

Program badań przesiewowych noworodków w kierunku wrodzonych wad metabolizmu – stan obecny

mgr Ewa Głąb- Jabłońska

dr Mariusz Ołtarzewski

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej,
Instytut Matki i Dziecka

KURS Z ZAKRESU DIAGNOSTYKI I LECZENIA PACJENTÓW Z WRODZONYMI WADAMI METABOLIZMU

„Wyniki programu badań przesiewowych noworodków w kierunku wrodzonych wad metabolizmu”

Warszawa, 20 września 2021



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Definicja badań przesiewowych

Badanie przesiewowe jest postępowaniem profilaktycznym, które polega na wstępnej identyfikacji choroby przed wystąpieniem jej objawów klinicznych, tj. w fazie przed rozwojem zmian lub uszkodzeń nieodwracalnych.

Leczenie przedobjawowe może uchronić dziecko przed śmiercią, upośledzeniem umysłowym lub istotnie złagodzić przebieg choroby.

|||||
Tu nakleić kod paskowy

Nie dotykać powierzchni krawędzi!
Nie używać bibuły uszkodzonych!

Dane matki
Pesel: _____
Nazwisko: _____
Imię: _____

Dane dziecka
Płeć: _____
Data urodz.: _____ Godz.: _____
Data pobr.: _____ Godz.: _____
Ciężar: _____ Hbd: _____
Apgar: _____ Transfuzja? data: _____
Antybiotyki?: _____
Karmienie: Piersi ☐ Butelka ☐ Pozajelitowo ☐
Adres do kontaktu _____
Telefon: _____
Pobrat: _____

MM/YYYY

CE
Whitman 903®
10534781 Rev.1
LOT: XXXXXX/71
Whitman GmbH,
Hahnstr.3
37585, Germany

Wyrażam zgodę na wykonanie, w ramach badań przesiewowych, diagnostycznych testów molekularnych z krwi pobranej na bibułę.

Imię i nazwisko matki (prawego opiekuna) _____

Data i czytelny podpis _____



Kryteria wyboru badania przesiewowego noworodków

- Dostępny jest prosty i niedrogi test przesiewowy;
- Test przesiewowy jest bezpieczny, czuły, specyficzny i akceptowalny;
- Istnieje zorganizowany system pobierania prób i dostarczania do laboratorium;

Kryteria wyboru badania przesiewowego noworodków

- Istnieje sprawdzony system diagnostyki i nadzoru nad wdrożeniem leczenia dla „wysianych” dzieci;
- Dostępne jest leczenie, opieka i poradnictwo;
- Zmniejszenie ludzkiego nieszczęścia, zmniejszenie kosztów opieki nad chorymi powinny przeważać nad kosztami badań przesiewowych, diagnostycznych i leczenia.

wg. L.F.Hofman, E.W.Naylor, Neo Gen Screening, Pittsburg, PA



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska

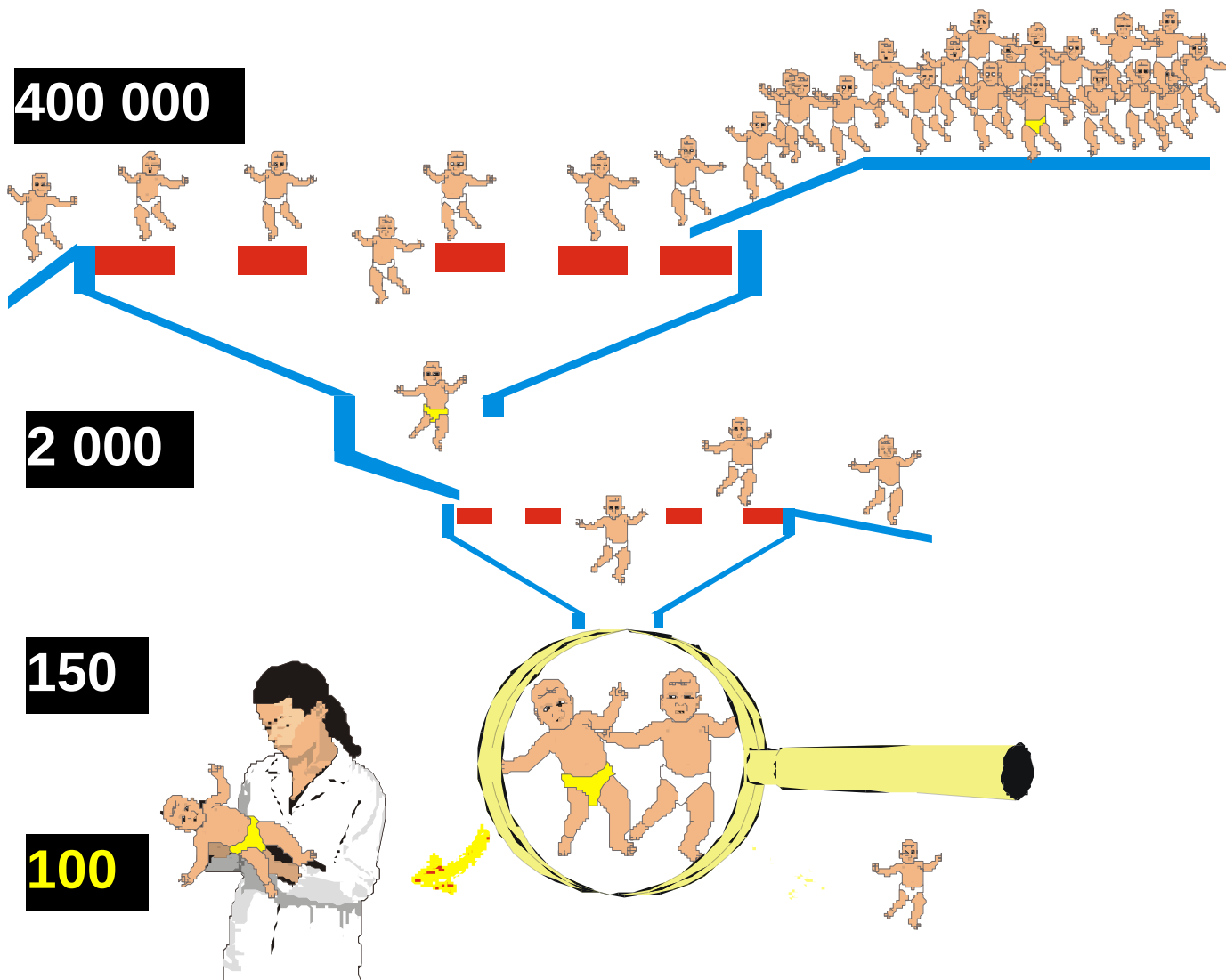


Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Badania przesiewowe noworodków



Twórcy Badań Przesiewowych PKU



Ivar Asbjørn Følling

1934 - Izolacja kwasu
fenylopirogronowego z moczu
upośledzonych dzieci



Horst Bickel

1953 - Pierwsze skuteczne
leczenie
fenyloketonurii



Robert Guthrie

1961 - „Test Guthrie”
1963 – Pierwsze badanie
Przesiewowe PKU

Kamienie milowe badań przesiewowych

Ivar Asbjørn Følling

1934

Izolacja kwasu fenylopirogronowego z moczu upośledzonych dzieci

Nadanie nazwy: imbecillitas phenylpyruvica,
Później zmieniona na phenylketonuria (PKU)



Dzieci, które przyczyniły się do wykrycia PKU miały blond włosy, jasnoniebieskie tętnówki i jasną karnacją skóry, o których dzisiaj wiadomo, że są charakterystyczne dla nieleczzonej fenyloketonurii (tzw. zjawisko „rozcieńczenia barwnika”) oraz nieprzyjemny, określanym jako mysi, zapach. Følling zaobserwował, że mocz rodzeństwa po dodaniu chlorku żelaza przejściowo zabarwiał się na zielono (czego nie obserwowano wcześniej u ludzi zdrowych)

Kamienie milowe badań przesiewowych

- Horst Bickel
- Rozpoczął pracę nad wytworzeniem pierwszej bezfenyloalaninowej odżywki.
- 1953 - Pierwsze skuteczne leczenie
leczenie fenyloketonurii



Szybko jednak okazało się, że całkowite wyeliminowanie fenyloalaniny z diety jest niekorzystne. Dodatek niewielkiej ilości fenyloalaniny do diety poprawia stan zdrowia dziecka. Zwiększenie ilości podawanej w pożywieniu fenyloalaniny pogarszało stan psychiczny pacjentów.

Kamienie milowe badań przesiewowych

Robert Guthrie

1961 - „Bacterial inhibition assay”

(Oznaczanie stężenia fenyloalaniny z suchej kropli krwi na bibule, nazwany testem Guthrieego)

1963 – Start pierwszego badania przesiewowego noworodków w kierunku Fenylketonurii.



Pierwsze testy PKU w Polsce

- **1965** Pilotażowe badanie przesiewowe w kierunku Fenylketonurii testem „Guthriego” w Instytucie Matki i Dziecka
- Od 1997r współpraca z Pracownią Badań Przesiewowych – akceptacja wprowadzenia testu kolorymetrycznego
- 1998 – wprowadzenie monitorowania leczenia PKU w teście z suchej kropli krwi



Prof. Barbara Cabalska



Dr Mariusz Ołtarzewski

Początki Badań Przesiewowych PKU w IMiD



*Cabalska B. et al.: Termination of dietary treatment in phenylketonuria
Eur. J. Pediatr. 1977, 120, 253-262*



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Początki badań przesiewowych w IMiD



Zdjęcia z Kroniki Kliniki Pediatrii IMiDz

Przesiew PKU

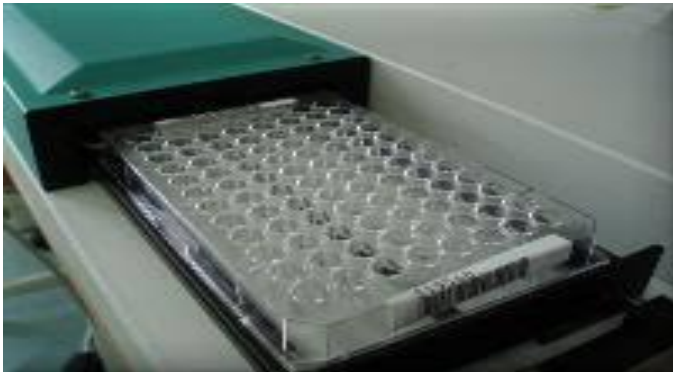
Półilościowy test Guthriego (*Bacillus subtilis*)

Wady: antybiotykoterapia, łatwa możliwość pomyłki, badanie w okresie niemowlęcym



Test kolorymetryczny PKU (ilościowy)

Wady: brak możliwości rozróżnienia żywienia pozajelitowego, reakcje krzyżowe z innymi aminokwasami np. leucyną



Tandemowa spektrometria mas

Wady : drogi sprzęt i infrastruktura, w przypadku słabego lub złego pobrania krwi test może być niemiarodajny

