věku). Část pacientů se projevuje v průběhu prvního týdne života jaterní dysfunkcí a kardiomyopatií s arytmií, hypotonií, neketotickou hypoglykemií a hyperamonémií. Většina pacientů s novorozeneckým nástupem onemocnění umírá na kardiopulmonální komplikace, progredující selhání jater a/nebo hyperamonémií. U pacientů s mírnějším fenotypem se objevují v dětství hypoglykémie bez kardiomyopatie. U obou klinických forem onemocnění může dojít k rozvoji křečí, syndromu náhlého úmrtí (SIDS), může být přítomna mikrocefalie, hypotonie, opoždění vývoje v důsledku opakovaných hypoglykemií.

Léčba: Intenzivní léčba hypoglykémie a hyperamonémie. Dieta s vysokým příjmem sacharidů obohacených škroby, s nízkým přívodem tuků a suplementací MCT olejů.

Průběh onemocnění bez léčby: Onemocnění má vysokou mortalitu.

Průběh onemocnění s léčbou: Většina pacientů s neonatální formou umírá v novorozeneckém či kojeneckém věku. Prognóza pacientů zachycených NS před rozvojem nemoci je při dodržování léčebných postupů výrazně zlepšená.

Prenatální diagnostika: Dostupná, analýzou ve vzorku choriových klků nebo amniocytů.

* Nemoc bude zařazena do screeningového programu v rámci připravovaného rozšíření.

Deficit CPT I

Deficit karnitinpalmytoyltransferázy I

Klasifikace: transportní porucha karnitinového cyklu pro mastné kyseliny

Popis stavu: Onemocnění je způsobeno deficitem enzymu CPT I, který provádí syntézu karnitinu s mastnými kyselinami a přeměnu na acylkarnitiny, které jsou dále transportovány do mitochondrií a zpracovány β -oxidací. Deficit CPT I způsobuje akumulaci toxických acyl-CoA s dlouhými řetězci a v důsledku nefunkčního transportu vede ke snížené β -oxidaci mastných kyselin, která se projevuje nedostatečnou produkcí energie během hladovění a zvýšených energetických nároků (horečka, stres).

Enzym: Karnitinpalmitoyltransferáza I (CPT I).

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Incidence v novorozeneckém screeningu v ČR: méně než 1 : 500 000.

Nález při NS: Zvýšená koncentrace volného karnitinu.

Symptomy: Obvykle se manifestují mezi 8. – 18. měsícem. Opakované ataky Reye-like epizod (hepatocerebrorenální selhání) při stavech spojených se zvýšenými energetickými nároky organismu jsou charakterizované hypoketotickou hypoglykemií, hyperamonémií, letargií, zvracením a rozvojem křečí progredujících do kómatu s následnou smrtí, pokud není zahájena intenzivní terapie. Bývá přítomna hepatopatie s hepatomegalií a elevací jaterních transamináz. Většinou není svalové a srdeční postižení. Může být pozorována renální tubulární acidóza a hypetriglyceridemie. U několika pacientů byla během akutní epizody přítomna porucha kontraktility srdce, kardiomegalie a arytmie a v jednom případě i nález srdeční steatózy. Tyto změny odezněly s léčbou hypoglykémie. Může být přítomna hypotonie. V důsledku opakovaných atak hypoglykémie může být přítomna porucha psychomotorického vývoje. U některých matek dětí s CPT I byla popsána akutní těhotenská steatóza jater v posledním trimestru těhotenství.

Léčba: Antihypoglykemický režim, dieta se zvýšeným příjmem polysacharidů, nízkým obsahem tuků a suplementací MCT olejů.

Průběh onemocnění bez léčby: Většina pacientů přežívá dětství a vyskytují se u nich akutní hypoglykemické epizody, někteří trpí neurologickými následky. V několika případech nastalo úmrtí během akutní epizody.

