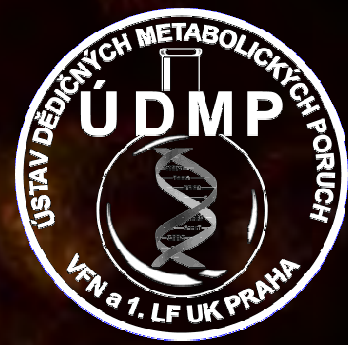


**Současnost
novorozeneckého screeningu
s využitím
tandemové hmotnostní spektrometrie**



Petr Chrastina

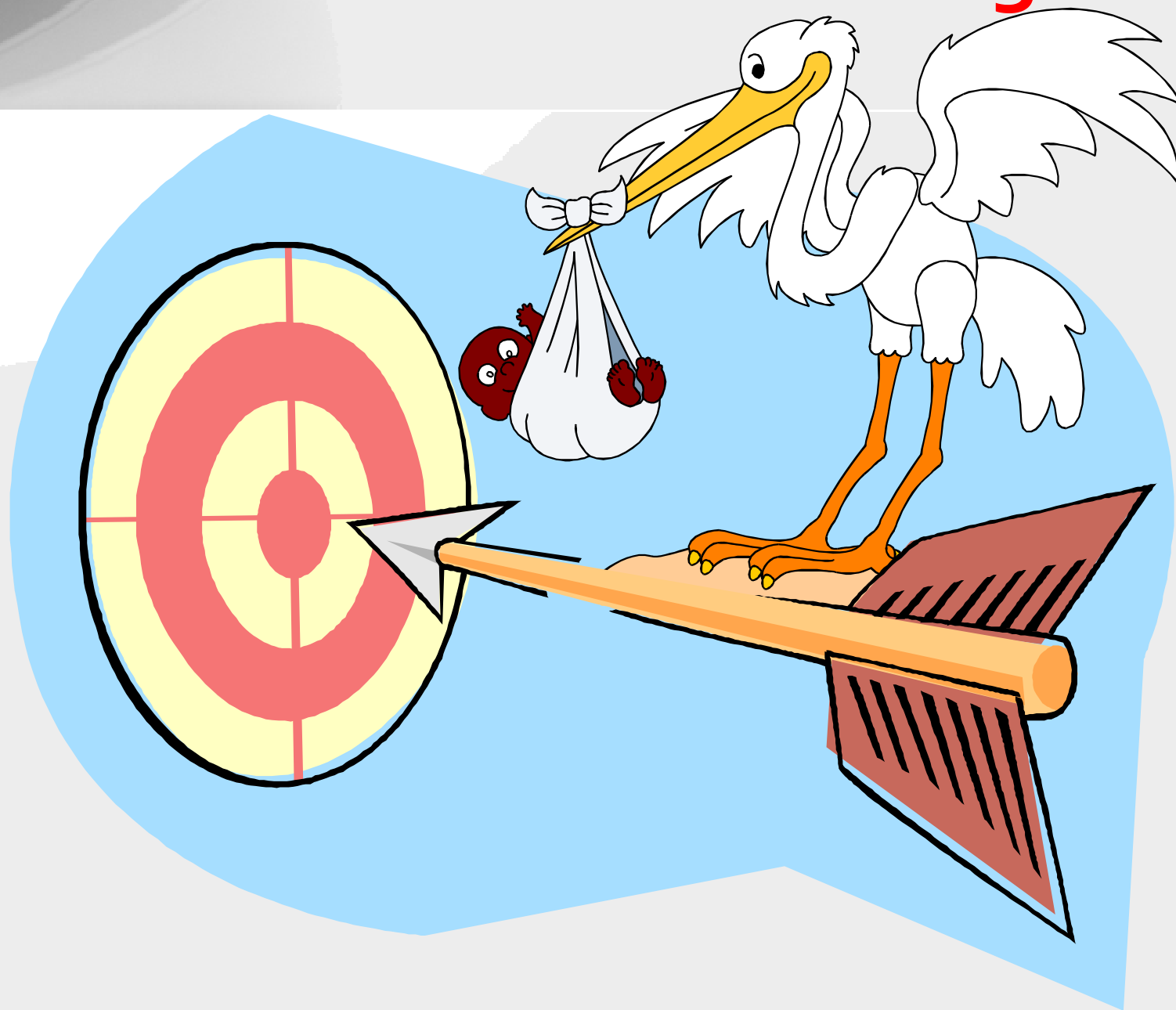
Ústav dědičných metabolických poruch

VFN a 1. LF UK

Praha

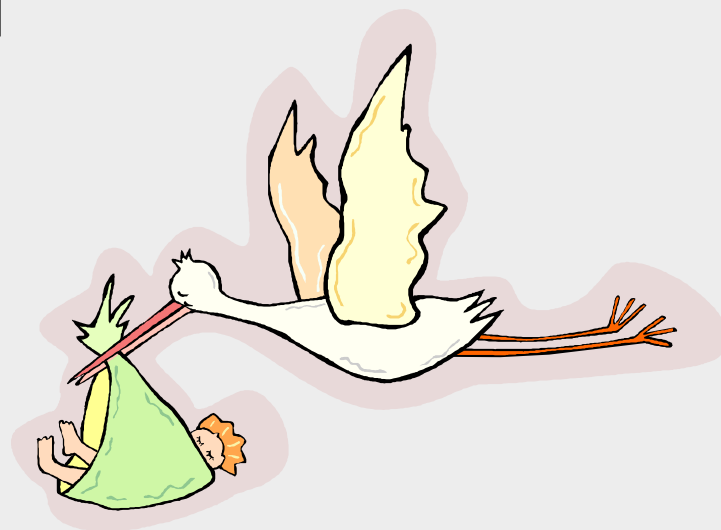


Cíl novorozeneckého screeningu



Cíl novorozeneckého screeningu

včasná detekce onemocnění umožňuje
brzký počátek léčby
a tím lze zabránit či zmírnit postižení
dítěte,
event. zabránit úmrtí



Novorozenecký screening



Historie novorozeneckého screeningu

od 1962

screening fenylketonurie (1:10000)

Guthrieho bakteriální test



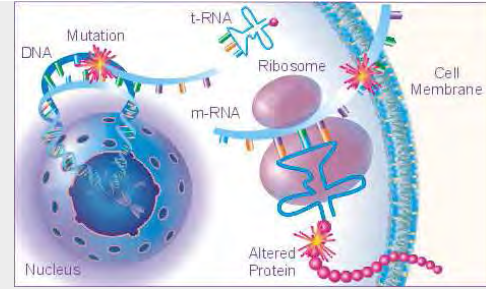
od 1969 (1975)