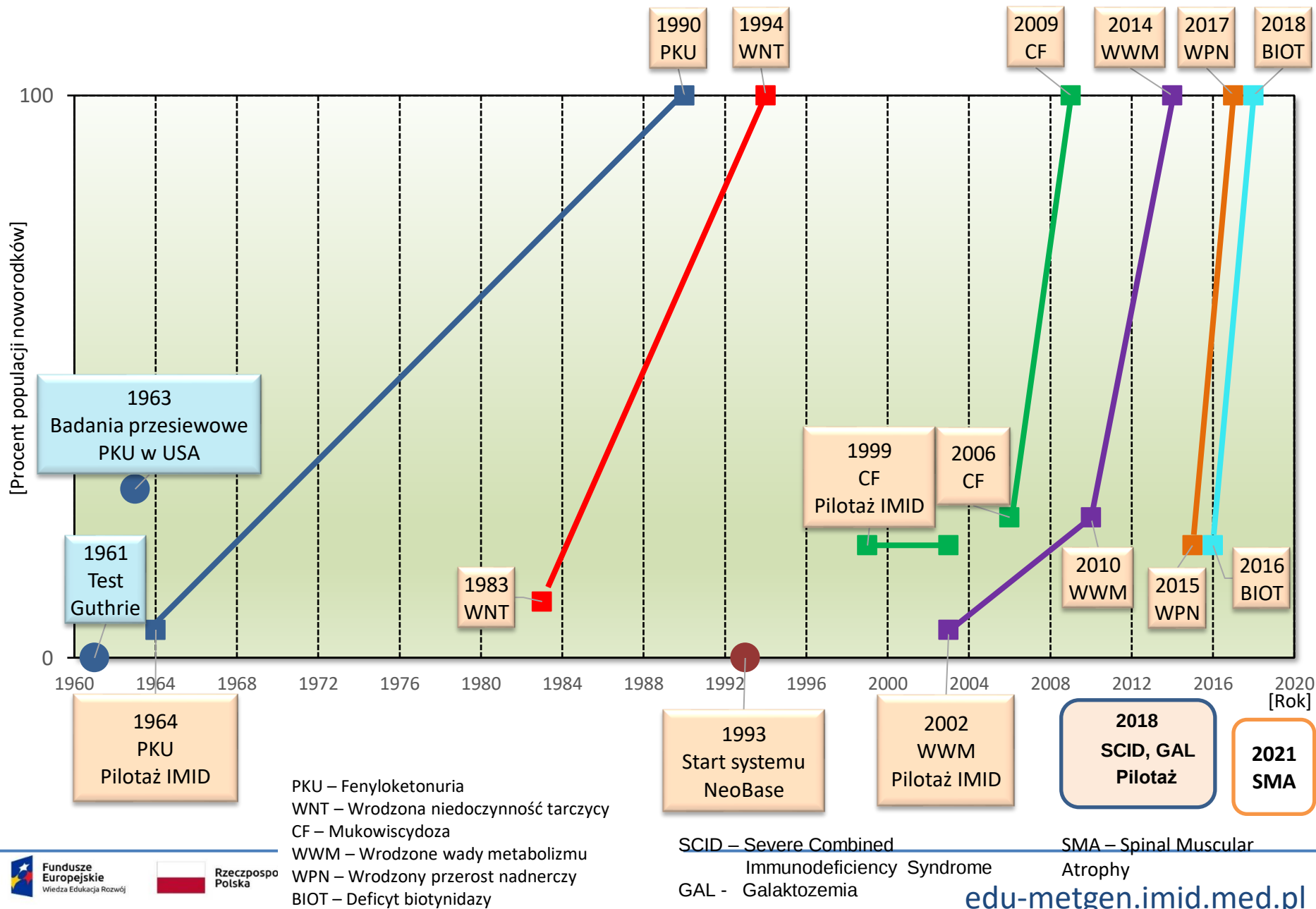


Testy przesiewowe wykonywane w IMiD lub ośrodkach regionalnych

Test	Ośrodek przesiewowy
Wrodzona niedoczynność tarczycy (TSH)	GD, KA, KR, PO, SZ, WR, WA
Mukowiscydoza (IRT)	GD, KA, KR, PO, SZ, WR, WA
Deficyt biotynidazy (Biot)	GD, KA, KR, PO, SZ, WR, WA
Wrodzony przerost nadnerczy (WPN)	GD, KA, KR, PO, SZ, WR, WA + IMiD Sterydy
Wrodzone wady metabolizmu (WWM) + monitorowanie WWM	IMiD
Monitorowanie Fenylketonurii (PKU)	GD, KA, KR, PO, SZ, WR, WA
Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) (w trakcie wprowadzania)	Warszawa

GD-Gdańsk, KA- Katowice, KR- Kraków, PO- Poznań, SZ-Szczecin, WA, IMiD (*Instytut Matki i Dziecka*)- Warszawa, WR- Wrocław