Průběh onemocnění s léčbou: U pacientů zachycených NS je prognóza onemocnění při dodržování léčby výrazně zlepšená.

Prenatální diagnostika: Dostupná, analýzou ve vzorku choriových klků nebo amniocytů.

Deficit CPT II

Deficit karnitinpalmytoyltransferázy II (CPT II)

Klasifikace: transportní porucha karnitinového cyklu pro mastné kyseliny

Popis stavu: Při deficitu CPT II nejsou v mitochondrii dlouhé acylkarnitiny esterifikovány na acyl-CoA, který vstupuje do spirály β -oxidace mastných kyselin. Proto organismus není schopen reagovat na zvýšenou potřebu tvorby energie z mastných kyselin při hladovění nebo zvýšených energetických nárocích (horečka, stres). Novorozenecká forma deficitu CPT II je navíc provázena některými vrozenými vývojovými vadami.

Enzym: Karnitinpalmitoyltransferáza II (CPT II).

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Incidence v novorozeneckém screeningu v ČR: méně než 1 : 500 000.

Nález při NS: Snížená koncentrace palmitoylkarnitinu a oleoylkarnitinu.

Symptomy: U pacientů s neonatální formou dominuje jaterní a srdeční postižení s arytmií a vysokou úmrtností. Může být přítomna faciální dysmorfie a multiorgánové postižení s renálními cystami, kataraktou a neuronálními migračními defekty. Mezi symptomy infantilní formy patří ataky Reye-like syndromu (hepatocerebrorenální selhání) s hypoketotickou hypoglykemií, hepatomegalií s hepatopatií, kardiomyopatií s dysrytmií, postižením kosterního svalstva s významnou steatózou. Klasická adultní forma se projevuje epizodickou svalovou slabostí s myalgií a myoglobinurií (rhabdomyolýzou), které jsou obvykle vyprovokované zvýšenou námahou, hladověním, infekcí, stresem nebo prochladnutím. Úmrtí může být způsobeno renálním selháním nebo respirační insuficiencí. Trvalá svalová slabost je vzácná.

Léčba: Antihypoglykemický režim, dieta se zvýšeným příjmem sacharidů obohacených škroby, nízkým obsahem tuků, suplementovaná MCT oleji.

Průběh onemocnění bez léčby: U pacientů s časnými formami onemocnění je prognóza špatná. U pacientů s klasickou adultní formou s epizodami rekurentní rhabdomyolýzy může dojít k renálnímu nebo respiračnímu selhání a k úmrtí.

Průběh onemocnění s léčbou: Prognóza pacientů s neonatální formou je špatná. Prognóza pacientů zachycených NS před rozvojem nemoci je při dodržování léčebných postupů výrazně zlepšená.

Prenatální diagnostika: Dostupná, analýzou ve vzorku choriových klků nebo amniocytů.

Fenylketonurie a hyperfenylalaninémie

Klasifikace: porucha metabolismu aminokyselin

Popis stavu: Fenylketonurie (PKU) a hyperfenylalaninémie (HPA) jsou způsobené deficitem jaterního enzymu fenylalaninhydroxylázy (PAH). Dochází k hromadění fenylalaninu a k nedostatku tyrozinu, který vede k poruše v syntéze neurotransmiterů. Od PKU a HPA je třeba odlišit poruchy pterinového metabolismu, které mohou být způsobeny deficitem několika enzymů podílejících se na syntéze či recyklaci tetrahydrobiopterinu (kofaktor PAH a dalších hydroxyláz).

Enzym: Fenylalaninhydroxyláza.

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Incidence v novorozeneckém screeningu v ČR: 1 : 5 250.

Nález při NS: Zvýšená koncentrace fenylalaninu.

