

Nové ochorenia vhodné na novorodenecký skríning na Slovensku

RNDr. Mária Knapková, PhD.¹, MUDr. Katarína Okáľová, PhD.², PhDr. Zuzana Mydlová¹, MUDr. Katarína Tabačáková², prof. MUDr. Svetozár Dluholucký, CSc.¹

¹Skríningové centrum novorodencov SR pri Detskej fakultnej nemocnici v Banskej Bystrici

²II. detská klinika Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Banskej Bystrici

Novorodenecký skríning (NS) je celosvetový úspešný preventívny program. Na Slovensku sa celoplošne zaviedol v roku 1985. V súčasnosti sa u nás skríningom zachytáva 13 ochorení v základnom a 10 ochorení v rozšírenom programe. Existujúci trend rozšírenia ochorení o doteraz neliečiteľné, ale veľmi časté ochorenia je výrazný v Európe aj v Spojených štátoch amerických. Medzi inými ide o spinálnu muskulárnu atrofiu (SMA), ťažké kombinované imunodeficiencie (SCID), X-viazanú adrenoleukodystrofiu (X-ALD), galaktozémiu. Je potrebné zvážiť prínos zavedenia skríningu týchto ochorení na Slovensku s využitím vedecko-výskumných projektov v pilotnej štúdii a následne posúdiť vhodnosť zavedenia jednotlivých projektov.

Kľúčové slová: novorodenecký skríning, SMA, SCID, X-ALD, galaktozémiu

New disorders suitable for newborn screening in Slovakia

Newborn screening (NS) is successful prevention programme. In Slovakia, all newborns are screen since 1985. 13 diseases in basic and 10 disease in spread are screened in NS in our country. We can see in Europe and USA trend of disease spread, especially by so far incurable but frequent illnesses. Some diagnosis, such as spinal muscular atrophy (SMA), severe combined immunodeficiency (SCID), X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD), galactosemia, we need to consider the benefit of their screening introducing in Slovakia, with the use of scientific research projects in pilot studies and evaluation the suitability of the project.

Key words: newborn screening, SMA, SCID, X-ALD, galactosemia

Pediatr. prax, 2020;21(2):52-54

Úvod

Novorodenecký skríning (NS) je celosvetový úspešný preventívny program. Na Slovensku sa celoplošne zaviedol v roku 1985. V súčasnosti je na Slovensku skríningom zachytávaných 13 ochorení v základnom a 10 ochorení v rozšírenom programe. Všetci novorodenci na Slovensku sú testovaní na kongenitálnu hypotyreózu, fenylketonúriu, kongenitálnu adrenálnu hyperpláziu, cystickú fibrózu a vybraté dedičné metabolické poruchy – aminoacidopatie, organické acidúrie, poruchy oxidácie mastných kyselín a poruchy transportu karnitínu. V počte zachytávaných ochorení aj organizácii skríningového programu má Slovensko veľmi dobré postavenie medzi krajinami EÚ aj ostatného sveta. Celosvetový trend rozšírenia skríningu o doteraz neliečiteľné, ale časté ochorenia, ako sú SMA, X-ALD, SCID, galaktozémiu, je výzvou aj pre slovenský skríningový program. Organizačný model NS na Slovensku je stabilný od jeho spustenia. Premenným faktorom je rozhodovanie o priradení nových ochorení do existujúceho systému. Pri zaradení

nových ochorení sa zvažujú podmienky podľa Wilson-Jungnerových kritérií (1). Ide o vhodný laboratórny test s primárnym markerom ochorenia v suchej krvnej vzorke, liečiteľnosť ochorenia, výskyt ochorenia v populácii danej krajiny, akceptovateľnosť vyšetrenia a finančné náklady v zmysle „cost – benefit“. Existencia validných laboratórnych testov na ochorenia SMA, SCID, X-ALD aj galaktozémiu je podkladom pre reálne laboratórne možnosti pilotnej štúdie aj na Slovensku. Neustály rozvoj laboratórnych technológií, účinnej liečby doteraz neliečiteľných chorôb, snaha odbornej verejnosti a patientskych organizácií je okrem splnenia Wilson-Jungnerových kritérií dôležitým podporným mechanizmom pilotnej štúdie skríningu SMA, X-ALD, SCID aj galaktozémiu na Slovensku.