**screening fenylketonurie
v Československu**

prof MUDr. Josef Hyánek,

doc. MUDr. Bohunka Blehová

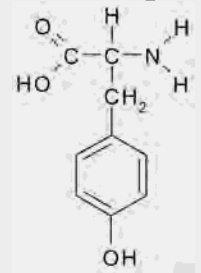
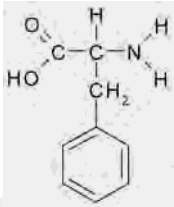
Fenylketonurie (1 : 7 290)



fenylalaninhydroxyláza

L-Phe

L-Tyr

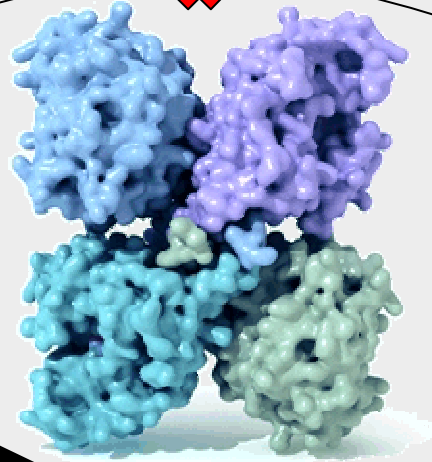


Tetrahydrobiopterin

Dihydrobiopterin

O₂

H₂O



fenylpyruvát

2-hydroxyfenylacetát

fenylacetát

fenyllaktát

fenylacetylglutamin

Fenylketonurie



Historie novorozeneckého screeningu

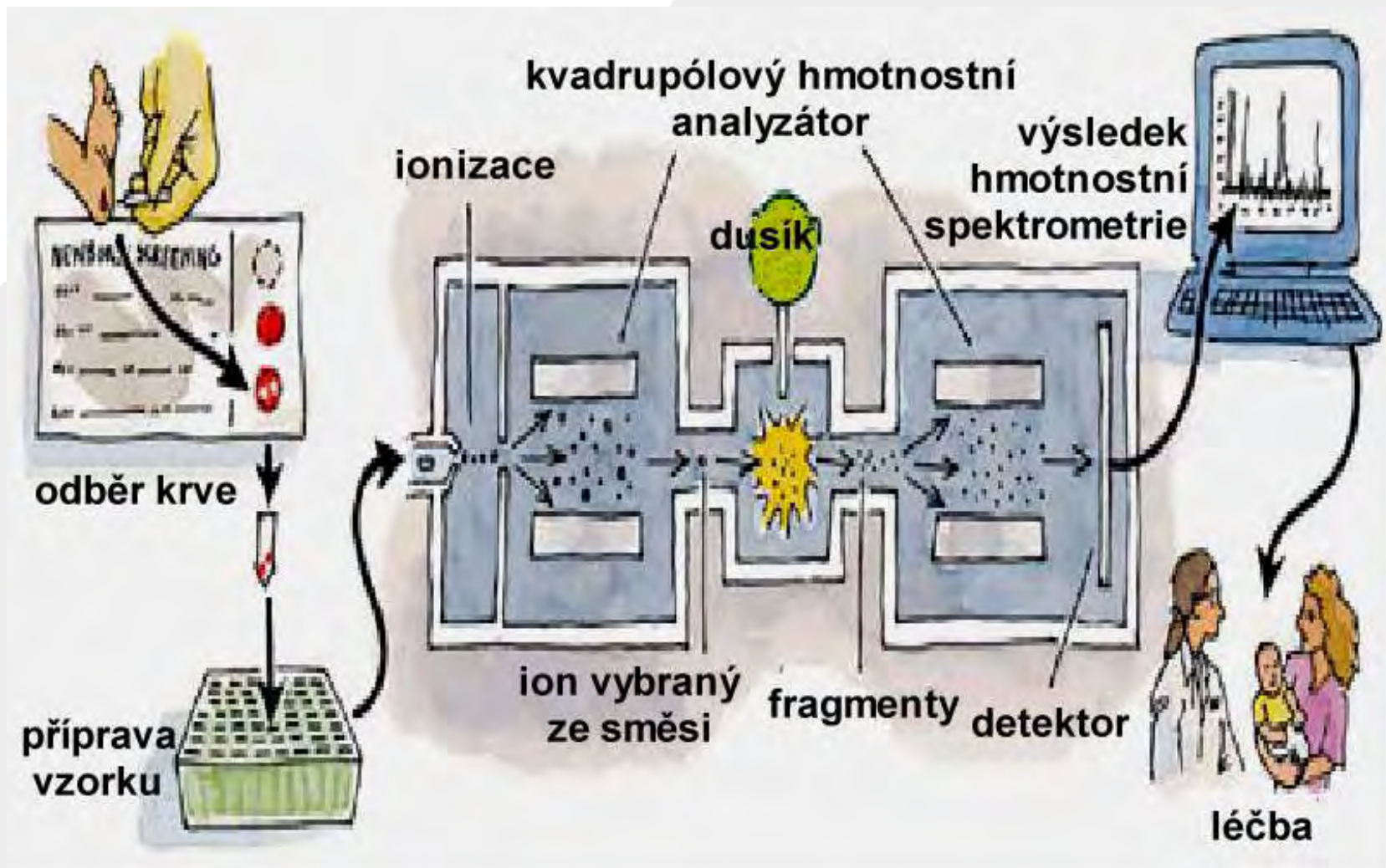
**od 1992
ve světě**