Badania przesiewowe noworodków w Polsce





Laboratoria przesiewowe w 1997 roku

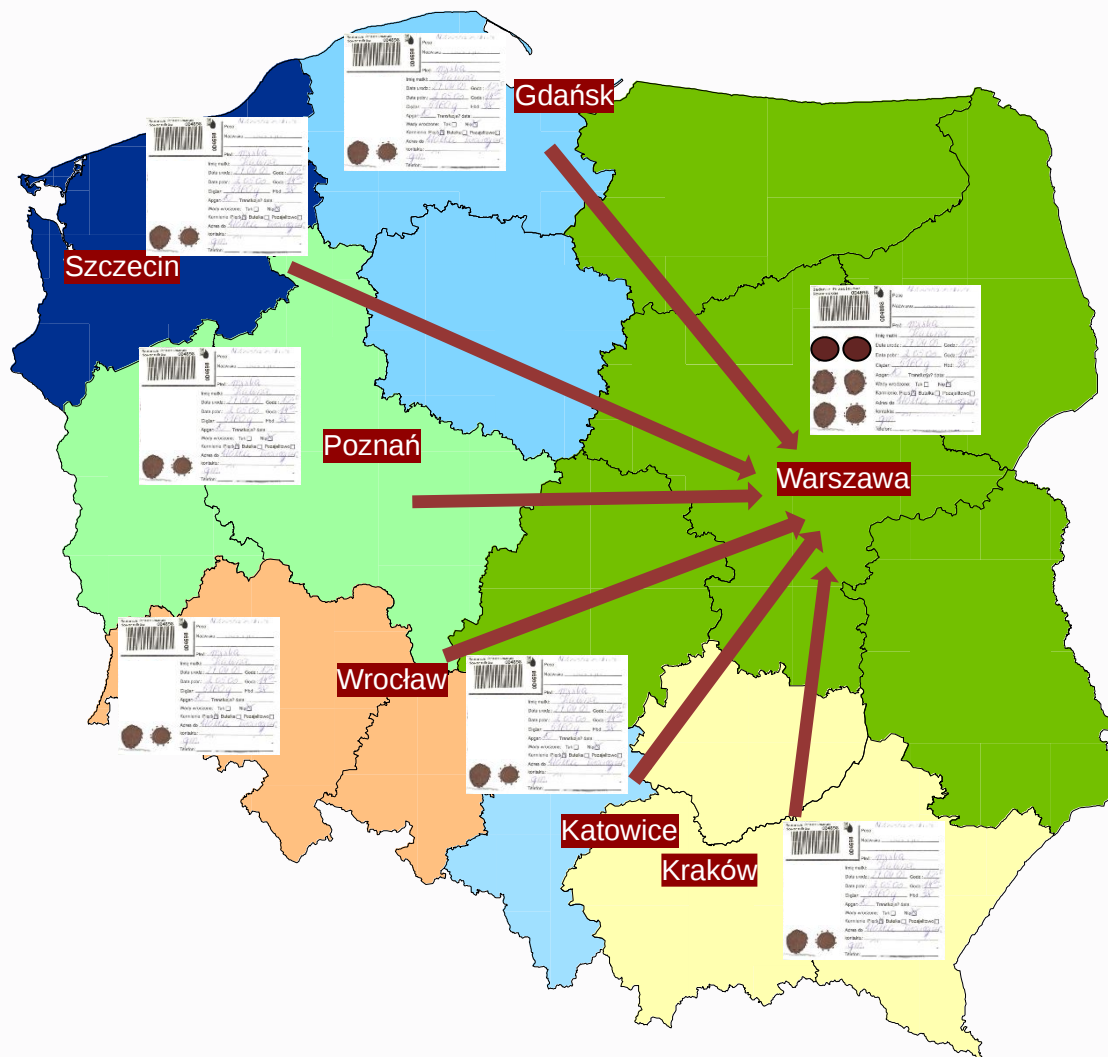


Hipotyreoza

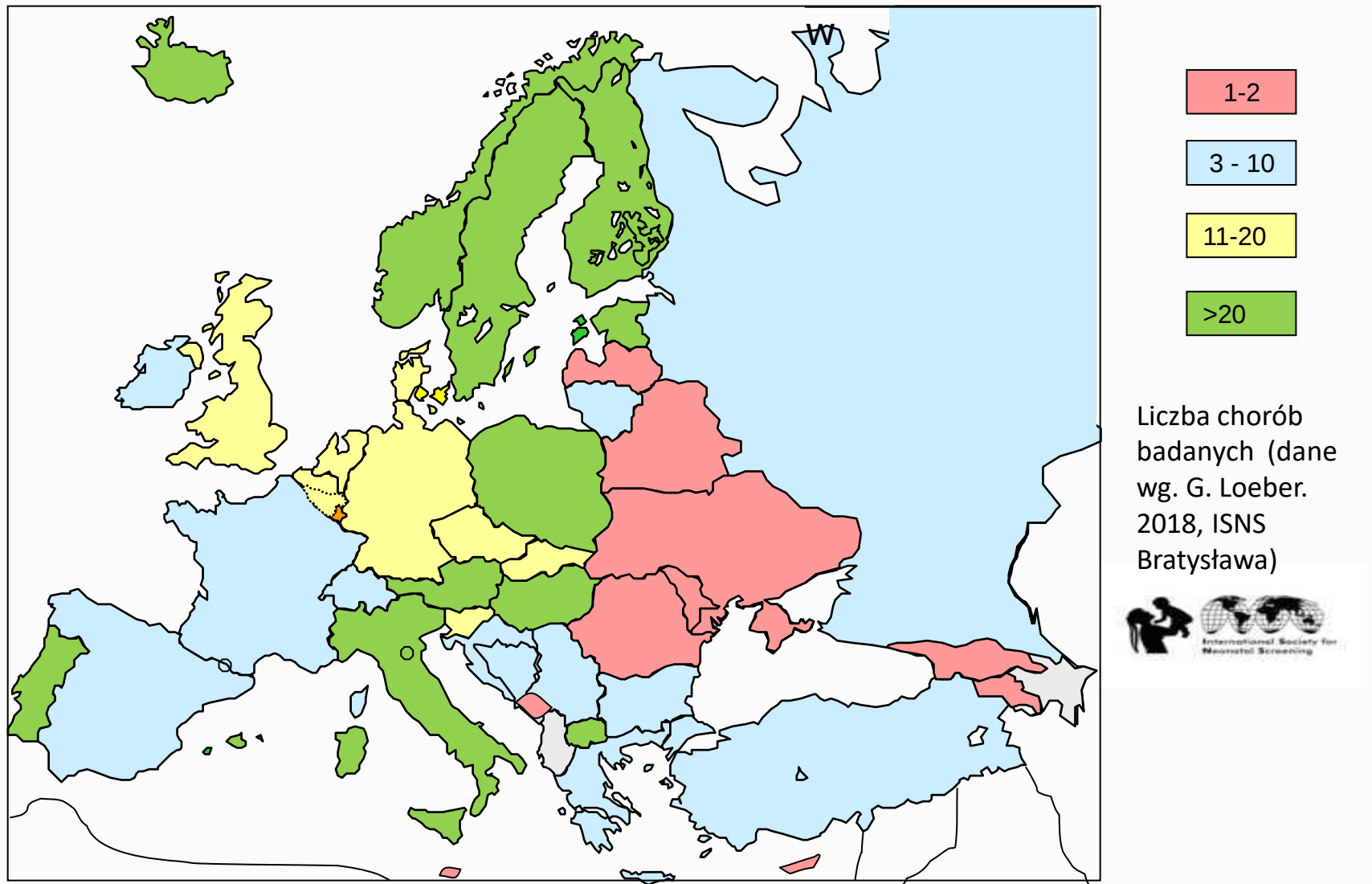


Fenyloketonuria

Wysyłka prób krwi na badanie wrodzonych wad metabolizmu (WWM) metodą MS/MS



Liczba chorób objętych badaniami przesiewowymi



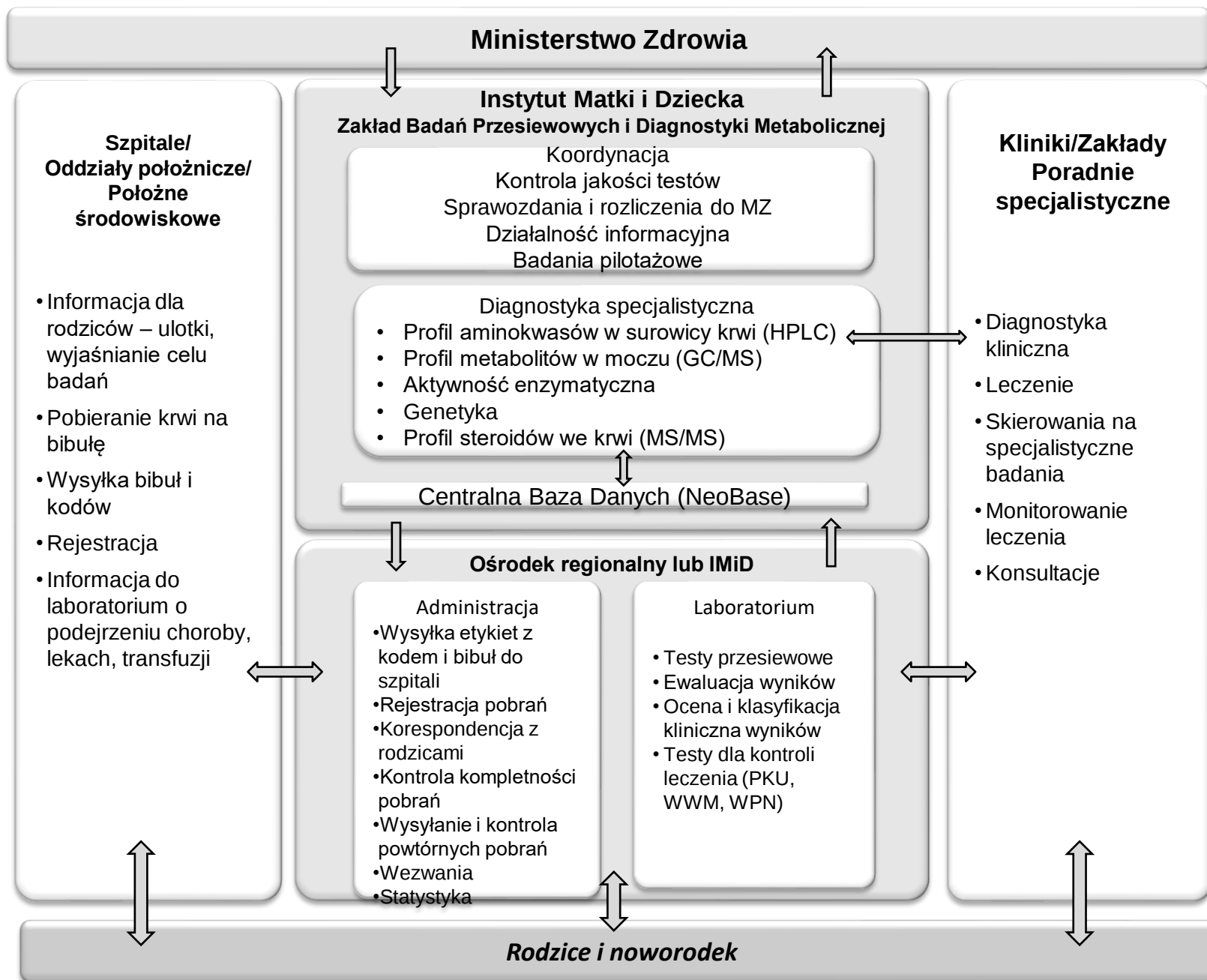
Rozwój badań przesiewowych w świecie

- 1963 – R. Guthrie – Pierwsze badania przesiewowe Fenylketonurii
- 1972 – D.H. Dussault – Wrodzona niedoczynność tarczycy
- 1973-1993 – Opracowanie i wdrożenie testów przesiewowych dla: galaktozemii, hemoglobinopatii, homocystynurii, deficytu biotynidazy, wrodzonego przerostu nadnerczy, mukowiscydozy, choroby syropu klonowego i innych testów dla „**pojedynczych parametrów**”.
- 1990 – Millington et.al. Pierwsza publikacja o możliwości wykorzystania tandemowej spektrometrii mas do badań przesiewowych noworodków.

Rozwój badań przesiewowych w świecie

- 2003 -D.H. Chace „Use of tandem mass spectrometry for **multianalyte screening** of dried blood specimens from newborns” Clin. Chem. 2003;49;1797-817
- 2003 -2014 Wprowadzenie metody MS/MS do populacyjnych badań przesiewowych w kierunku wrodzonych wad metabolizmu (WWM); przesiewu G6PD (fawizm), pilotażowe badania przesiewowe w kierunku zaburzeń lizosomalnych (Pompe, Fabre, Krabbe, Gauche),
- Włączenie do panelu podstawowego w USA przesiewu w kierunku ciężkiego, złożonego niedoboru odporności (SCID), CCHD (Critical Congenital Heart Disease) i MPS I.
- 2021 – Badanie przesiewowe w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) w USA, w Europie pilotaż.

Poz.	Choroby objęte badaniami przesiewowymi w Polsce	Skrót
1	Wrodzona niedoczynność tarczycy	WNT
2	Wrodzony przerost nadnerczy	WPN
3	Mukowiscydoza	CF
4	Fenylketonuria /Hiperfenyloalaninemia	PKU/HPA
5	Choroba syropu klonowego	MSUD
6	Homocystynuria	HCY
7	Argininemia	ARG
8	Acyduria argininowo-bursztynianowa	ASA
9	Cytrulinemia Typu I,	CIT I
10	Cytrulinemia Typu II (deficyt cytryny)	CIT II
11	Tyrozynemia typu I	TYR I
12	Tyrozynemia typu II	TYR II
13	Deficyt MCAD	MCADD
14	Deficyt LCHAD	LCHADD
15	Deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego	MTP
16	Deficyt VLCAD	VLCADD
17	Acyduria glutarowa typu II (Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA)	GA II (MADD)
18	Deficyt CPT I	CPT I
19	Deficyt CPT II	CPT II
20	Deficyt translokazy karnityny	CACT
21	Deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny)	CTD (CUD)
22	Deficyt liazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA	HMGA
23	Acyduria glutarowa typu I	GA I
24	Acyduria propionowa	PA
25	Acyduria metylomalonowa	MMA
26	Acyduria izowalerianowa	IVA
27	3-metylokrotonyloglicynuria	MCC
28	Deficyt wielu karboksylaz	MCD
29	Deficyt biotynidazy (od 2018r cała populacja)	BIOT
30	Rdzeniowy Zanik Mięśni	SMA
	Pilotaż w programie EU	
1	Galaktozemia**	GAL
2	Ciężki złożony niedobór odporności **	SCID



Wzór bibuły do pobrań i etykiety z kodem



|||||

Tu nakleić kod paskowy

Nie dotykać powierzchni krążków!
Nie używać bibuły uszkodzonych!

Dane matki

Pesel: _____

Nazwisko: _____

Imię: _____

Dane dziecka

Płeć: _____

Data urodz.: _____ Godz.: _____

Data pobr.: _____ Godz.: _____

Ciężar: _____ Hbd: _____

Apgar: _____ Transfuzja? data: _____

Antybiotyki?: _____

Karmienie: Piers ☐ Butelka ☐ Pozajelitowo ☐

Adres do kontaktu _____

Telefon: _____

Pobrat: _____

MM/YYYY

Strona przednia

CE

Whatman 903®
10534781 Rev.1

LOT XXXXXX/71

Whatman GmbH,
Hahnstr.3
37585, Germany

IVD REF

Wyrażam zgodę na wykonanie, w ramach badań przesiewowych, diagnostycznych testów molekularnych z krwi pobranej na bibułę.