Symptomy: Pokud není onemocnění léčeno, dochází k pozvolné mentální retardaci, která obvykle není zjevná před šestým měsícem života. Ostatní symptomy mohou zahrnovat např. ekzém, křeče, světlejší pigmentace než u ostatních členů rodiny a zvláštnosti chůze a držení těla. Rozsah retardace je závislý na stupni enzymového deficitu a na tom, jak dlouho byl mozek vystavený zvýšené hladině fenylalaninu.

Léčba: Nízkobílkovinná dieta s omezením fenylalaninu a podáváním speciálních směsí aminokyselin bez fenylalaninu. U části pacientů se v některých zemích podává sapropterin.

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

Průběh onemocnění s léčbou: Při správně vedené léčbě je psychomotorický vývoj normální. Těhotenství žen s PKU/HPA má být plánované po prekoncepční péči s postupným snižováním fenylalaninu v přirozené stravě ještě před otěhotněním.

Prenatální diagnostika: Dostupná, analýzou ve vzorku choriových klků nebo amniocytů.

Glutarová acidurie I

Klasifikace: organická acidémie

Popis stavu: Glutarová acidurie I (GA I) je způsobena deficitem glutaryl-CoA dehydrogenázy, která přeměňuje glutaryl-CoA na krotonyl-CoA; důsledkem je zvýšení hladiny toxické kyseliny glutarové a jejich metabolitů.

Enzym: Glutaryl-CoA dehydrogenáza.

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Incidence v novorozeneckém screeningu v ČR: 1 : 190 000.

Nález při NS: Zvýšená koncentrace glutarylkarnitinu.

Symptomy: Typická je makrocefalie, kterou má 70% pacientů již při narození nebo krátce po něm. V novorozeneckém období mohou být přítomny lehké neurologické příznaky jako dráždivost a hypotonie. Onemocnění je klinicky heterogenní. Častá je akutní manifestace metabolické krize, obvykle mezi 6. a 18. měsícem věku, s reziduálními neurologickými nálezy, které se mírně přechodně zlepšují v klidovém období. Specifické změny v bazálních gangliích se objevují při a po encefalopatické epizodě. Po období normálního vývoje mají děti akutní krizi s reziduálními neurologickými nálezy podobně jako v předchozím případě, ale dále se vyvíjejí s opakujícími se epizodami ketózy, zvracení, hepatomegalie a encefalopatie během infekcí. Přibližně u 25% dětí se postupně rozvíjí opoždění hybnosti, hypotonie, dystonie a dyskinezy během několika prvních let života bez jakékoliv zjevné akutní krize. Jsou popsáni i jedinci zcela asymptomaticí bez jakékoliv krize a s normálním vývojem.

Léčba: Restrikce přirozené bílkoviny, suplementace speciálních směsí aminokyselin a dalších látek. Prevence a intenzivní řešení akutních metabolických dekompenzací je zcela zásadní.

Průběh onemocnění bez léčby: Většina symptomatických pacientů umírá bez léčby během první dekády života.

Průběh onemocnění s léčbou: I při prospektivní léčbě může mít část pacientů neurologické postižení a opožděný psychomotorický vývoj. Prognóza pacientů zachycených NS před rozvojem nemoci je při dodržování léčebných postupů výrazně zlepšená.

Prenatální diagnostika: Dostupná, analýzou ve vzorku choriových klků nebo amniocytů.

Homocystinurie ze závažného deficitu methylenetetrahydrofolát reduktázy

Klasifikace: onemocnění z poruchy metabolismu folátů a sirtých aminokyselin.

Popis stavu: Při těžkém deficitu MTHFR nedochází k redukci 5,10-methylenetetrahydrofolátu na 5-methyltetrahydrofolát, který je dárce methylové skupiny při remethylaci homocysteinu na methionin. Homocystein a jeho deriváty se hromadí v tělesných tekutinách, koncentrace methioninu v krvi je snížena. Podobné biochemické nálezy jsou přítomny u **poruch intracelulárního metabolismu kobalaminu** vedoucích k deficitu methylkobalaminu (cblE, cblG, cblD-HC) nebo ke kombinovanému deficitu adenosyl- i methylkobalaminu (cblC, cblD-MMA/HC, cblF a cblJ), kde se navíc hromadí i kyselina methylmalonová.