**screening aminoacidopatií a
organických acidurií (1:4000)**

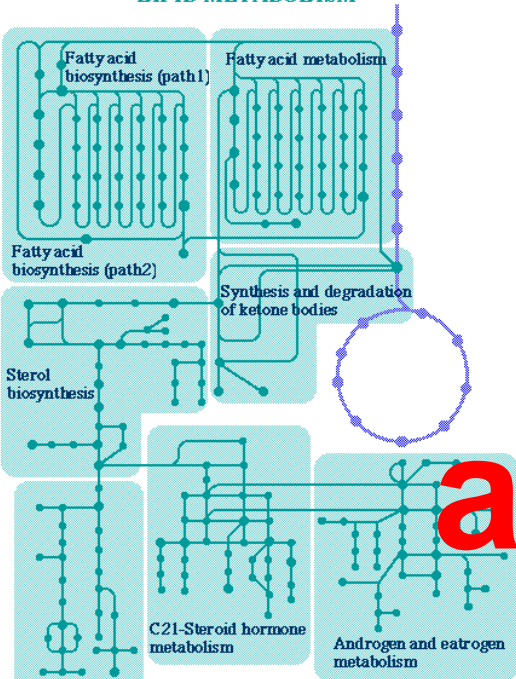
tandemová hmotnostní spektrometrie



Novorozenecký screening a tandemová hmotnostní spektrometrie



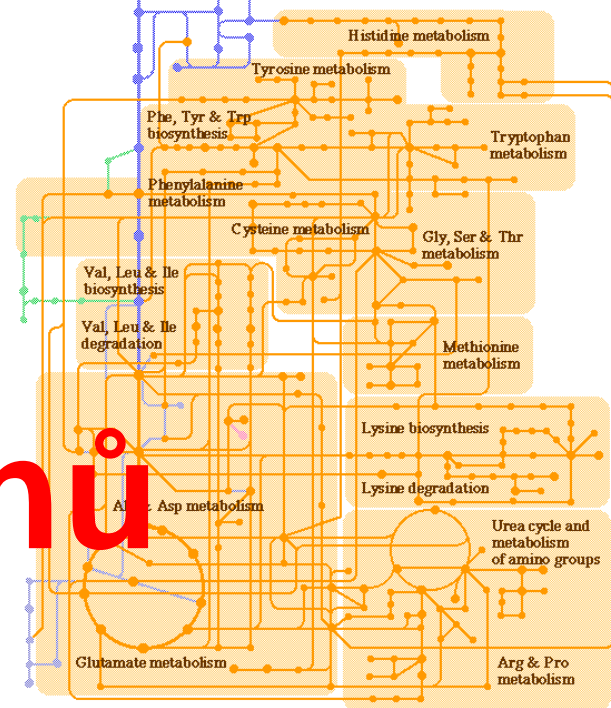
LIPID METABOLISM



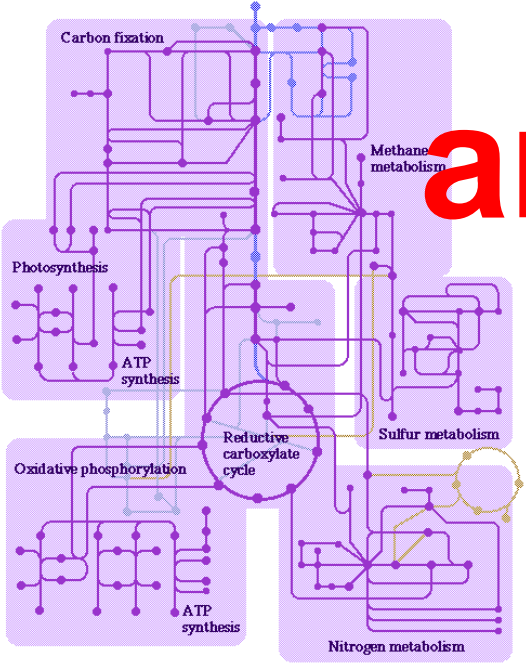
CARBOHYDRATE METABOLISM



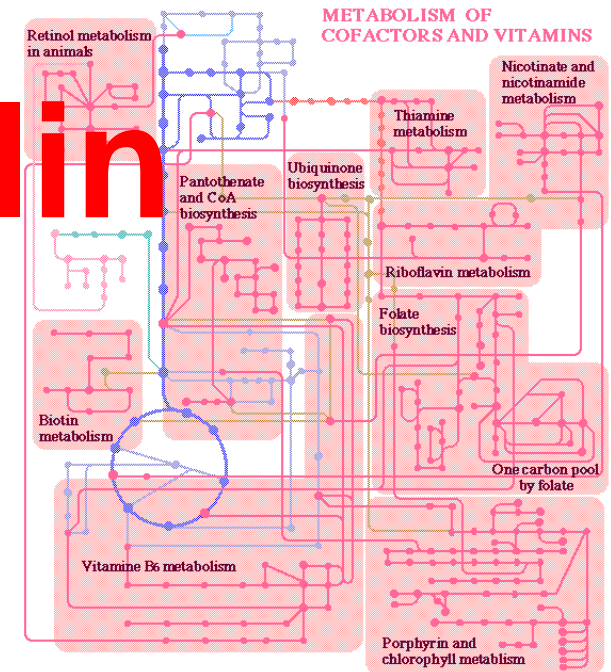
AMINO ACID METABOLISM



ENERGY METABOLISM



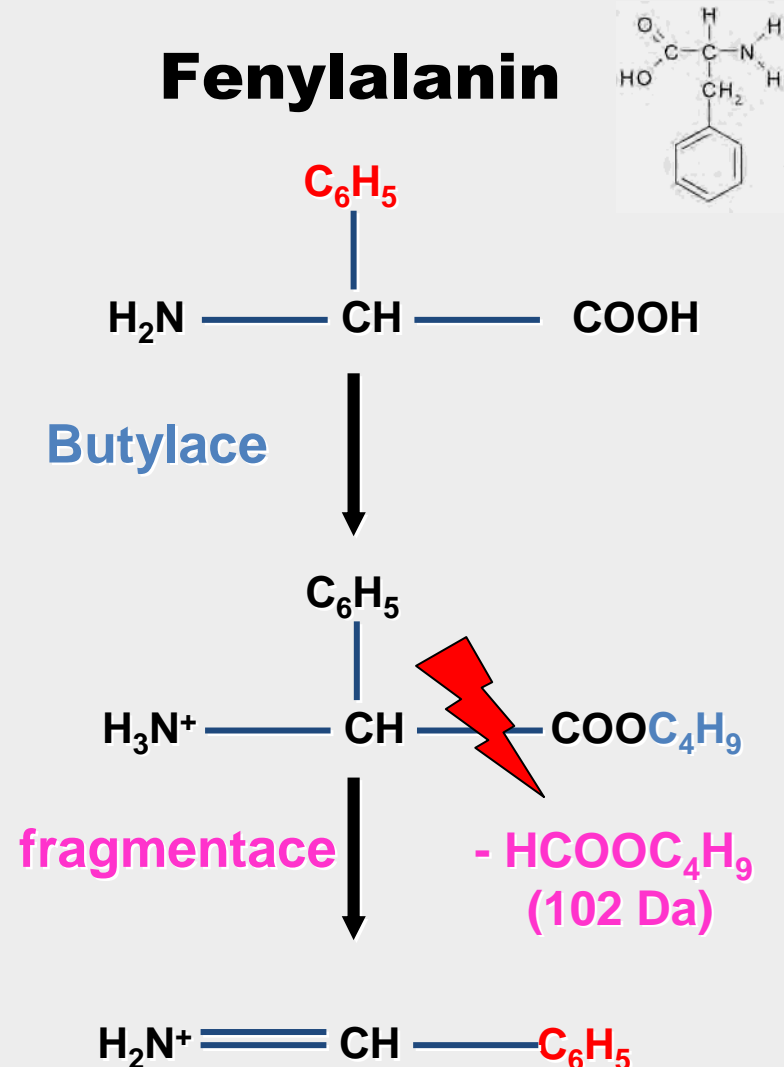
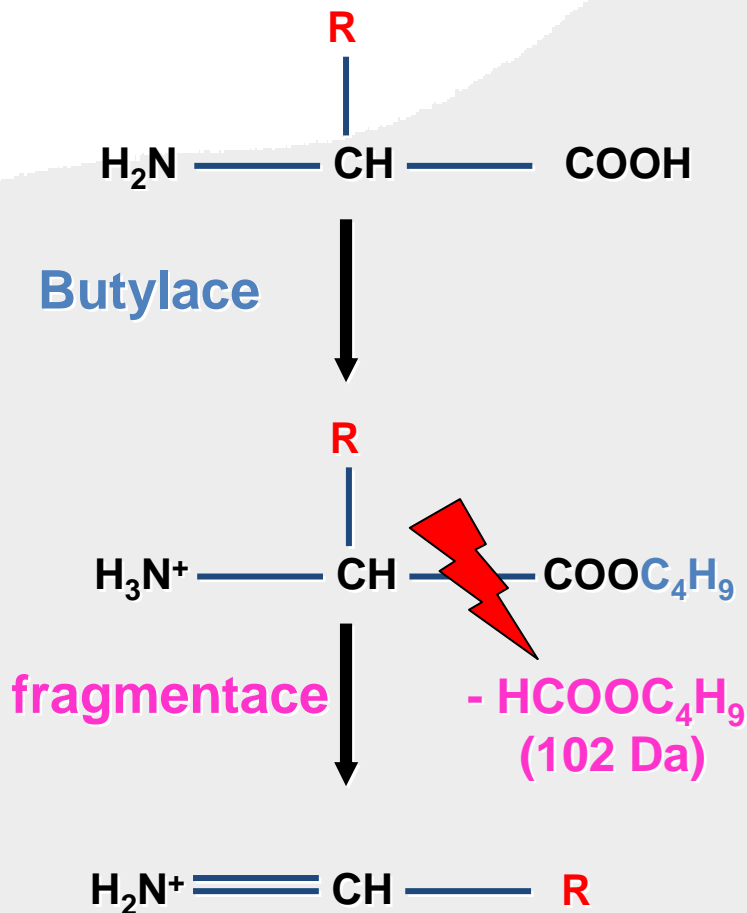
METABOLISM OF COFACTORS AND VITAMINS