Prečo je potrebný novorodenecký skríning SMA?

SMA je najčastejšie neurodegeneratívne ochorenie v detskom veku. V 95 % prípadov je spôsobená homozygotnou deléciou exónu 7 v SMN1 gène,

ktorý kóduje SMN (survival motor neuron) proteín. Ochorenie je autozomálne dedičné. Znížené hladiny SMN proteínu vedú k zániku motoneurónov. Rozsah klinických ťažkostí pacienta do veľkej miery závisí od počtu prítomných kópií SMN2 génu. Produktom SMN2 génu je nestabilný SMNΔ7 proteín, ktorý rýchlo degraduje, ale môže do určitej miery kompenzovať nedostatok plne funkčného SMN proteínu.

SMA sa klasifikuje podľa obdobia prvých klinických príznakov. SMA typ I (Werdnig-Hoffmannova choroba) sa manifestuje v prvých 6 mesiacoch života a deti nie sú nikdy schopné ani sedieť. Prevažná väčšina týchto detí umiera bez umelej pľúcnej ventilácie do 2 rokov života na respiračné zlyhanie. SMA typ II (Dubowitzova choroba) má prvé príznaky medzi 6. a 18. mesiacom života, deti nikdy nie sú schopné samostatnej chôdze. SMA typ III (Kugelberg-Welanderovej choroba) má prvé príznaky po 18. mesiaci života, deti sa naučia chodiť, ale postupne túto schopnosť strácajú. SMA typ IV je dospelá forma a nástup prvých príznakov nastáva po 21. roku života. Ako SMA typ

O sa označuje letálna forma s klinickými príznakmi vznikajúcimi prenatálne alebo prvý týždeň života.

Všetky typy SMA majú spoločné príznaky: progresívna degenerácia dolného motoneurónu v predných rohoch miechy a v mozgovom kmeni vedúca k svalovej slabosti a atrofii svalov, ruky sú postihnuté neskôr ako nohy, mentálne schopnosti sú zachované. Pre toto dlho neliečiteľné ochorenie sa schválilo používanie prvého lieku v klinickej praxi nusinersenu. Food and Drug Administration (FDA) povolila používanie génovej substitučnej liečby v USA. Schválenie používania génovej substitučnej liečby European Medicine Agency (EMA) v EÚ sa očakáva a ďalšie lieky sa intenzívne vyvíjajú (3). Keďže chýbajúci SMN proteín vedie k ireverzibilnej strate motoneurónov, načasovanie liečby ešte pred začiatkom prvých klinických príznakov má zásadný význam pre dobrý výsledok liečby. Toto sa potvrdilo v mnohých klinických štúdiách s novými vyvíjanými liečivami na SMA (4). Pri SMA typ I dochádza k strate 95 % všetkých motoneurónov v prvých 6. mesiacoch života. Preto je potreba zavedenia novorodenčského skríningu tohto ochorenia vysoká. Všeobecne uznaným markerom pre NS SMA je genetická metóda stanovenia počtu kópií génu SMN1 exón 7.

X-viazaná adrenoleukodystrofia (X-ALD) a skrínigové možnosti

X-ALD patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce peroxizómové ochorenia, s odhadovanou incidenciou 1 : 17 000 pôrodov, 1 : 21 000 narodených chlapcov (5). Kauzálna mutácia je v géne ABCD1, ktorý sa nachádza na X-chromozóme. Mutácia vedie k abnormálnemu proteínu známemu ako adrenoleukodystrofický proteín, ktorý je potrebný na prenos dlhých mastných reťazcov cez cytosol do peroxizómu, aby sa ďalej metabolizovali prostredníctvom beta-oxidácie. To vedie ku kumulácii mastných kyselín s veľmi dlhými reťazcami – very long chain acid (VLCFA). Štandardnou liečbou infantilnej cerebrálnej formy je transplantácia hematopoetických buniek. Transplantácia je indikovaná iba pri aktívnej cerebrálnej forme. X-ALD má veľmi variabilnú klinickú manifestáciu aj v rámci jednej rodiny.