Enzym: Methylenetetrahydrofolát reduktáza.

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Incidence: Není známá, bylo popsáno přes 100 pacientů s těžkým deficitem MTHFR.

Nález při NS: Snížená koncentrace methioninu a zvýšená koncentrace celkového homocysteinu.

Symptomy: Manifestují se od kojeneckého věku do dospělosti, nejčastěji během prvního roku života. Pacienti mohou mít trombózy v žilním i tepenném řečišti v jakémkoliv věku. U těžších forem se vyskytuje progredující neurodegenerativní onemocnění se závažnou hypotonií, opakovanými atakami apnoe, epilepsií, mikrocefalií a postižením bílé hmoty mozku. Mírné formy nemoci se mohou projevit až v dospělosti regrese mentálního vývoje, ataxií, psychiatrickými obtížemi někdy v souvislosti s cévní mozkovou příhodou. Na rozdíl od ostatních remethylačních homocystinurií není přítomna megaloblastová anémie.

Léčba: Suplementace betainem v různých kombinacích s methioninem, foláty, kalciumfolinátem, 5-methyltetrahydrofolátem, kobalaminem a pyridoxinem.

Průběh onemocnění bez léčby: U neléčených těžkých infantilních forem je prognóza onemocnění infaustní.

Průběh onemocnění s léčbou: Pacienti s infantilní formou onemocnění léčení betainem od narození mohou mít normální psychomotorický vývoj.

Prenatální diagnostika: Dostupná, analýzou ve vzorku choriových klků nebo amniocytů.

Klasifikace: organická acidémie

Popis stavu: IVA je způsobena poruchou v metabolismu větvené aminokyseliny leucinu. Hromadí se specifické metabolity, které mohou být toxické.

Enzym: Izovaleryl-CoA dehydrogenáza.

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Incidence v novorozeneckém screeningu v ČR: 1 : 190 000.

Nález při NS: zvýšená koncentrace izovalerylkarnitinu. Falešně pozitivní nález může být při podání kyseliny pivalové (antibiotikum podávané v některých zemích).

Symptomy: U tohoto onemocnění je běžná klinická heterogenita. Děti s **akutní neonatální formou** mají po několika dnech normálního vývoje problémy s krmením, zvracení, těžkou metabolickou ketoacidózou a bez léčby stav progreduje do kómatu a úmrtí. Často jsou přítomny dehydratace, hyperamonémie, hypokalcémie, hepatomegalie a hyper/hypoglykémie. Potlačená funkce kostní dřene s neutropenií, trombocytopenií a pancytopenií mohou vést k infektu a/nebo k cerebrální hemoragii. Většinou má moč a pot pacientů charakteristický zápach připomínající zpcené nohy. **Chronická intermitentní forma** se prezentuje později v dětství, epizodami metabolické acidózy, jak je popsáno výše, obvykle spojené s přidruženým onemocněním nebo zvýšeným příjmem proteinů. Různé formy se mohou vyskytovat v jedné rodině.

Léčba: Restrikce přirozené bílkoviny, suplementace speciálních směsí aminokyselin a dalších látek. Intenzivní řešení akutních metabolických dekompenzací je zcela zásadní.

Průběh onemocnění bez léčby: Asi polovina pacientů s akutní neonatální formou umírá při první atace. Přeživší mají neurologické poškození, ačkoliv u některých pacientů se neurologický nález zcela upraví. Pacienti s chronickou formou mají většinou normální růst a vývoj, případné neurologické postižení závisí na závažnosti atak metabolických dekompenzací.

Průběh onemocnění s léčbou: Prognóza onemocnění je u pacientů zachycených NS před rozvojem nemoci při dodržování léčebných postupů výrazně zlepšená.