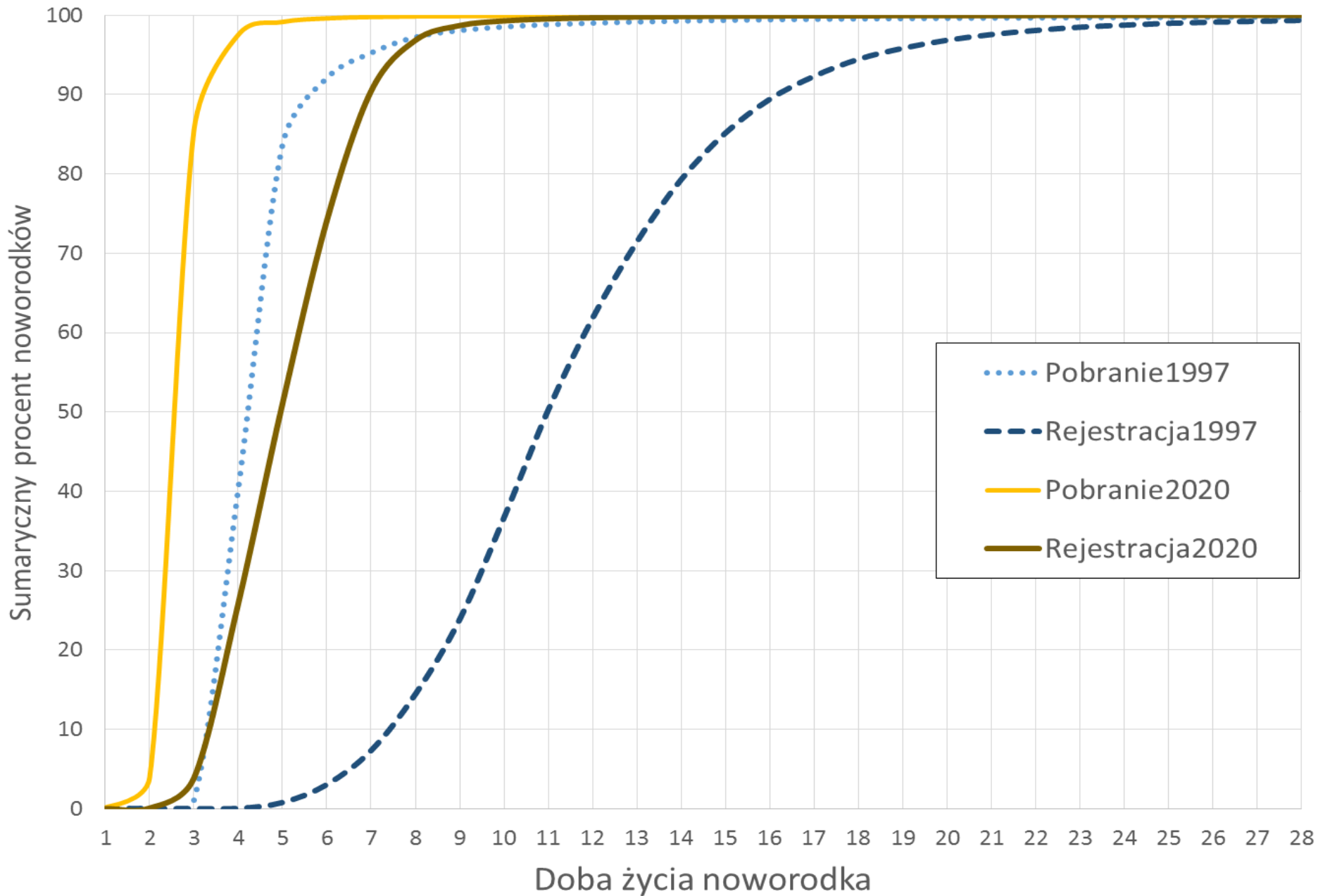
Imię i nazwisko matki (prawnego opiekuna)

Data i czytelny podpis

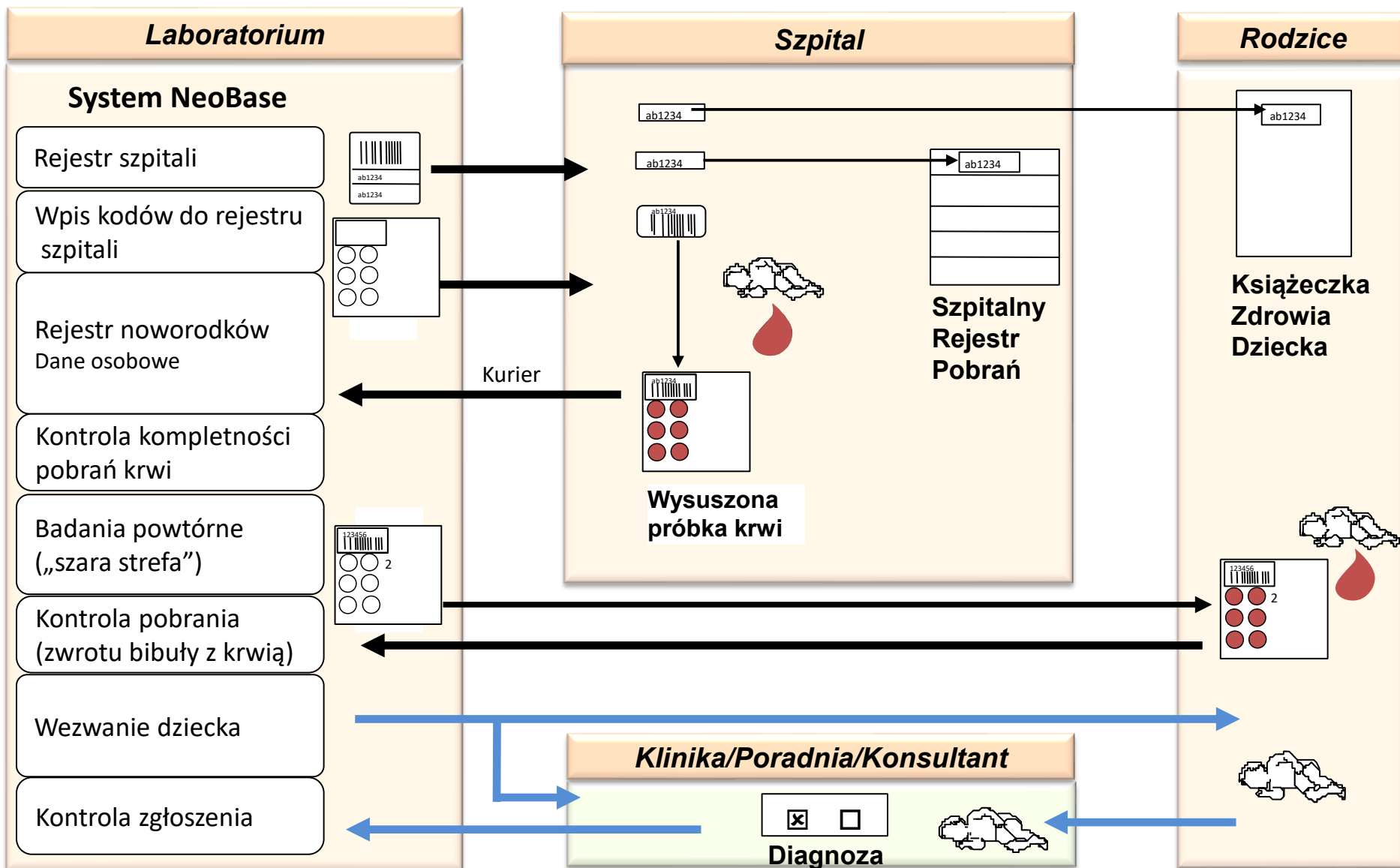
Strona tylna

Etykieta przy pobieraniu krwi na dwie bibuły

BADANIE PRZESIEWOWE NOWORODKA (MS/MS) INSTYTUT MATKI I DZIECKA, WARSZAWA	
	C7K005 8
C7K005 8	
BADANIE PRZESIEWOWE NOWORODKA	
	C7K005 8
C7K005 8	
Badanie Przesiewowe Noworodka	C7K005 8
Pobrano dnia:	
Badanie Przesiewowe Noworodka	C7K005 8
Pobrano dnia:	



Przepływ bibuły i etykiet z kodem paskowym



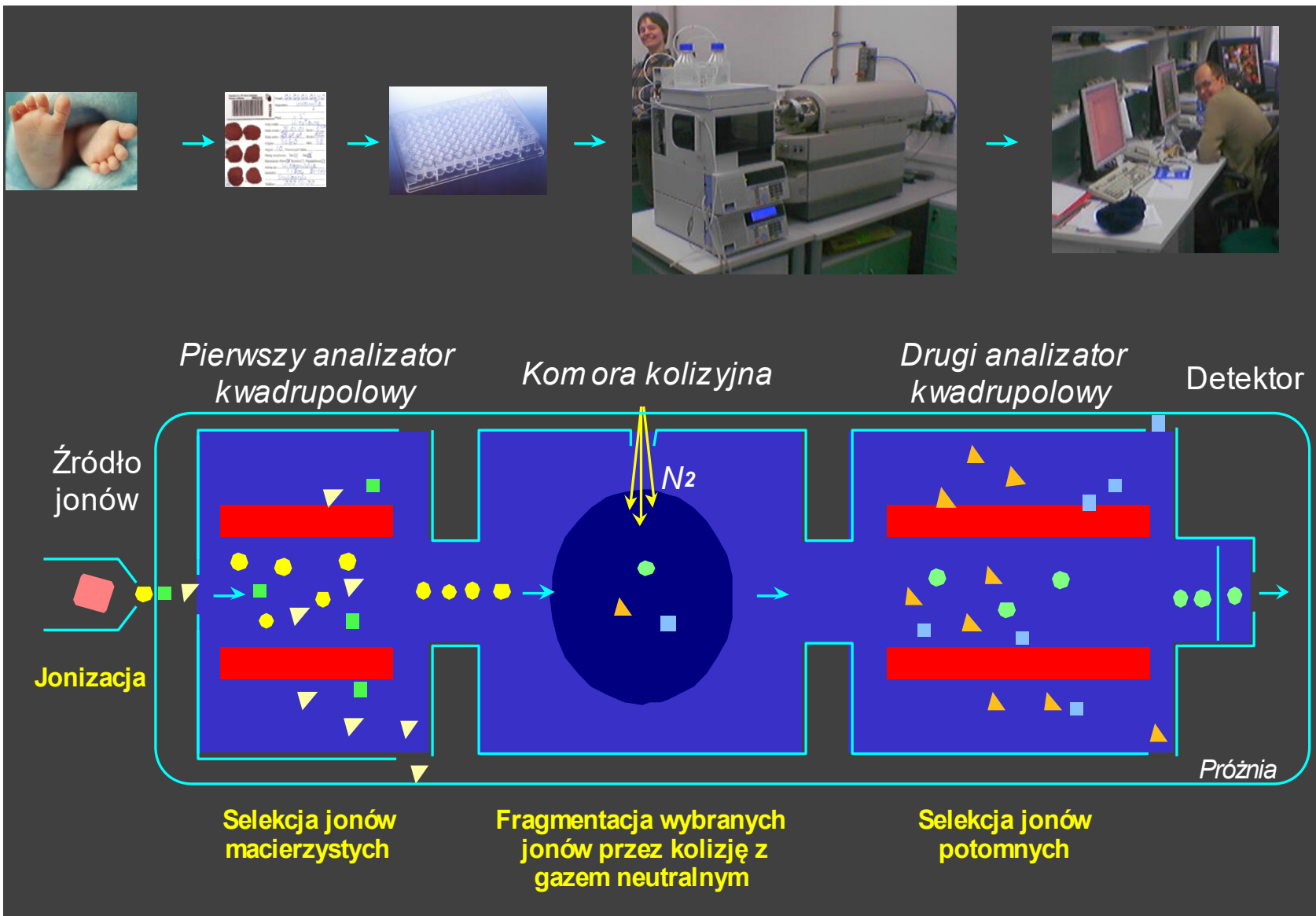
Wrodzone wady metabolizmu (WWM) w badaniach:

☐ Tandemowej spektrometrii mas (LC/MS/MS)