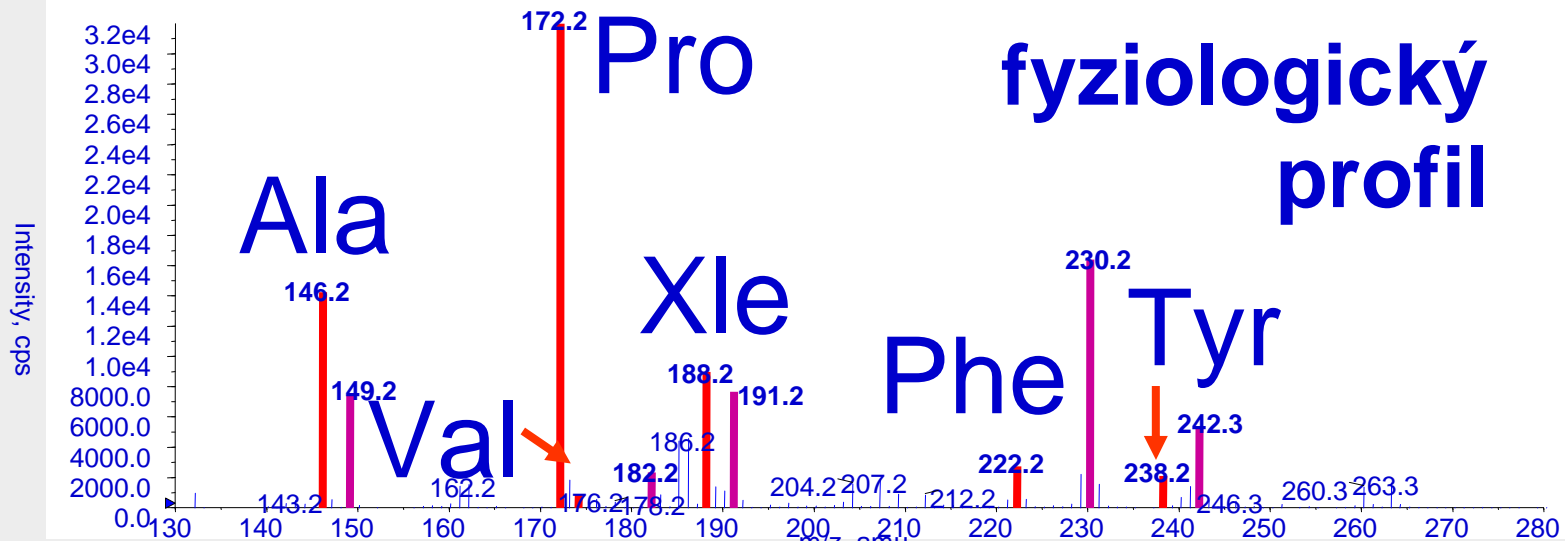
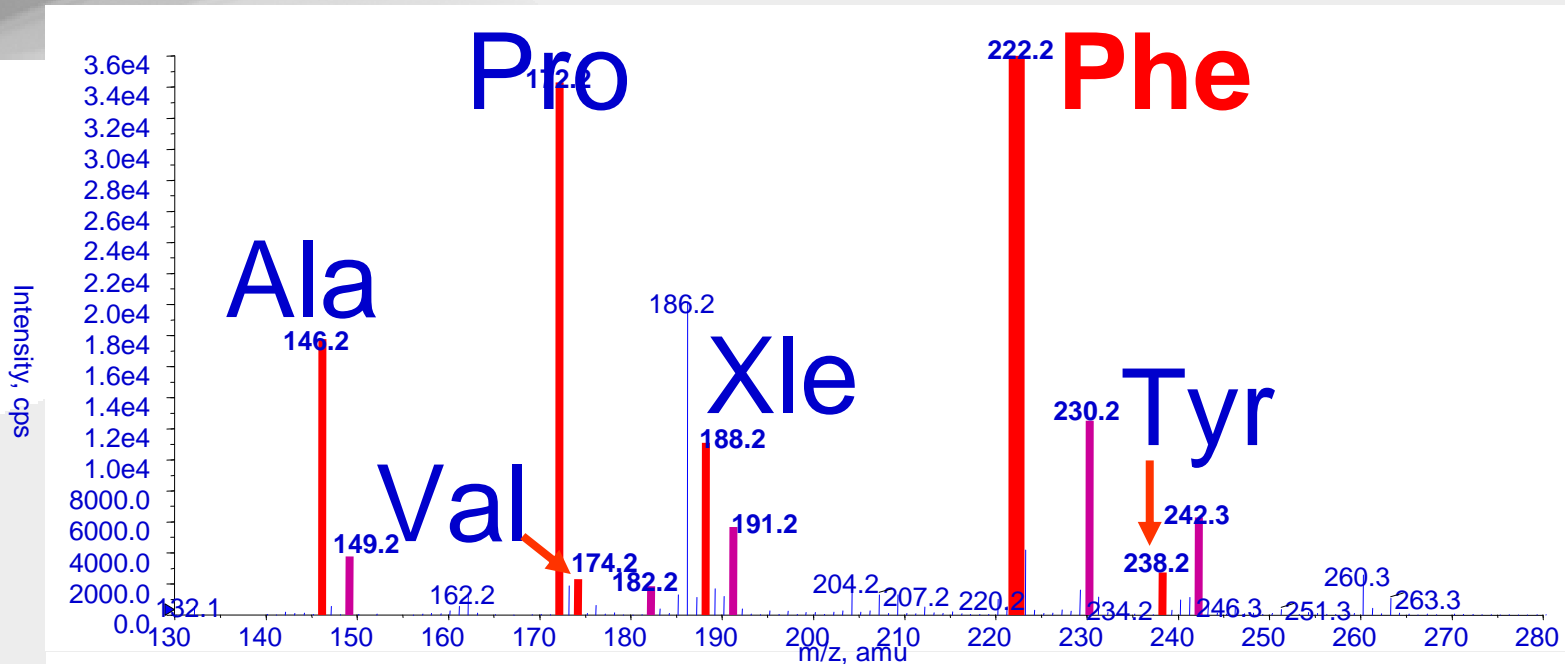
Profil
acylkarnitinů
a
aminokyselín
v krvi