Prenatální diagnostika: Dostupná, analýzou ve vzorku choriových klků nebo amniocytů.

* Nemoc bude zařazena do screeningového programu v rámci připravovaného rozšíření.

Klasická homocystinurie z deficitu CBS*

Klasifikace: nejčastější porucha metabolismu sirných aminokyselin, blok v transsulfuraci homocysteinu

Popis stavu: Při deficitu cystathionin beta-syntázy (CBS) je snižená kondenzace homocysteinu se serinem na cystathionin, jehož koncentrace je snižená, naproti tomu homocystein a jeho deriváty, včetně zpětnou remethylací vzniklého methioninu, se hromadí v organismu. Kofaktorem enzymu je pyridoxal-5-fosfát, který vzniká z vitamínu B₆ (pyridoxinu) přijímaného ve stravě.

Enzym: Cystathionin beta-syntáza.

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Incidence: předpokládaná 1 : 10 000 až 1 : 100 000 (podle různých metod detekce a etnického původu).

Nález při NS: Zvýšená koncentrace methioninu a celkového homocysteinu.

Symptomy: Klinický průběh je velmi heterogenní a ve velké míře závisí na pyridoxin rezpozitivě. U těžší formy nastupují příznaky v raném až pozdním dětství - mentální retardace, ektopie čočky a myopie, tromboembolické komplikace, křeče, marfanoidní habitus s omezenou hybností kloubů a generalizovanou osteoporózou. Mírné případy se manifestují v období dospívání a dospělosti jako tromboembolické příhody a psychiatrické problémy.

Léčba: Přibližně polovina pacientů je pyridoxin (vitamín B₆) rezpozitivní a nevyžadují jinou léčbu. Pyridoxin non-rezpozitivní pacienti s deficitem CBS vyžadují dietu s omezením bílkovin/methioninu, suplementovanou speciální směsí esenciálních aminokyselin. V léčbě se používá betain, který remethyluje homocystein na methionin.

Průběh onemocnění bez léčby: Spektrum klinických příznaků je široké a zahrnuje především trombózy v arteriálním i venózním řečišti s možností embolizace; u části pacientů mentální retardace, psychiatrické problémy, dislokace nebo subluxe čočky. Potomci matek s homocystinurií mají normální vývoj bez ohledu na jejich metabolickou kompenzaci.

Průběh onemocnění s léčbou: Kojenci léčení od narození s optimální metabolickou kompenzací mají normální vývoj, nedochází k luxaci čočky a je výrazně nižší riziko trombóz.

Prenatální diagnostika: Dostupná, analýzou ve vzorku choriových klků nebo amniocytů.

Kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)

Základní charakteristika: porucha steroidogeneze v kůře nadledvin

Prevalence: V ČR u novorozenců 1 : 13 000 (deficit 21-hydroxylázy).

Nález při NS: zvýšená koncentrace 17-hydroxyprogesteronu.

Etiologie: novorozenecký screening je zaměřen na záchyt pacientů s deficitem 21-hydroxylázy (p450c21), který představuje 90-95% případů CAH. Příčinou snížené aktivity enzymu jsou patogenní změny genu *CYP21A2*. Důsledkem je nedostatek aldosteronu, kortizolu a nadbytek steroidů s androgenním účinkem.

Dědičnost: autozomálně recesivní.