- Zaburzenia metabolizmu fenyloalaniny i tyrozyny
- Aminoacidopatie (AA)
- Acydurie organiczne i inne zaburzenia metabolizmu pośredniego (AO)
- Zaburzenia transportu i beta-oksydacji kwasów tłuszczowych (FAO)

☐ Deficyt biotynidazy

Analiza metodą tandemowej spektrometrii mas (MS/MS)



Rzadkie wady metabolizmu w LC/MS/MS

Lp	Choroba	Skrót	Parametry	Postępowanie	
1	Fenyloketonuria	PKU	Phe, Phe/Tyr	Pilna hospitalizacja	
2	Choroba syropu klonowego	MSUD	Val, Leu	Natychmiast hospitalizacja	
3	Citrulinemia	CIT	Cit	Natychmiast hospitalizacja	
4	Acyduria argininobursztynowa	ASA	Cit, Arg	Natychmiast hospitalizacja	
5	Acyduria propionowa	PA	C3, C3/C2, C3/C0, C4DC	Natychmiast hospitalizacja	
6	Acyduriametylomalonowa	MMA			
7	Acyduria izowalerianowa	IVA	C5, C5/C2	Natychmiast hospitalizacja	
8	3-metylokrotonylo-glicynuria	MCC	C5OH	Pilna konsultacja metaboliczna Pilne przyjęcie do szpitala jeśli odchylenia bardzo duże	
9	Deficyt wielu karboksylaz	MCD			
10	Deficyt liazy HMG-CoA	HMG			

Źródło: Zschocke Hoffmann, 2004

Rzadkie wady metabolizmu w LC/MS/MS (2)

Lp.	Choroba	Skrót	Parametry	Postępowanie
11	Acyduria glutarowa I	GA I	C5DC	Pilna hospitalizacja
12	Deficyt transportera karnityny	CUD	C0	Pilna konsultacja metaboliczna
13	(Pierwotny deficyt karnityny)	CPT I	C0, C0/(C16+C18)	Natychmiast hospitalizacja
14	Deficyt CPT I	CACT	C16, C18, C18:1, niskie C0	Natychmiast hospitalizacja
15	Deficyt translokazy karnityny	CPT II	CPT II	Natychmiast hospitalizacja
16	Deficyt CPT II	MCAD	C8, C8/C2, C10	Pilna konsultacja metaboliczna
17	Deficyt MCAD	LCHAD	C16-OH, C18:1-OH	Natychmiast hospitalizacja
18	Deficyt LCHAD	VLCAD	C14:1, C14:2, C16	Natychmiast hospitalizacja
19	Deficyt VLCAD	GAII	C4, C5, C8:1, C8, C1	Natychmiast hospitalizacja

Źródło: Zschocke Hoffmann, 2004

The diagram illustrates the metabolic pathways of phenylalanine and tyrosine, highlighting several inborn errors of metabolism. The pathways are as follows:

- Phenylalanine Metabolism:**
 - Phenylalanine can be converted to Phenylethylamine (Fenyletyloamina) with the release of CO₂.
 - Phenylalanine is converted to Tyrosine (Tyrozyna) by the enzyme *Hydroksylaza fenylalaninowa* (Hydroxylase phenylalanine), which requires Tetrahydrobiopterine (Tetrahydrobiopteryna).
 - Phenylalanine is converted to Phenylpyruvate (Kwas fenylopirogonowy) by the enzyme *Transaminaza fenylalaninowa* (Transaminase phenylalanine).
 - Phenylpyruvate can be converted to Phenylglyoxal (Kwas migdałowy) and then to Methyl phenylglyoxal (Ester metylowy kwasu migdałowego).
 - Phenylpyruvate can be converted to Phenylacetate (Kwas fenylooctowy), which is then converted to Benzoic acid (Kwas benzoesowy) and finally to Hippuric acid (Kwas hipurowy).
 - Phenylpyruvate can be converted to Phenylmethylmalate (Kwas fenylolekowy) or o-Hydroxyphenylpyruvate (Kwas o-hydroksyfenylooctowy).
- Tyrosine Metabolism:**
 - Tyrosine is converted to p-Hydroxyphenylpyruvate (Kwas p-hydroksyfenylopirogonowy) by the enzyme *Transaminaza tyrozynowa* (Transaminase tyrosine).
 - p-Hydroxyphenylpyruvate is converted to o-Hydroxyphenylpyruvate (Kwas o-hydroksyfenylooctowy) by the enzyme *Oksydaza kwasu p-hydroksyfenylopirogonowego* (Oxidase p-hydroxyphenylpyruvate).
 - o-Hydroxyphenylpyruvate is converted to Homogentisic acid (Kwas homogentyzynowy) by the enzyme *Oksydaza kwasu homogentyzynowego* (Oxidase homogentisic acid).
 - Homogentisic acid is converted to Fumarylacetoacetic acid (Kwas fumaryloacetoctowy) by the enzyme *Hydroksylaza kwasu fumaryloacetoctowego* (Hydroxylase of fumarylacetoacetic acid).
 - Fumarylacetoacetic acid is converted to Fumaric acid (Kwas fumarowy) and Acetoacetic acid (Kwas acetoctowy).
- Disorders:**
 - Hiperfenylalaninemia:** Defect in the conversion of Phenylalanine to Tyrosine.
 - Fenylketonuria:** Defect in the conversion of Phenylalanine to Phenylpyruvate.
 - Tyrozynemia typu II:** Defect in the conversion of Tyrosine to p-Hydroxyphenylpyruvate.
 - Tyrozynemia noworodkowa:** Defect in the conversion of p-Hydroxyphenylpyruvate to o-Hydroxyphenylpyruvate.
 - Alkaptonuria:** Defect in the conversion of o-Hydroxyphenylpyruvate to Homogentisic acid.
 - Tyrozynemia typu I:** Defect in the conversion of Homogentisic acid to Fumarylacetoacetic acid.

Statystyka testu PKU metodą MS/MS za 2020

Ośrodek	Liczba bibuł	PKU	HPA	Postać nietypowa	Razem
Gdańsk	42 606	9	4	0	13
Katowice	38 857	7	5	0	12
Kraków	64 638	7	5	1	13
Poznań	42 718	7	3	0	10
Szczecin	15 165	2	1	0	3
Warszawa	119 644	20	15	0	35
Wrocław	33 160	6	2	0	8
Suma	356 788	58	35	1	94

Sumaryczna częstość PKU w 2020 – 1: 6151

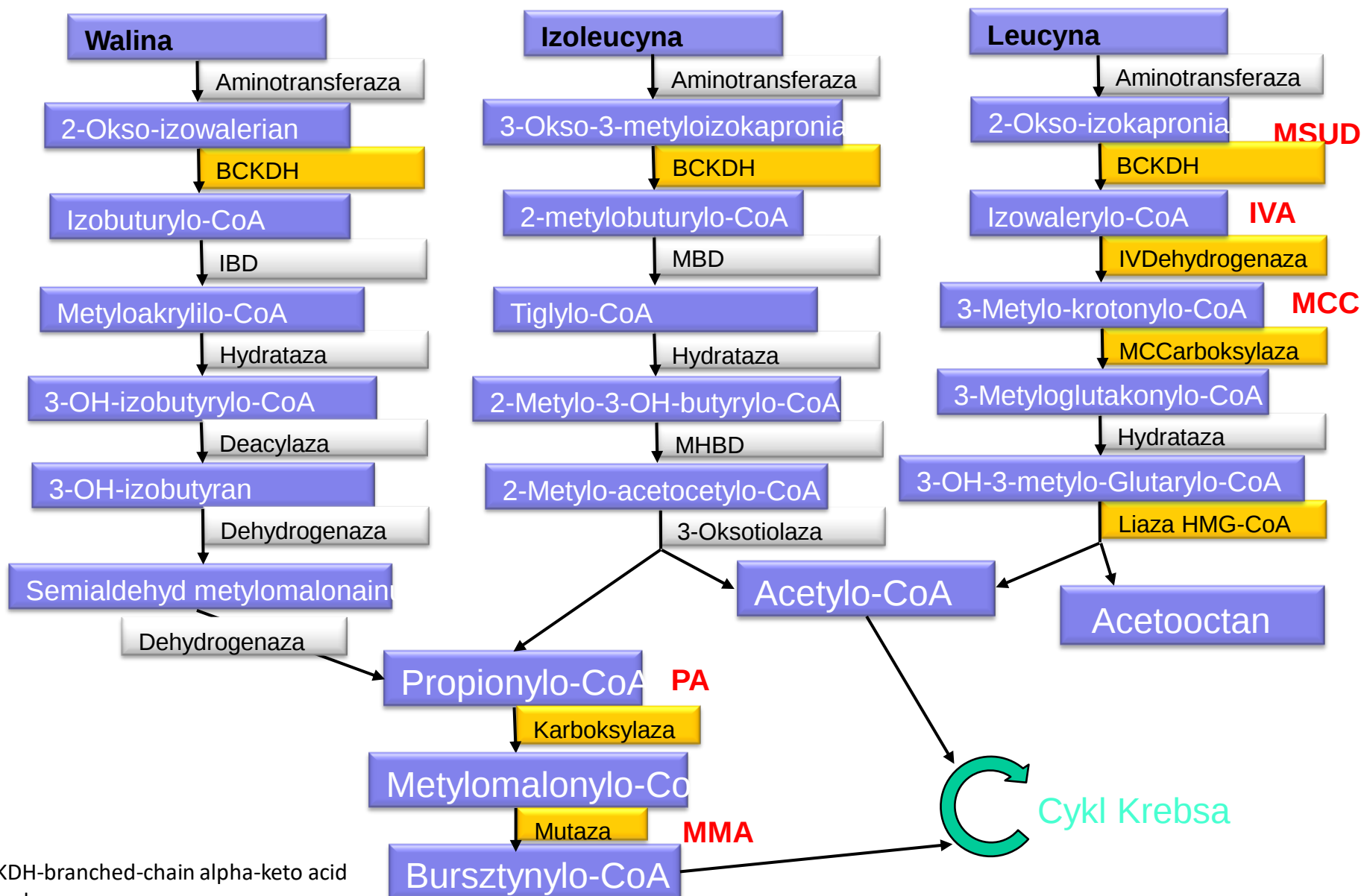
Rekomendowane zakresy stężeń Phe w poszczególnych przedziałach wieku

	Wiek	Stężenia Phe $\mu\text{mol/L}$
1	0-12 rok życia	120-360 (2,0 – 6,0ng/dL)
2	Powyżej 12 roku życia	120-600 (2,0 – 10,0ng/dL)
3	Planowanie ciąży	120-360 (2,0 – 6,0ng/dL)
4	W trakcie ciąży	120-360 (2,0 – 6,0ng/dL)