Nie je zrejma korelácia medzi genotypom a fenotypom, ani medzi koncentráciou VLCFA a jej kumuláciou. V decembri 2013 v USA, v štáte New York, spustili prvý skrínigový program X-ALD. Vo februári 2016 bol skrínig X-ALD odporúčaný v ostatných štátoch USA. V roku 2019 bola publikovaná ročná skúsenosť so skrínigovým programom v štáte Minnesota. Skrínigovým markerom bol C26:0-lyzofosfatidylcholín (C26:0-LPC). Zo 68 tisíc novorodencov, ktorí prešli skrínigom, zachytili 14 pozitívnych, incidencia 1 : 4 857 (6). Skrínigový program X-ALD s markerom C26:0, meraným na tandemovej hmotnostnej spektrometrii, má vysokú senzitivitu aj špecifitu (7). Náročná je však následná starostlivosť, ktorá pozostáva z intenzívneho sledovania pediatrickým neurológom, endokrinológom, genetikom (s podrobným zmapovaním genealógie). Skrínig dáva veľkú šancu na včasnú transplantáciu pri cerebrálnej forme a predchádzanie adrenálnej krízy, ktorá sa spája s vysokou mortalitou.

Novorodenecký skrínig pre SCID vo svete

SCID sú závažné primárne imunodeficiencie spôsobené spektrom genetických defektov, ktoré vedú k celulóornej aj humorálnej imunodeficiencii (8). Pacienti so SCID sa rodia asymptomatickí, ale počas prvých mesiacov života sa u nich rozvíjajú závažné infekcie. V prípade, že nedostanú správnu terapiu, zomierajú pred prvým rokom života. Najťažšie formy sa liečia transplantáciou kmeňových buniek, pri určitých genetických formách SCID je to enzýmová alebo génová terapia. Odhadovaná incidencia ochorenia bola pred zavedením novorodeneckého skrínigu 1/100 000, skutočný výskyt ukazuje na 1/22 000 – 1/65 000 živo narodených. Testovanie T-bunkových receptorových excízných kruhov (TRECs) v suchej krvnej vzorke v roku 2005 umožnilo rozvoj testov TREC pre NS SCID na báze extrakcie DNA z krvných vzoriek (9). Pacienti so SCID sa rodia so závažným nedostatkom funkčných T-lymfocytov. TREC častice sú formované ako kruhové excízne produkty počas vývoja T-lymfocytov v týmuse. Sú markerom novoformovaných T-lymfocytov. Absencia alebo nízky počet TREC častíc teda ukazu-

je chýbajúce novoformované T-lymfocyty (10). V roku 2018 bol na báze markera TREC NS pre SCID zavedený vo všetkých štátoch USA, s incidenciou priemerne 1/50 000 (11). TREC skrínig sa v súčasnosti vykonáva aj v Izraeli, na Novom Zélande, v Nórsku, v Taiwane, v časti provincií v Kanade, vo Švajčiarsku, v Nemecku, na Islande, vo Švédsku, v Taliansku – časť Toskánsko, v Španielsku – časť Katalánsko, v niektorých regiónoch Austrálie. Najviac zachytených ochorení SCID je v Izraeli 1/22 000, najmenej pacientov v Taiwane – 1/131 000 (12). Výskyt ilustruje veľké rozdiely v incidencii ochorenia v rôznych krajinách sveta. Na Slovensku je v súčasnosti odhad výskytu vzhľadom na chýbajúci novorodenecký skrínig nepresný. Pilotné štúdie prebiehajú v súčasnosti vo Francúzsku, Holandsku, Fínsku, Brazílii. NS pre SCID patrí v súčasnosti k najviac expandujúcim novým skrínigovým programom, je určite potrebné analyzovať dostupné výsledky krajín, v ktorých prebieha, a implementovať ich aj na Slovensku.

Galaktozémia

Galaktozémia je autozomálne recesívne ochorenie. Bez terapie je smrteľným ochorením. Príčinou ochorenia je nedostatok galaktózo-1-fosfát-uridylyltransferázy. Tento nedostatok spôsobí neschopnosť organizmu metabolizovať toxickú galaktózu-1-fosfát na UDP-galaktozu (13). Nezmetabolizovaná sa hromadí v pečeni, mozgu, obličkách aj šošovke, kde spôsobuje kataraktu. Absencia tohto enzýmu môže byť príčinou klasického galaktozémie, ale sú aj ďalšie formy, ktorých príčinou môže byť aj nedostatok galaktokinázy alebo uridylyl-fosfátgalaktóza-4-epimerázy. Výskyt klasického galaktozémie je odhadovaný všeobecne v európskej populácii na 1 : 60 000. Pokiaľ nie je galaktozémia zaradená do skupiny ochorení diagnostikovaných a vyšetrovaných v novorodeneckom skrínigu, je novorodenec priamo ohrozený na živote už v prvých dňoch. Totiž ochorenie sa začína prejavovať ihneď po začiatku prijímania materského mlieka a príznaky nastupujú už na štvrtý deň života. Stav novorodenca pripomína svojimi prejavmi sepsu, nastáva hepatopatia až zlyhávajúce pečene a ťažká hypoglykémia, ktorá môže končiť opuchom mozgu. Pri