Klinické projevy: závisí na míře snížení aktivity 21-hydroxylázy. Podle toho se onemocnění klinicky rozděluje na klasickou formu se solnou poruchou („salt wasting, SW), klasickou formu bez solné poruchy tj. pouze virilizující („simple virilizing“, SV) a lehkou, neklasickou formu pozdě nastupující („late onset“, LO). U klasické formy u dívek již při narození bývá nápadná virilizace genitálu, tj. obojetný, neurčitý genitál různého stupně, může dojít i k záměně pohlaví novorozence. Virilizace může být klinicky nedoceněna. U SW formy, kterou má 75% pacientů s CAH, nastupují další projevy 2. - 4. týden života tzv. solnou krizí tj. neprospívání či úbytek hmotnosti, zvracení, apatie, hypotonie, křeče porucha vědomí a může dojít i k úmrtí v rámci metabolického rozvratu při adrenální krizi (hyponatremie, hyperkalemie, hypoglykemie). U SV formy se neprojeví klinicky významný hypokortikalismus a hypoadosteronismus, ale projeví se dlouhodobý hyperandrogenismus předčasnou pseudopubertou, typicky mezi 2. - 6. rokem života. K fyzikální nálezům patří i hyperpigmentace, především v oblasti genitálu, z nadprodukce ACTH. Nejmírnější, neklasická LO forma je charakterizována hyperandrogenním stavem (hirsutismus, polycystická ovaria) v období puberty nebo dospělosti. Smyslem novorozeneckého screeningu je záchyt pacientů s klasickou formou CAH.

Léčba: substituce glukokortikoidy a mineralokortikoidy, substituce sodíku v kojeneckém věku a operační korekce genitálu u dívek.

Průběh onemocnění bez léčby: je život ohrožující. Při SW formě může dojít k úmrtí v metabolickém rozvratu (solné krizi) či „jen“ poškození CNS, při SV formě vede předčasná pseudopuberta k výrazné redukci finální dospělé výšky a i u této formy je riziko úmrtí v akutní zátěžové situaci - např. infekci.

Průběh onemocnění s léčbou: normální kvalita života, u dívek po operační korekci vzhledu a funkce genitálu bývá fertilita zachována.

Prenatální diagnostika: dostupná, vhodná je preimplantační.

* Nemoc bude zařazena do screeningového programu v rámci připravovaného rozšíření.

Kongenitální hypotyreóza (CH)

Základní charakteristika: Etiologicky heterogenní skupina onemocnění charakterizovaná vrozenou sníženou tvorbou hormonů ve štítné žláze.

Prevalence: V ČR u novorozenců 1 : 3 500.

Nález při NS: Zvýšená koncentrace tyreotropinu (TSH).

Etiologie: V 75-80% je příčinou porucha prenatálního vývoje štítné žlázy, tj. dysgeneze (např. atyreóza, ektopie, hypoplázie). Druhou možnou příčinou je dyshormonogeneze, tj. porucha biosyntézy či transportu tyreoidálních hormonů. Existují i tranzientní formy např. na podkladě transplacentárně přenesených mateřských protilátek inhibujících TSH receptor nebo při jódovém deficitu matky.

Dědičnost: Dysgeneze jsou geneticky heterogenní onemocnění, monogenní dědičnost bývá u 2-10% případů. U dyshormonogenezí dle konkrétního typu, většinou autozomálně recesivní.

Klinické projevy: Vzhledem k transplacentárnímu přenosu tyreoidálních hormonů od matky bývá u novorozence klinický obraz chudý, obvykle jen protražovaná novorozenecká žloutenka. Příznaky u neléčené CH nastupují postupně až v prvních 2 - 3 měsících života - neprospívání, nezájem při krmení, hypotonie, obštipace, umbilikální hernie, makroglosie, poruchy termoregulace, anémie, později se manifestuje porucha růstu, psychomotorická retardace, porucha sluchu. Struma bývá přítomna u dyshormonogenezí. V době plně vyjádřeného obrazu je již ireverzibilně poškozen CNS. I v době celoplošného novorozeneckého screeningu CH, je třeba mít klinický obraz CH na paměti, zejména pro případy centrální CH nezachytitelné novorozeneckým screenin- gem založeným na detekci zvýšených hladin TSH nebo pro případ úniku ze screeningu. Děti s CH mají ve srovnání s ostatní populací 2 – 5 krát vyšší riziko sdružených vrozených vývojových vad, po kterých je třeba aktivně pátrat. Doporučuje se proto ultrazvukové vyšetření srdce, ledvin a centrálního nervového systému. U všech dětí s CH je povinné do 3 měsíců věku provést vyšetření OAE (otoakustické emise).