Wezwania do klinik- Tandemowa spektrometria mas

	wezwania	Gdańsk	Katowice	Kraków	Łódź	Poznań	Szczecin	Warszawa	Wrocław	suma
1	MCAD	0	2	3	2	1	0	0	1	9
2	LCHAD	0	0	2	1	0	0	1	0	4
3	VLCAD	0	0	1	0	1	0	1	0	3
4	SCAD	0	0	1	0	1	0	2	0	4
5	Met I HCY	0	1	4	0	2	2	0	1	10
6	MSUD	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	Cytr	0	1	1	0	0	0	0	1	3
8	NICCD	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	TYR	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	PPA	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	MMA	1	0	0	0	0	0	0	0	1
12	GA I	0	0	0	0	1	0	1	1	3
13	IVA	0	0	0	0	0	0	1	0	1
14	def karn	0	0	1	0	0	0	0	0	1
15	BKT	0	0	0	0	1	0	0	0	1
16	MCC	2	1	3	0	2	0	3	1	12
17	CPT I	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	ASA	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	OTC	0	0	2	0	1	0	0	0	3
20	MGA	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	NKH	0	0	0	0	1	0	0	0	1
22	INNE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	HMG	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	GAIL	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	Suma	4	5	18	3	11	2	9	5	57

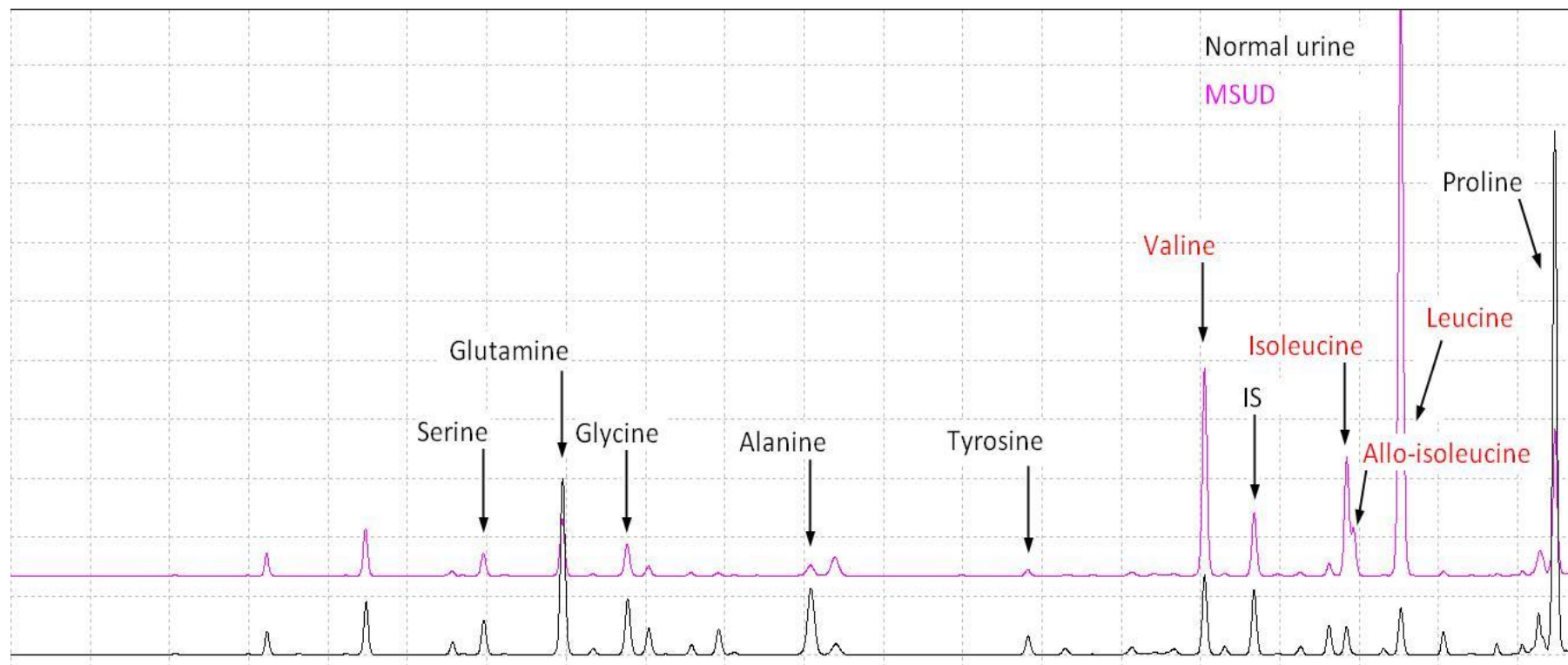
Metabolizm aminokwasów rozgałęzionych



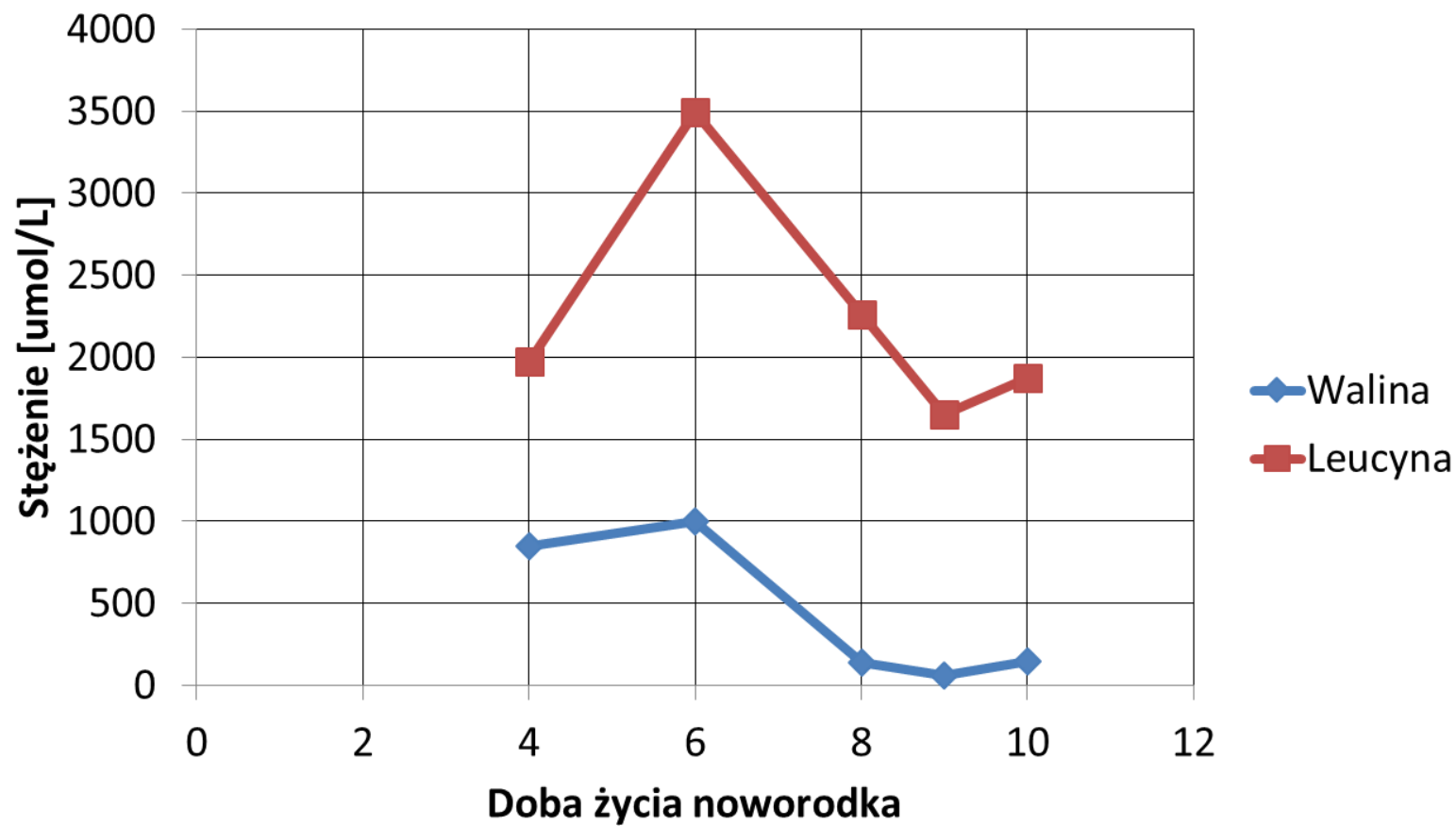
BCKDH-branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase