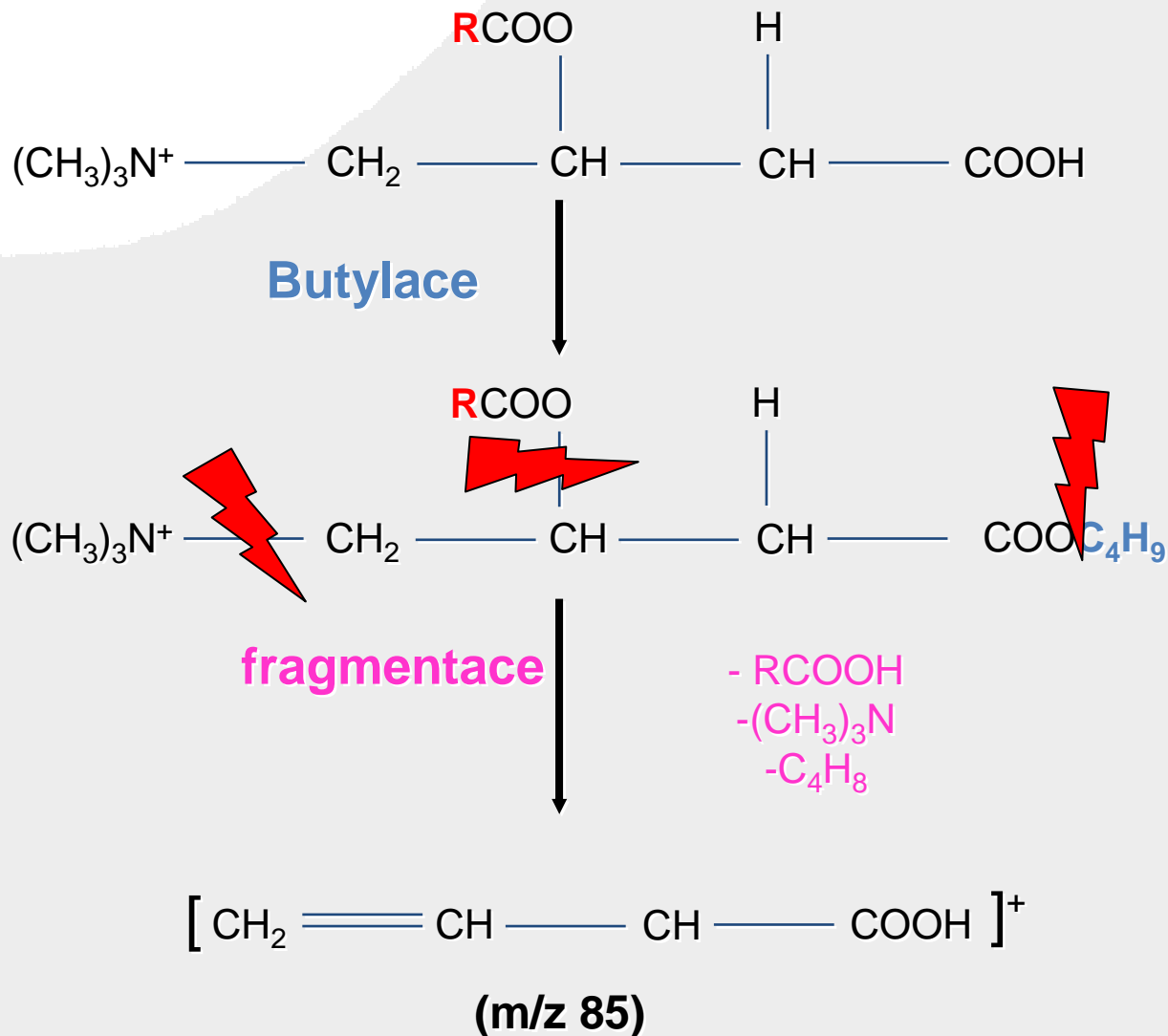
Derivatizace a fragmentace aminokyseliny