Léčba: Syntetické preparáty levotyroxinu se podávají perorálně v jedné denní dávce ráno.

Hlavní problém onemocnění bez léčby: Těžká psychomotorická retardace.

Průběh onemocnění s léčbou: U nesyndromických forem CH normální psychomotorický vývoj a kvalita života.

Prenatální diagnostika: Neprovádí se.

Leucinóza

Klasifikace: organická acidémie

Popis stavu: Při leucinóze je přítomna porucha odbourávání větvených aminokyselin leucinu, izoleucinu a valinu. Aminokyseliny a příslušné organické kyseliny se hromadí a vedou k závažné toxicitě.

Enzym: Dehydrogenázový komplex 2-ketokyselin s větveným řetězcem je multienzymový komplex odpovědný za odbourávání větvených řetězců aminokyselin.

Dědičnost: Autozomálně recesivní.

Incidence v novorozeneckém screeningu v ČR: 1 : 190 000.

Nález při NS: Zvýšená koncentrace leucinu/izoleucinu a alloizoleucinu.

Symptomy: Pro onemocnění je běžná klinická heterogenita. Nejzávažnější je neonatální forma, kdy nástup příznaků je velmi rychlý v novorozeneckém období obvykle mezi 4. – 7. dnem života (letargie, poruchy sání, alternující hyper nebo hypotonie, dráždivost, dystonie). Progrese k těžké ketoacidóze, hyperamonémii s křečemi a komatem může vést i přes adekvátní terapii k úmrtí. Pacienti s mírnější formou mohou mít pouze epizody acidózy při interkurentních infektech nebo vlivem jiných zátěžových faktorů. První symptomy se mohou objevit v jakémkoliv věku. Ušní maz, moč a pot mohou být slabě cítit po javorovém sirupu.

Léčba: Restrikce přirozené bílkoviny, suplementace speciálních směsí aminokyselin a dalších látek. Intenzivní řešení akutních metabolických dekompenzací je zela zásadní.

Průběh onemocnění bez léčby: U neléčených těžkých forem je prognóza infaustní. U mírnější formy se může rozvinout neurologické postižení a ataky metabolických dekompenzací. Pacienti s intermitentní formou mohou mít normální vývoj s občasnými epizodami metabolické dekompenzace.

Průběh onemocnění s léčbou: Věk při stanovení diagnózy a metabolická kompenzace jsou nejdůležitějšími faktory dlouhodobého vývoje pacienta. Prognóza onemocnění je u pacientů zachycených NS před rozvojem příznaků je při dodržování léčebných postupů výrazně zlepšená.

Prenatální diagnostika: Dostupná, analýzou ve vzorku choriových klků nebo amniocytů.

Etické a právní aspekty spojené s prováděním novorozeneckého screeningu

Souhlas s provedením novorozeneckého screeningu

Stejně jako u každého jiného vyšetření musí zákonní zástupci novorozence (rodiče - nejčastěji matka, dále jen rodiče) s odběrem a provedením novorozeneckého screeningu (NS) souhlasit. Proto by měli být ještě před odběrem informováni o účelu a způsobu provedení NS a taktéž by měli být seznámeni se všemi dalšími aspekty uvedenými v úvodním článku této brožury. Za informování rodičů je zodpovědný lékař, v jehož péči se v době odběru novorozenec nachází. Vhodné je matky informovat ještě před porodem v posledním trimestru gravidity v rámci péče v prenatální poradně. Podrobné informace pro veřejnost i pro zdravotnické pracovníky jsou zveřejňovány na webovém portálu www.novorozeneckyscreening.cz.