MSUD

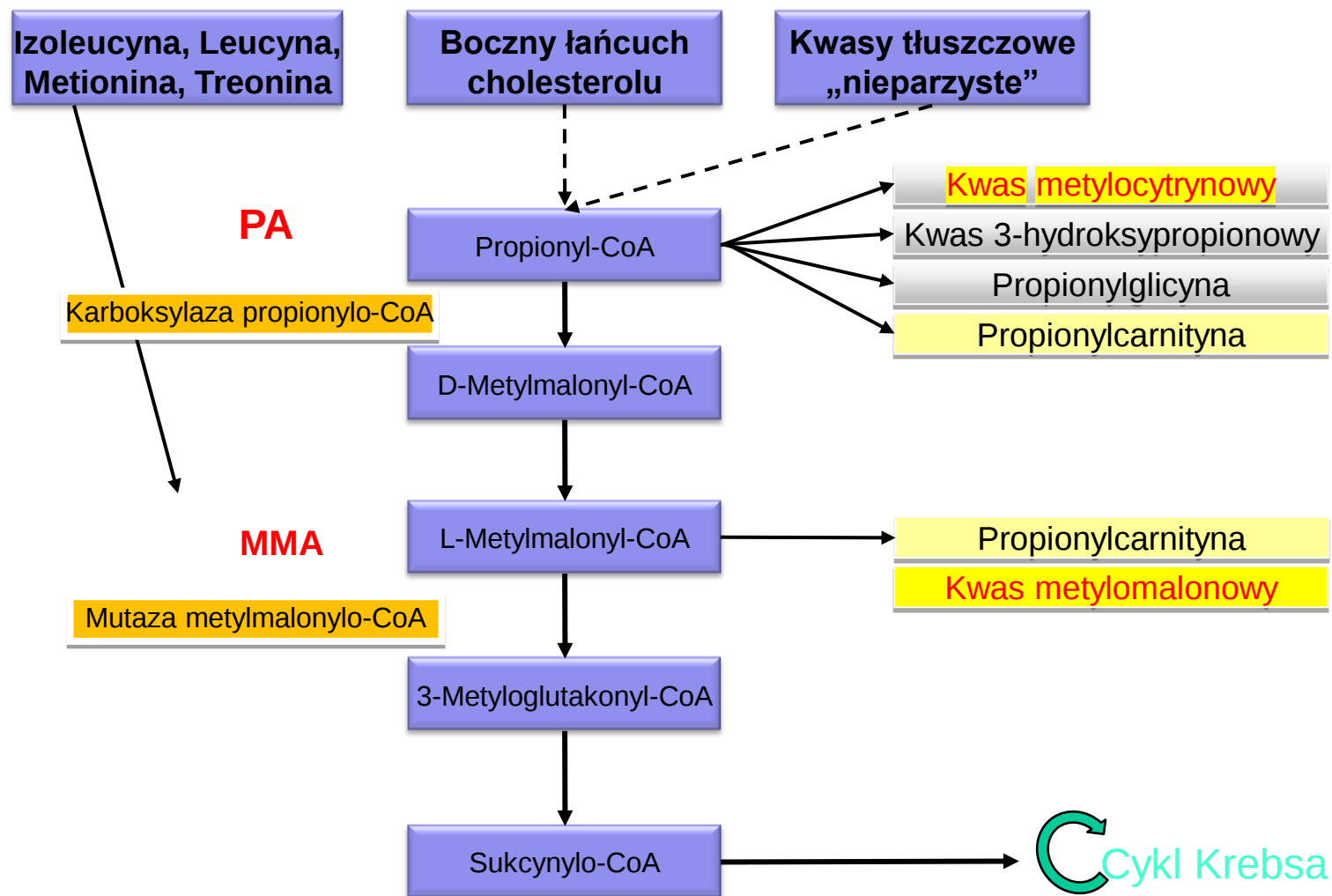
Profil aminokwasów - HPLC



MSUD - monitorowanie leczenia



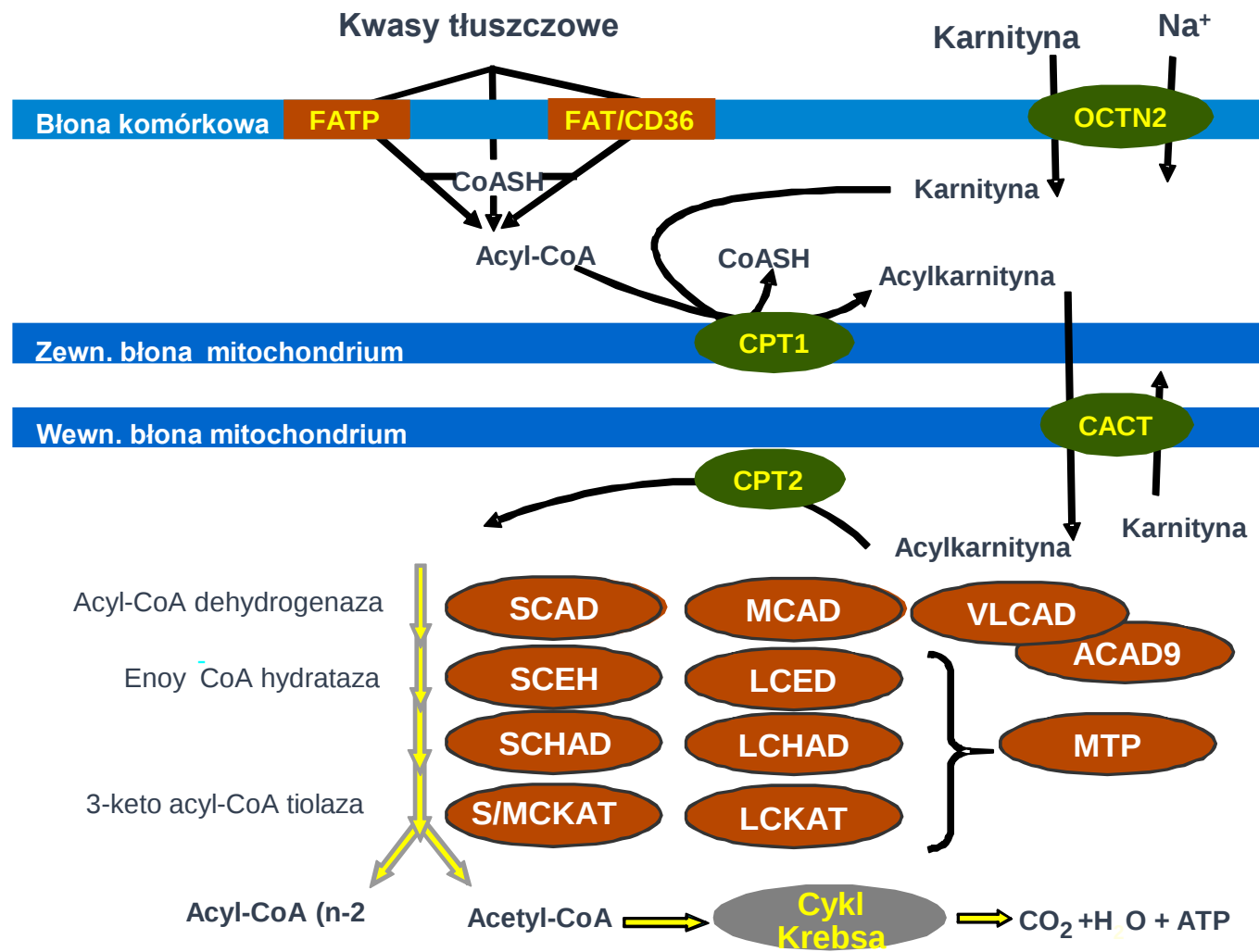
Aciduria propionowa (PA) i metylomalonowa (MMA)



Diagnostyka różnicowa w badaniach przesiewowych MS/MS

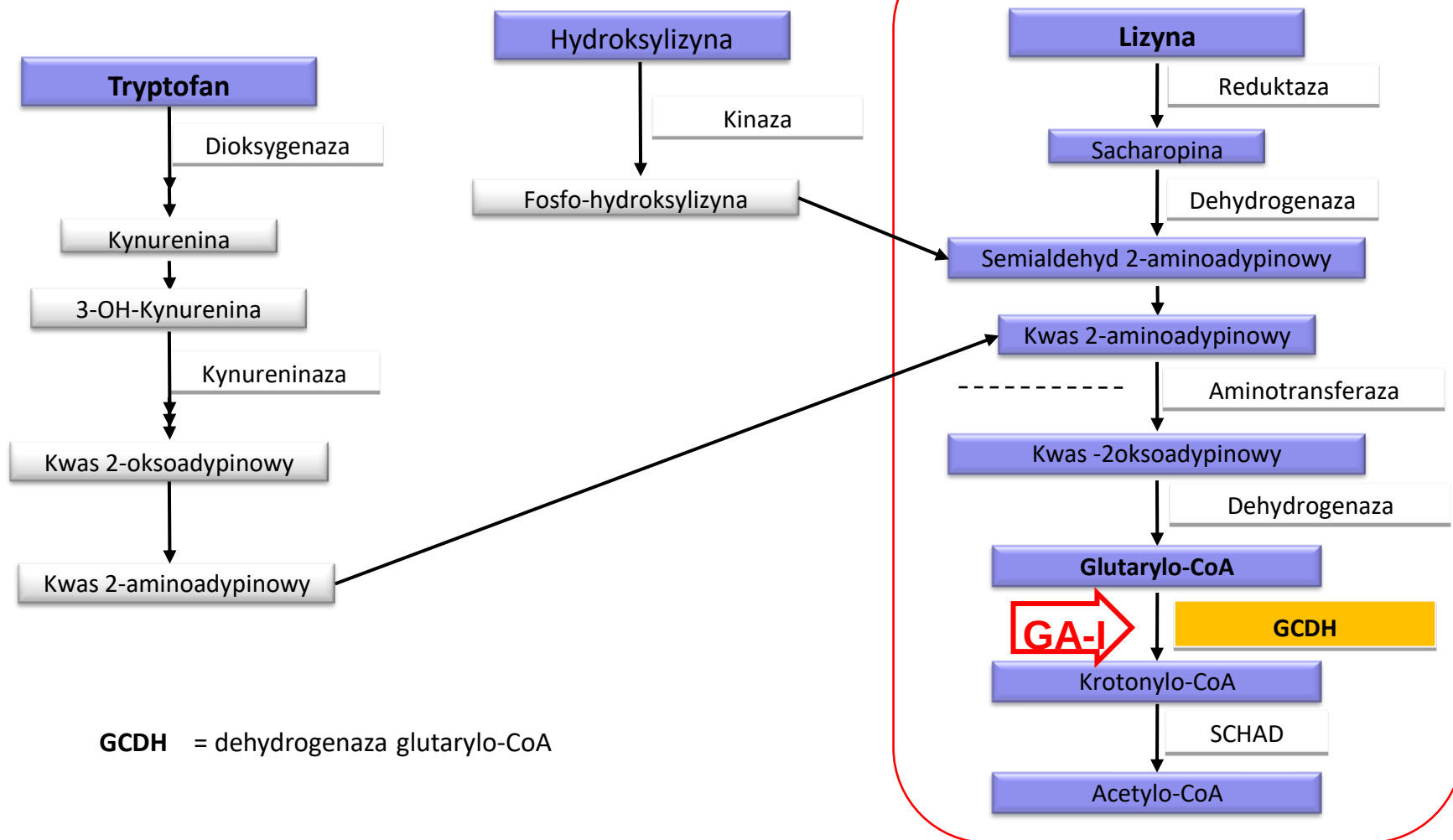
	<i>Przesiew noworodkowy</i>		<i>Oznaczenia wtórne</i>		
Wada metabolizmu	Acylokarnityny C3	Aminokwasy Metionina	MMA	MCA	HCY
Homocystynuria (deficyt B-syntetazy cystationinowej)	Norma	↑-↑↑	Norma	Norma	↑↑
Acyduria propionowa	↑↑	Norma	Norma	↑↑	Norma
Acyduria metylomalonowa	↑-↑↑	Norma	↑↑	↑	Norma
Deficyty Cbl E i Cbl G *)	Norma	↓	Norma	Norma	↑
Deficyty CblA i CblB *)	↑	Norma	↑	Norma	Norma
Deficyty Cbl C, CblD i CblF *)	↑	↓	↑	Norma	↑
Inne defekty metabolizmu Cbl np. deficyt transkobalaminy II	Norma-do ↑	↓ do normy	Norma-do ↑	Norma	↓ do normy
Deficyt adenosyltransferazy metioninowej	Norma	↑	Norma	Norma	Norma
Deficyt MTHFR	Norma	↓ do normy	Norma	Norma	↑
Deficyt witaminy B6	Norma	Norma-do ↑	Norma	Norma	Norma-do ↑