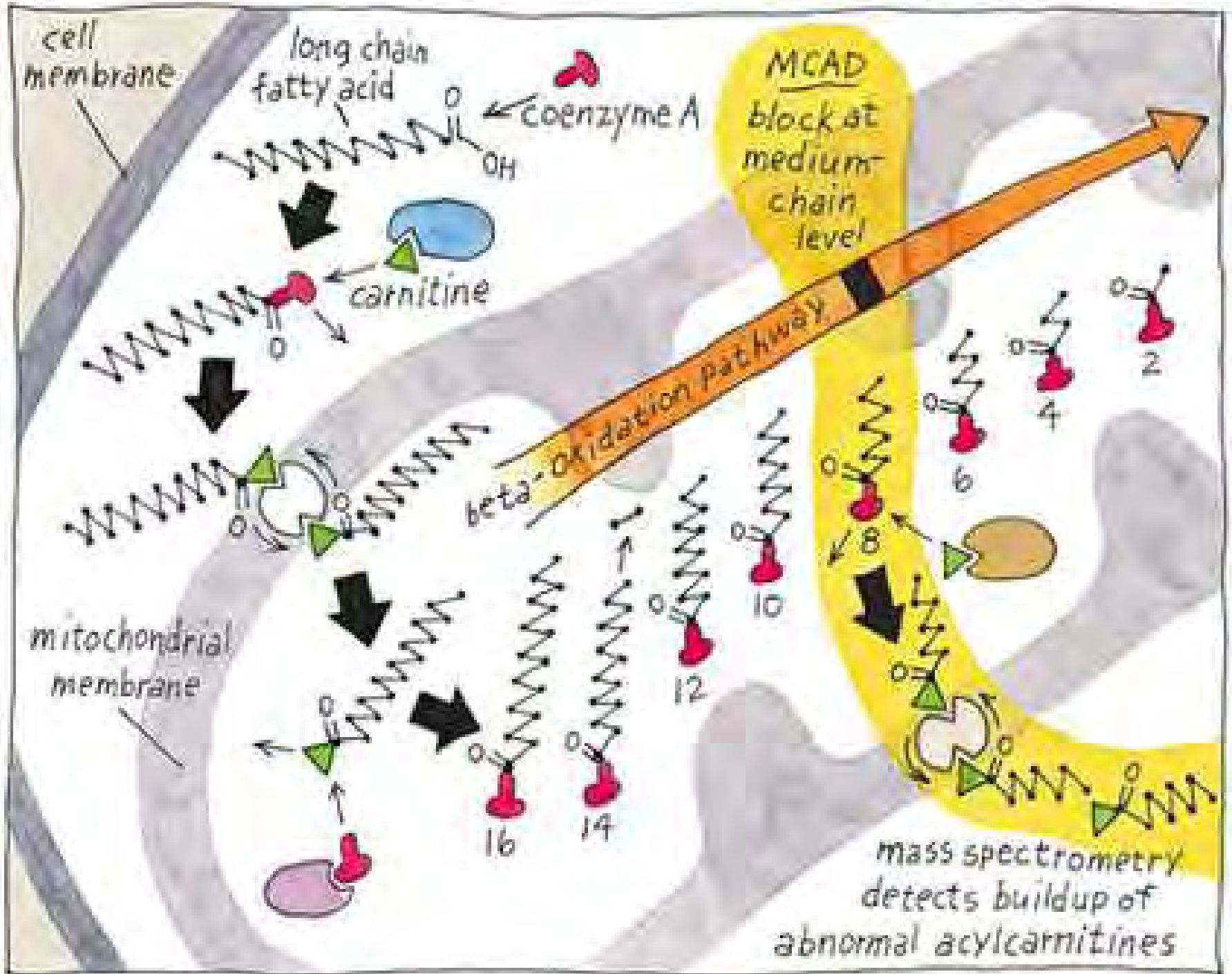


Profil aminokyselin pacienta s fenylketonurií

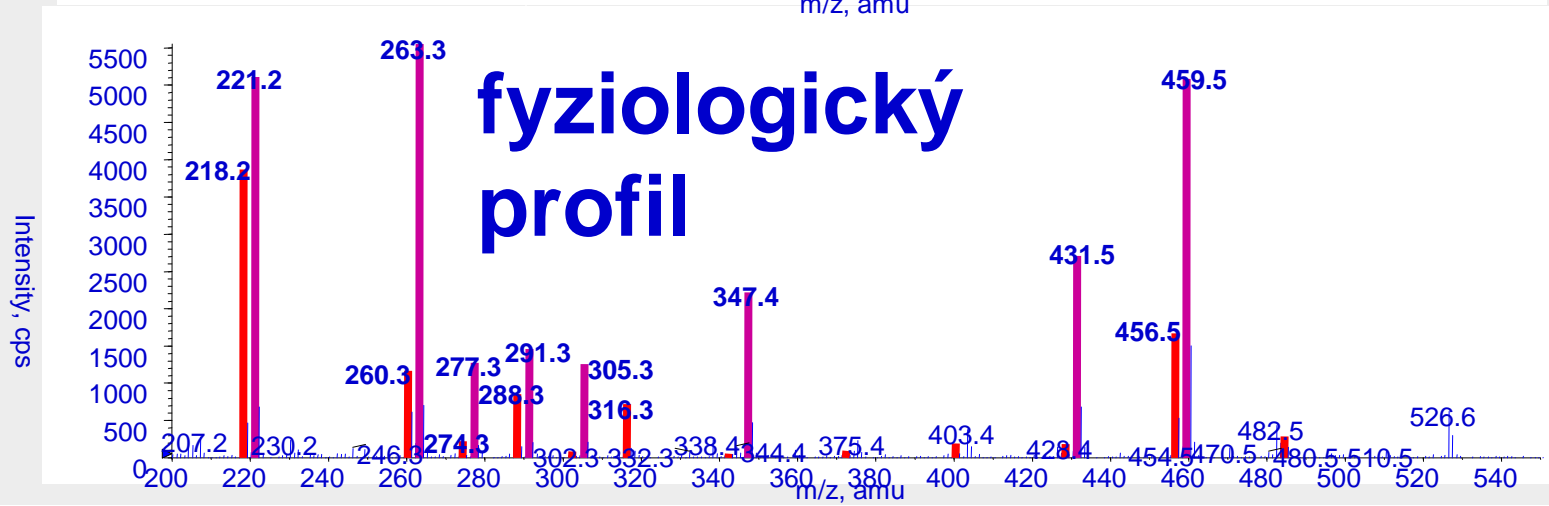
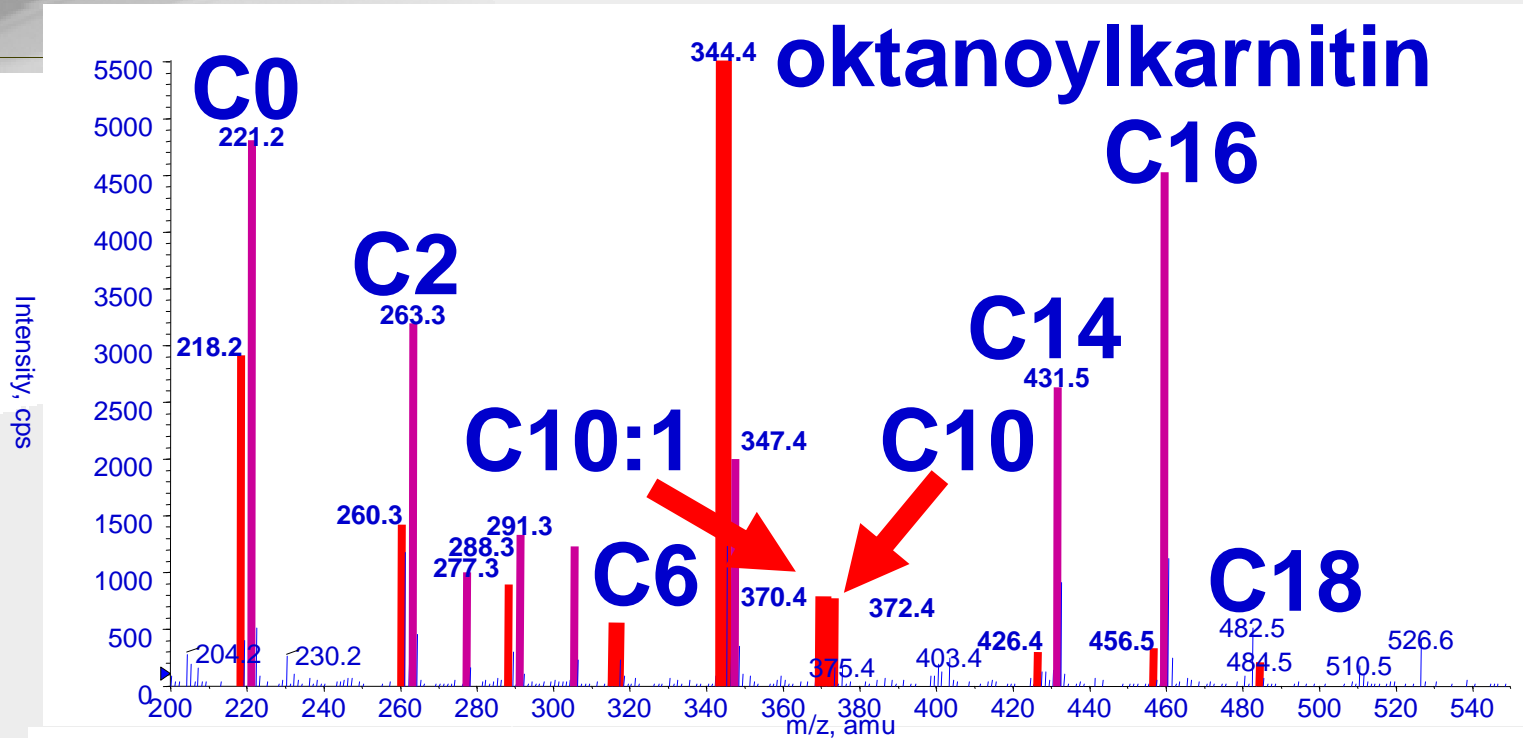