Forma souhlasu není dle zákona 372/2011 Sb. závazně stanovena a záleží na vnitřních předpisech poskytovatele zdravotních služeb, zda bude požadovat pouze slovní vyjádření souhlasu nebo písemnou formu souhlasu podepsanou rodičem – zákonným zástupcem dítěte. Vzor formuláře informovaného souhlasu s novorozeneckým laboratorním screeningem a přehled informací pro rodiče je k dispozici na internetových stránkách www.novorozeneckyscreening.cz. Má-li informovaný souhlas písemnou formu, je podepsaný formulář uložen ve zdravotní dokumentaci novorozence, do laboratoře provádějící NS se nezasílá.

Odmítnutí provedení NS

Rodiče mají právo provedení NS odmítnout. V tomto případě nebude dodržen „lege artis“ postup a lékař by měl, nejlépe za přítomnosti svědků (kolegy, sestry), znovu vyzvat rodiče k zodpovědnému zvážení tohoto kroku – zda je tento jejich osobní postoj úměrný riziku trvalého poškození zdraví dítěte z důvodu nezachycení nemoci. Odmítnutím screeningu ztrácí dítě naději na včasnou léčbu, přičemž poškození zdraví v důsledku pozdního zahájení léčby jsou závažná, nevratná a mohou být život ohrožující. Aby se lékař nevystavoval možnému obvinění z „non lege artis“ postupu, je nutné odmítnutí řádně zaznamenat

v dokumentaci dítěte a musí být podepsáno rodiči; pokud by rodiče podepsali tohoto negativního reversu odmítali, měl by být podepsán svědkem přítomným při informování rodičů. Vzor záznamu odmítnutí NS (revers) je k dispozici na stránkách www.novorozeneckyscreening.cz.

Co se stane se screeningovou kartičkou po vyšetření?

Papírek s krevními skvrnami a osobními údaji o novorozenci je uchováván v souladu s Metodickým návodem MZ ČR ve zdravotnickém zařízení, ve kterém proběhlo laboratorní vyšetření. Zdravotnické zařízení má za povinnost chránit papírek před zneužitím. Smyslem archivace je ověřování ev. falešné negativy screeningu v případě diagnózy onemocnění na základě klinických projevů, které se u lehčích forem mohou objevit až po řadě let. Archiv je zároveň důkazem, že byl screening proveden v případě sporu o tomto, slouží i k vývoji novorozeneckého screeningu a zpětné vyšetření kapky krve z novorozeneckého období může pomoci pacientům s později se vyvinutým onemocněním (např. při vrozené infekci nebo nádorových onemocněních). Po uplynutí stanovené doby je papírek s krevní skvrnou zničen. Jakékoliv vyšetření archivovaného biologického materiálu pro klinické potřeby prováděné nad rámec NS je možné pouze se souhlasem zákonného zástupce dítěte.

Jsou screeningové kartičky využívány ve výzkumu?

Pro potřeby výuky, vědy nebo výzkumu lze na základě zákona č. 372/2011 Sb. ze screeningových kartiček využít část biologického materiálu, která je oddělena od identifikačních údajů. Takto odstřižená část papírku s krevní skvrnou neobsahuje jméno ani rodné číslo nebo další údaje, na jejichž základě by bylo možné novorozence identifikovat. Výsledky výzkumu jsou proto zcela anonymní. Identifikační údaje jsou naopak zachovány na té části papírku, která je dále uchovávána v příslušném zdravotnickém zařízení. Pokud by se jednalo o využití papírku pro výuku, vědu nebo výzkum v oblasti lékařské genetiky, je dle zákona č. 373/2011 Sb. požadován písemný souhlas zákonného zástupce dítěte. Zákonný zástupce by proto byl vždy o genetickém výzkumu předem informován a teprve na základě jeho písemného souhlasu by bylo možné papírek zařadit do výzkumné studie.

www.novorozneckyscreening.cz