ťažších formách môže nastať fatálny koniec, ľahšie formy sprevádza mentálna retardácia doplnená o rôznorodé formy orgánových poškodení a komplikácie. Diagnostika tohto ochorenia je možná niekoľkými spôsobmi. Najjednoduchšou a najlacnejšou metódou je fluorometrické stanovenie galaktózy. Uvedenie technológie oneskorenej fluorescencie ako princípu testu pre NS galaktozémie v Skriningovom centre novorodencov SR dáva veľkú šancu zavedeniu skriningu galaktozémie, pri ktorom by sa využilo aj merania na GSP analyzátore Perkin Elmer.

Záver

Novorodenecký skrining na Slovensku je stabilný preventívny program už 35 rokov. V súčasnosti zachytáva 23 ochorení. Skriningový program má svoje pevné pravidlá nielen vo výbere ochorenia, ale aj v systéme zachytu v populácii, tak aby mal celoplošné pokrytie vyšetrovanej populácie. Následne musí existovať validný laboratórny test zo suchej kvapky na meranie primárneho markera ochorenia. Nahlasovanie

pozitívnych prípadov je sústredené do centier pre diagnostiku a liečbu ochorení, na Slovensku sú tri takéto centrá. Spolupracujúce zložky navzájom koope-rujú, výsledky a štatistika zachytávaných prípadov sú pravidelne zverejňované na Slovensku aj v zahraničí. Plánovanie pilotnej štúdie, výber a priradenie nových ochorení do novorodeneckého skriningu je v súčasnosti na Slovensku dôležitým posunom v preventívnej medicíne novorodeneckej populácie. Ponúka sa využitie vedecko-výskumných grantov v pilotnej štúdii a posúdenie vhodnosti zavedenia nových ochorení do plošného novorodeneckého skriningu na Slovensku.

Literatúra

1. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. Bull. WHO 1968;65:281-393.
2. Dangoulouff T, Servais L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. Therapeutics and Clinical Risk Management 2019;15:1153-1161.
3. Vill K, et al. One year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project. Journal of Neuromuscular Diseases 2019;6:503-515.
4. Lowes L, et al. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants with SMA Type 1 Receiving Single-

-Dose Gene Replacement Therapy. Pediatric Neurology 2019;98:39-45.

5. Kolníková M. Leukodystrofie – klinické a rádiologické aspekty, Česk. Slov. Neurolog. N. 2014;77/110(5):534-552.

6. Wien K, et al. A report on state-wide implementation of newborn screening for X-linked Adrenoleukodystrophy. Am J Med Genet. 2019;179A:1205-1213.

7. Raymond GV. X-linked Adrenoleukodystrophy, 1999 March 26, updated 2018 February 15, GeneReviews (internet). Seattle (WA). University of Washing, Seattle. 1993-2020.

Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.

8. Picard C, et al. International union for immunological societies: 2017 primary immunodeficiency disease committee report on inborn errors of immunity. J Clin Immunol. 2017;(28)38:96-128.

9. Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:391-8.

10. Amatuni GD, Currier RJ, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010–2017. Pediatrics. 2019;143.

11. Kwan A, Abraham RS, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA. 2014;312:729-38.

12. Chien Y-H, Yu H-H, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in Taiwan. Int J Neonat Screen. 2017;3:16.

13. Zima T, et al. Laboratorní diagnostika. Galén; 2013.

RNDr. Mária Knapková, PhD.

Skriningové centrum novorodencov SR
Detská fakultná nemocnica
Námestie L. Svobodu 4, 974 09 Banská Bystrica
maria.knapkova@dfnbb.sk