Derivatizace a fragmentace acylkarnitinů





Profil acylkarnitinů u pacienta s deficitem MCAD



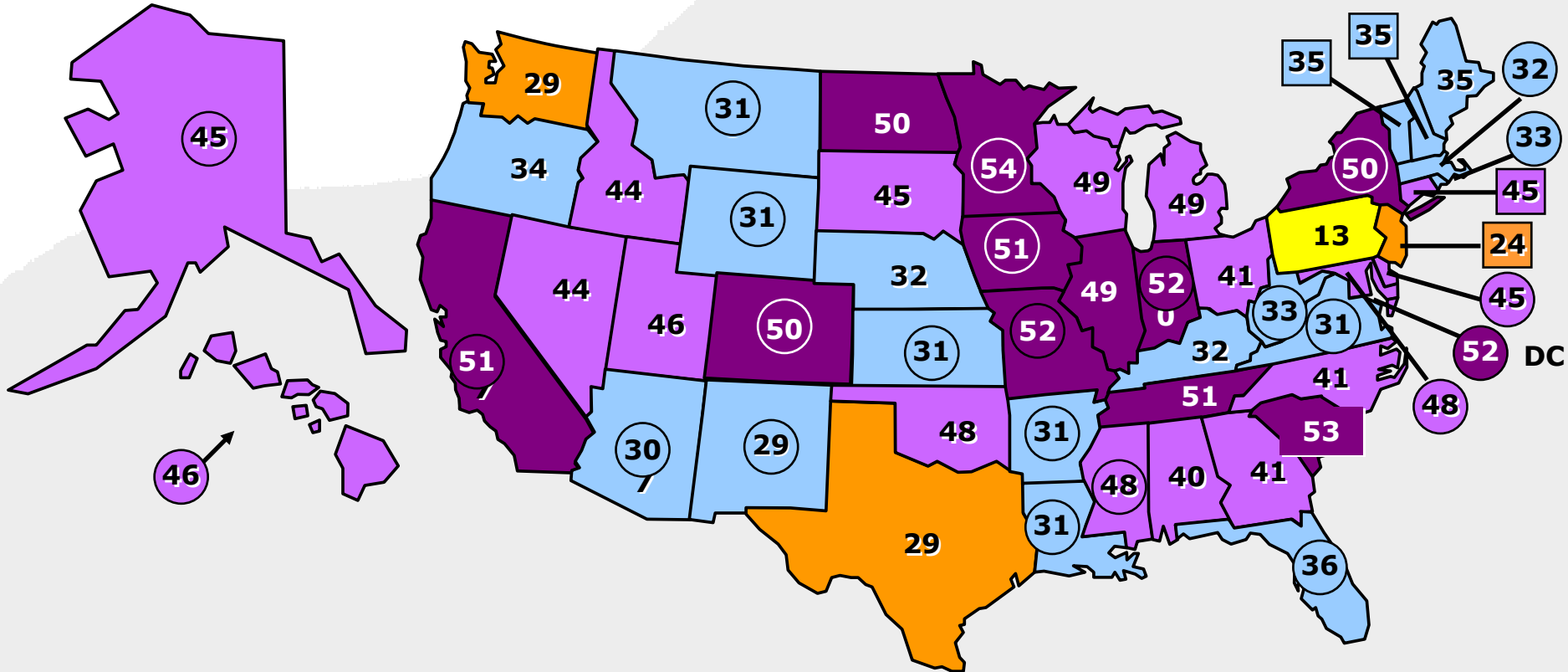


Základní kritéria pro výběr onemocnění vhodných pro novorozenecký screening:

- a) relativně vysoká incidence
- b) účinná léčba
- c) relativně levný screeningový test
- d) vysoká sensitivita a vysoká specificita testu

Novorozenecký screening v USA

Počet screenovaných onemocnění v roce 2009



New York State Newborn Screening Program

Endocrine Disorders

Congenital adrenal hyperplasia
Congenital hypothyroidism

Infectious Disease

HIV

Hemoglobinopathies

Sickle cell disease
Sickle cell trait (sickle cell carrier)

Other Genetic Conditions

Biotinidase deficiency
Cystic fibrosis
Galactosemia
Krabbe Disease

Inborn Errors of Metabolism - Amino Acid Disorders

Homocystinuria
Hypermethioninemia
Branched-chain ketonuria
Phenylketonuria
Tyrosinemia

Inborn Errors of Metabolism - Urea Cycle Disorders

Argininemia
Argininosuccinic acidemia
Citrullinemia
Hyperammonemia/hyperornithinemia/homocitrullinemia

Inborn Errors of Metabolism - Organic Acid Disorders

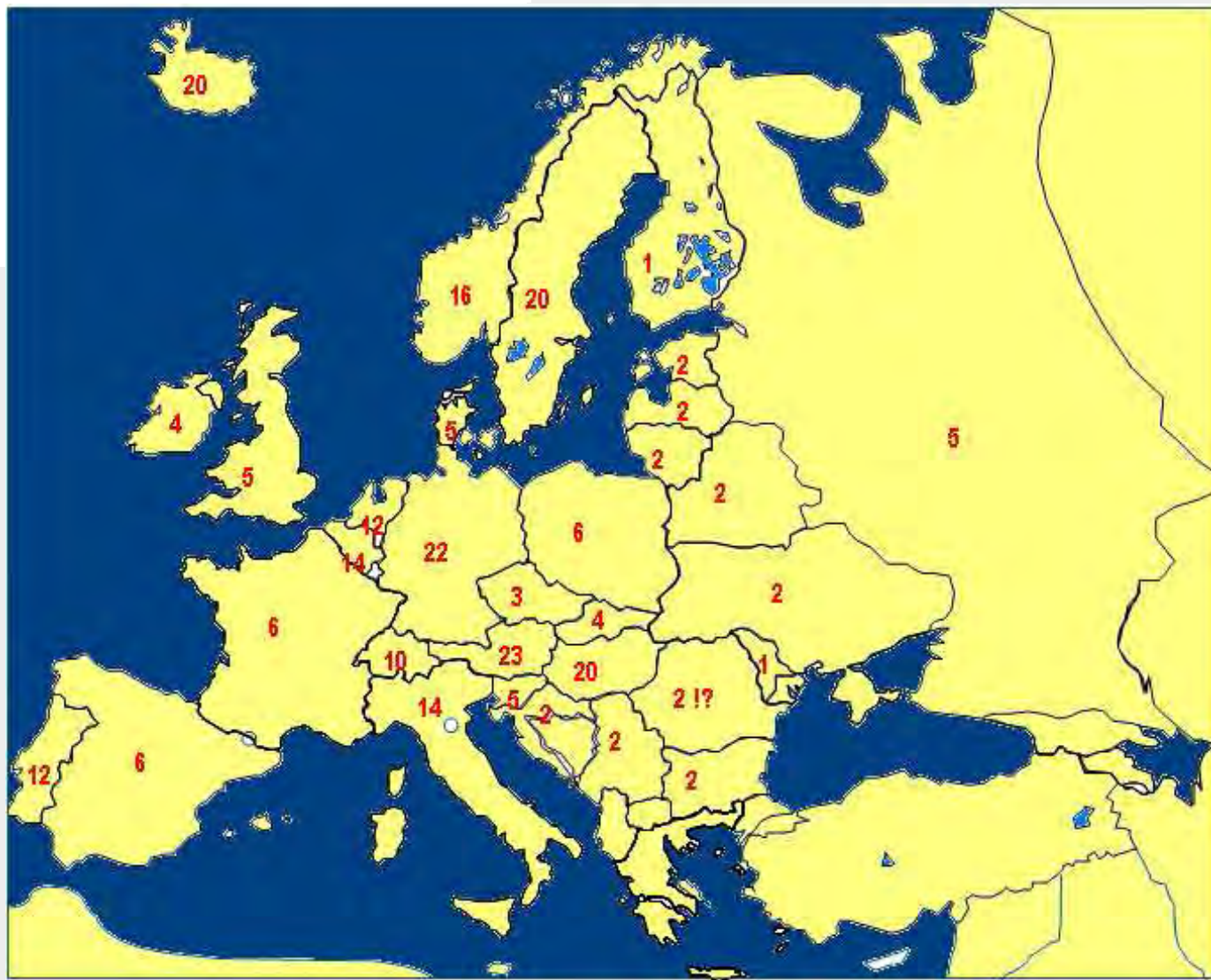
Cobalamin A,B cofactor deficiency
Cobalamin C,D cofactor deficiency
Glutaric acidemia type I
3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency
Isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency
Isovaleric acidemia
Malonic acidemia
2-Methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency
3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency
3-Methylglutaconic acidemia
2-Methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency
Methylmalonyl-CoA mutase deficiency
Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency
Multiple carboxylase deficiency
Propionic acidemia

Inborn Errors of Metabolism - Fatty Acid Oxidation Disorders

Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency
Carnitine palmitoyltransferase I deficiency
Carnitine palmitoyltransferase II deficiency
Carnitine uptake defect
2,4-Dienoyl-CoA reductase deficiency
Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency
Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
Medium-chain ketoacyl-CoA thiolase deficiency
Medium/short-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency
Mitochondrial trifunctional protein deficiency
Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency
Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency

Novorozenecký screening v Evropě

Počet screenovaných onemocnění v roce 2009



Vyšetřované DMP v pilotní studii ÚDMP

Fenylketonurie

Hyperfenylalaninémie

Tyrosinémie

Leucinóza

AA

Glutarová acidurie I. typu

Methylmalonová acidémie

Propionová acidémie

Isovalerová acidémie

Deficit β -ketothiolasy

Deficit 3-methylkrotonyl-CoA-karboxylasy

3-hydroxy-3-methylglutarová acidurie

OA

Deficit SCAD

Deficit MCAD

Deficit VLCAD

Deficit LCHAD

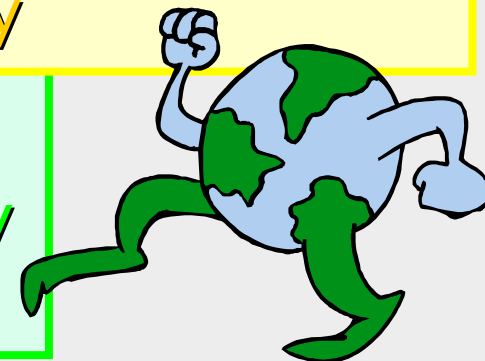
Glutarová acidurie II. typu

Deficit CPT I

Deficit CPT II

Deficit karnitin/acylkarnitin
translokasy

BOX



Výsledky pilotní studie za roky 2000 – 2009

Počet novorozenců	Pacienti s DMP	Falešně pozitivní testy	Pozitivní prediktivní hodnota
108 892	26	0,21 %	10,3%

DMP	Počet pacientů
Fenylketonurie/hyperfenylalaninemie	18
Deficit LCHAD	3
Deficit MCAD	2
Methylmalonová acidemie	1
Propionová acidemie	1
Deficit 3-methylkrotonyl-CoA-karboxylázy	1

incidence sledovaných DMP 1:4 260
incidence PKU 1:6 050, LCHADD 1:36 300

Onemocnění	Pacienti s DMP	Falešně pozitivní testy	Pozitivní prediktivní hodnota	FPR
Fenylketonurie / hyperfenylalaninemie	18	25	41,9%	0,02%
Tyrosinemie typ I	0	99	< 1.0 %	0,09%
Leucinóza	0	15	< 6.3 %	0,01%
Glutarová acidurie typ I	0	6	< 14.3 %	0,01%
Methylmalonová acidemie	1	39	2,5%	0,04%
Propionová acidemie	1	39	2,5%	0,04%
Isovalerová acidemie	0	6	< 14.3 %	0,01%
Deficit CPT I	0	1	< 50.0 %	0,00%
Deficit CACT	0	10	< 9.1 %	0,01%
Deficit CPT II				
Deficit SCAD	0	0	0,0%	0,00%
Deficit MCAD	2	10	16,7%	0,01%
Deficit VLCAD	0	5	< 16.7 %	0,00%
Deficit LCHAD	3	0	100,0%	0,00%
Glutarová acidurie II. Typu	0	20	< 4.6 %	0,01%
Deficit mitochondriální acetoacetyl-CoA thiolázy	0	10	< 9.1 %	0,01%
3-hydroxy-3-methylglutarová acidurie	0	10	< 9.1 %	0,01%
Deficit 3-methylkrotonyl-CoA karboxylázy	1	10	9,1%	0,01%



Anne Geddes

Novorozenecký screening v ČR od 1. října 2009

(2) V rámci novorozeneckého laboratorního screeningu jsou ze suché kapky krve vyšetřovány níže uvedené onemocnění:

Endokrinní onemocnění (EO):

a) kongenitální hypotyreóza (CH)

b) kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)

~1:2 900

Kumulativně 1:1 200

Dědičné poruchy metabolismu (DMP):

c) fenylketonurie (PKU) a hyperfenylalaninemie (HPA)

d) leucinóza (nemoc javorového sirupu, MSUD)

e) deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)

f) deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)

g) deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)

h) deficit karnitinpalmitoyltransferázy I (CPT I)

i) deficit karnitinpalmitoyltransferázy II (CPT II)

j) deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (CACT)

k) glutarová acidurie typ I (GA I)

l) izovalerová acidurie (IVA)

~1:4 000

Jiná onemocnění:

m) cystická fibróza (CF)

~1:4 000

Výsledky ČR

od 1. října 2009 do 30. září 2010

Počet novorozenců	Pacienti s DMP	Falešně pozitivní testy	Pozitivní prediktivní hodnota
117 705	31	0,08 %	24%

DMP	Počet pacientů
Fenylketonurie/hyperfenylalaninemie	18
Deficit MCAD	10
Glutarová acidurie I. typu	2
Leucinóza	1

incidence sledovaných DMP 1:3 797
incidence PKU 1:6 539, MCADD 1:11 771

Perspektivy novorozeneckého screeningu

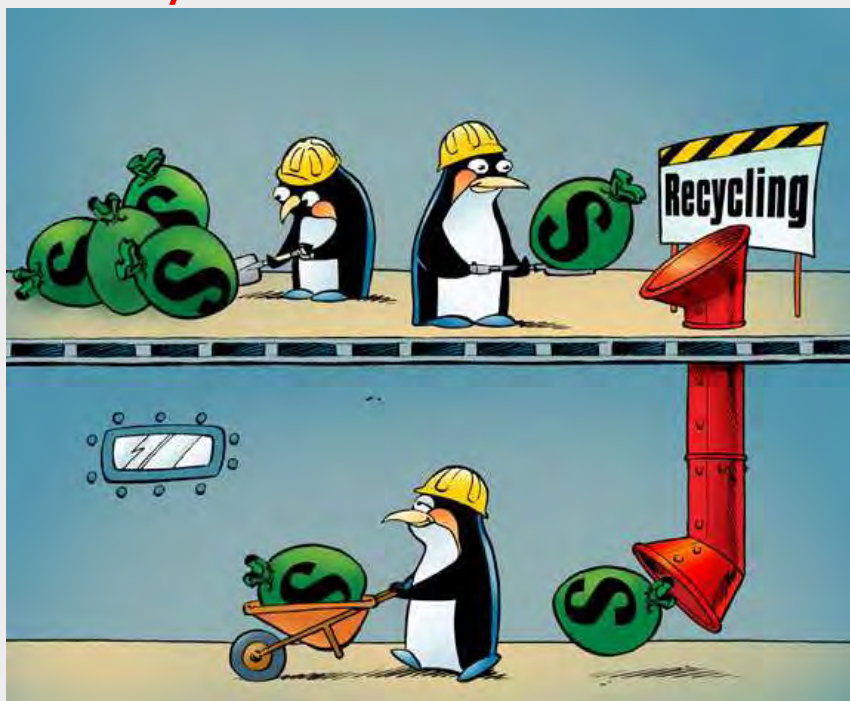
Rozšíření počtu screenovaných onemocnění

Kongenitální adrenální hyperplázie

imunometody x MS/MS

Lysosomální poruchy

enzym MS/MS



**Tak,
seminář je u konce.
Dotazy ???**