Transport karnityny i β -oksydacja i kwasów tłuszczowych

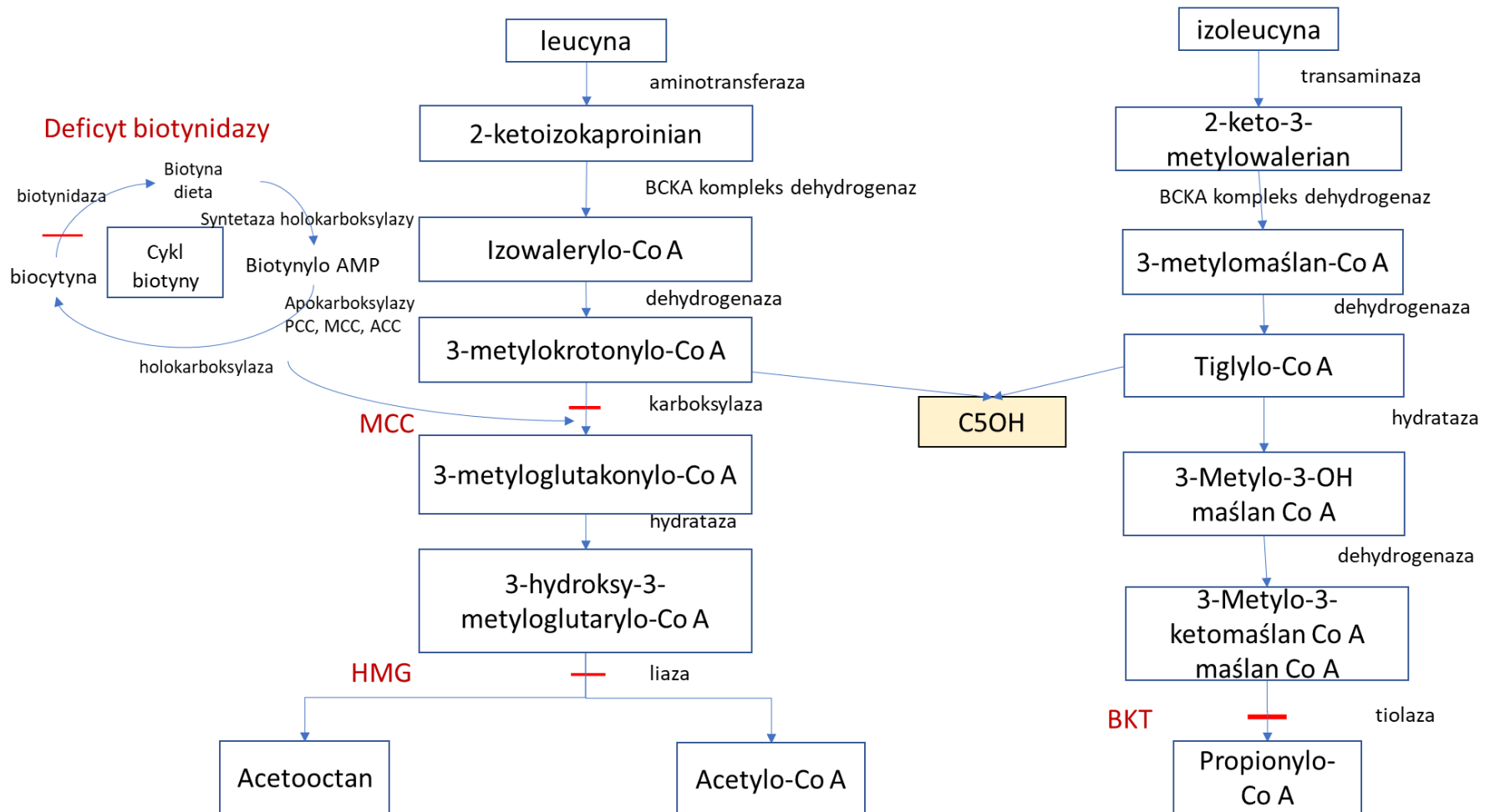


Zaburzenia metabolizmu lizyny i tryptofanu

Kwasica glutarowa typu I



Metabolizm biotyny, leucyny i izoleucyny

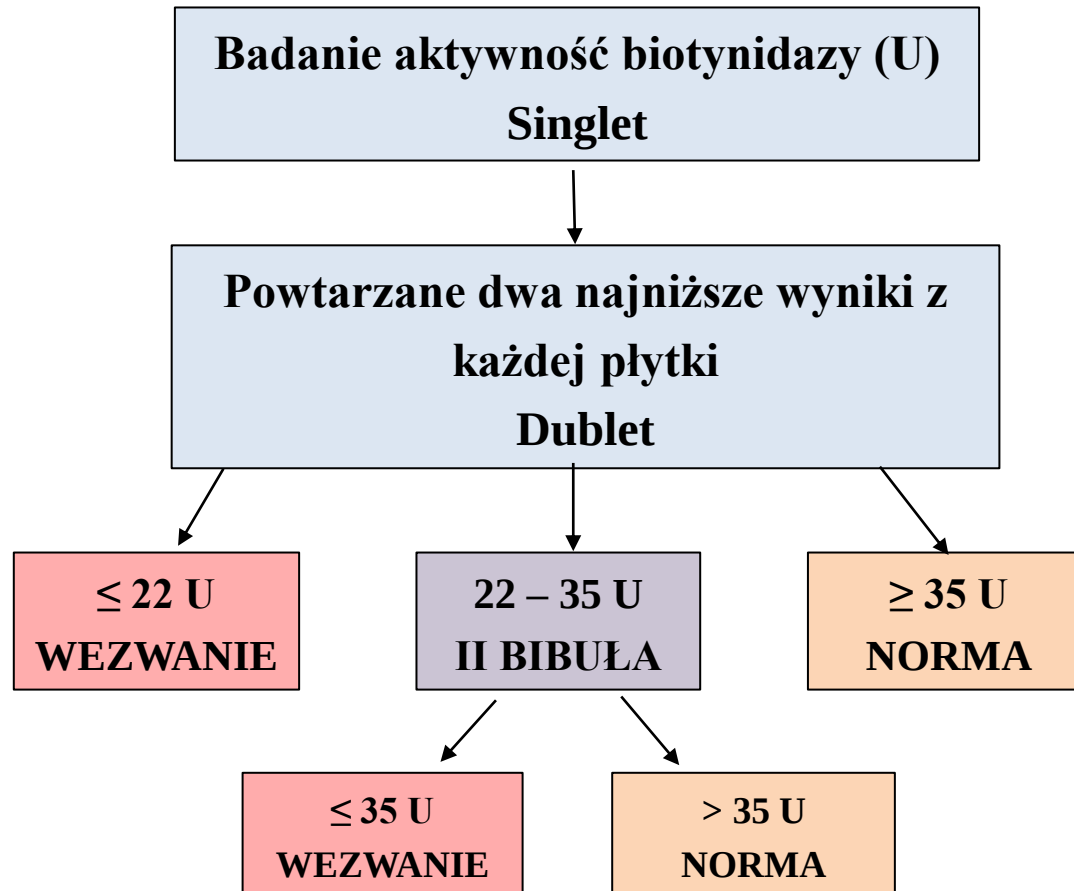


ACC -acetyl-CoA carboxylase, **PCC**-propionyl-CoA carboxylase (PCC), **3-MCC**-methylcrotonyl-CoA carboxylase

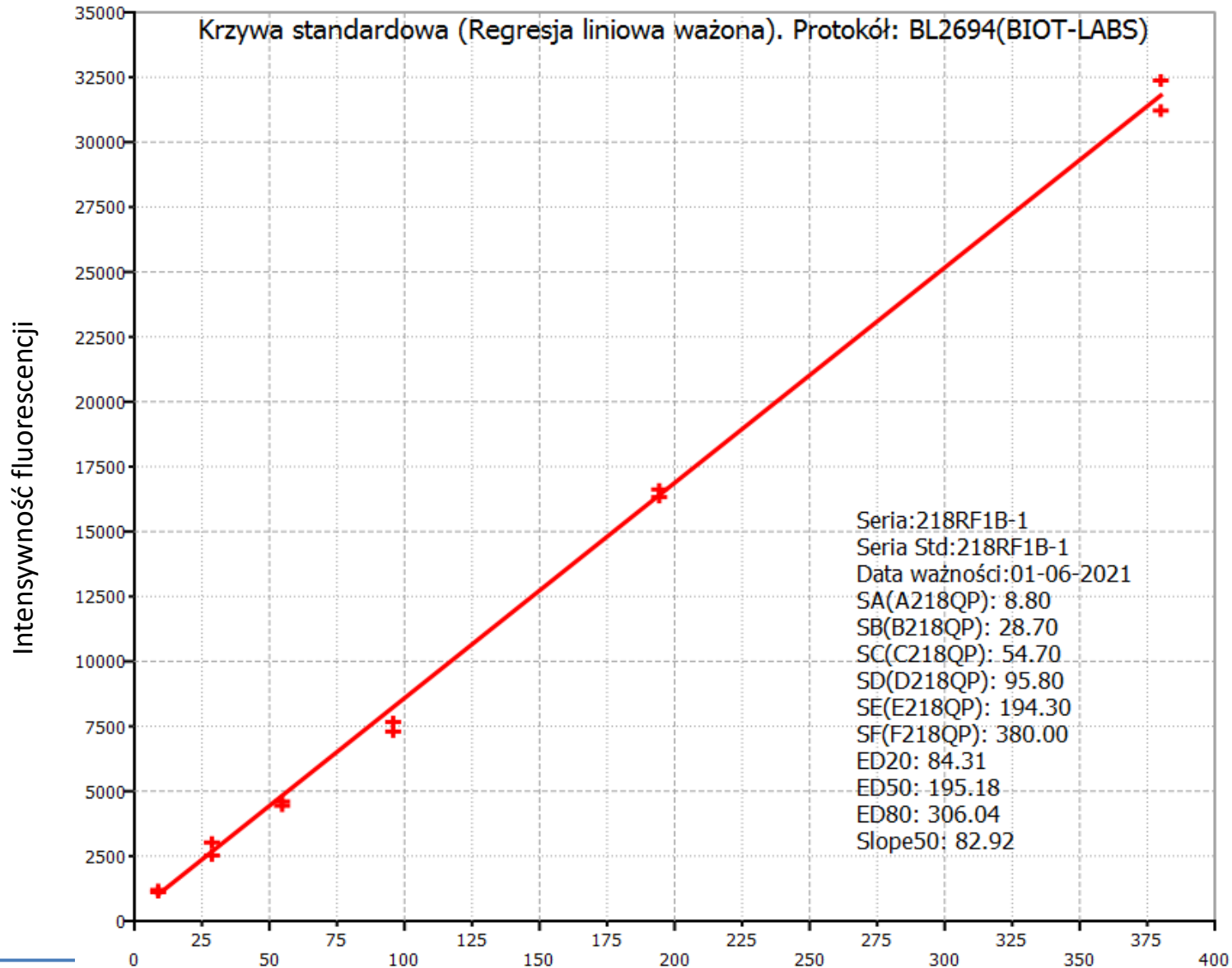
Deficyt Biotynidazy

- Biotynidaza jest enzymem uwalniającym wolną, nie związaną z białkiem biotyne, która jako koenzym karboksylaz, uczestniczy w przenoszeniu grupy karboksylowej na różne związki organiczne.
- Niedobór biotynidazy to genetycznie uwarunkowana wrodzona wada metabolizmu. Dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Przyczyną choroby jest mutacja genu *BTD-3p25*. Gen *BTD* warunkuje syntezę biotynidazy. Dotychczas zidentyfikowano około 150 mutacji.
- Częstość występowania choroby wynosi 1:61 000 urodzeń, a nosicielstwo 1:120 urodzeń.
- Deficyt biotynidazy powoduje zaburzenia neurologiczne i skórne. Wczesne leczenie zapobiega rozwojowi choroby.

Schemat badania przesiewowego w kierunku deficytu biotynidazy

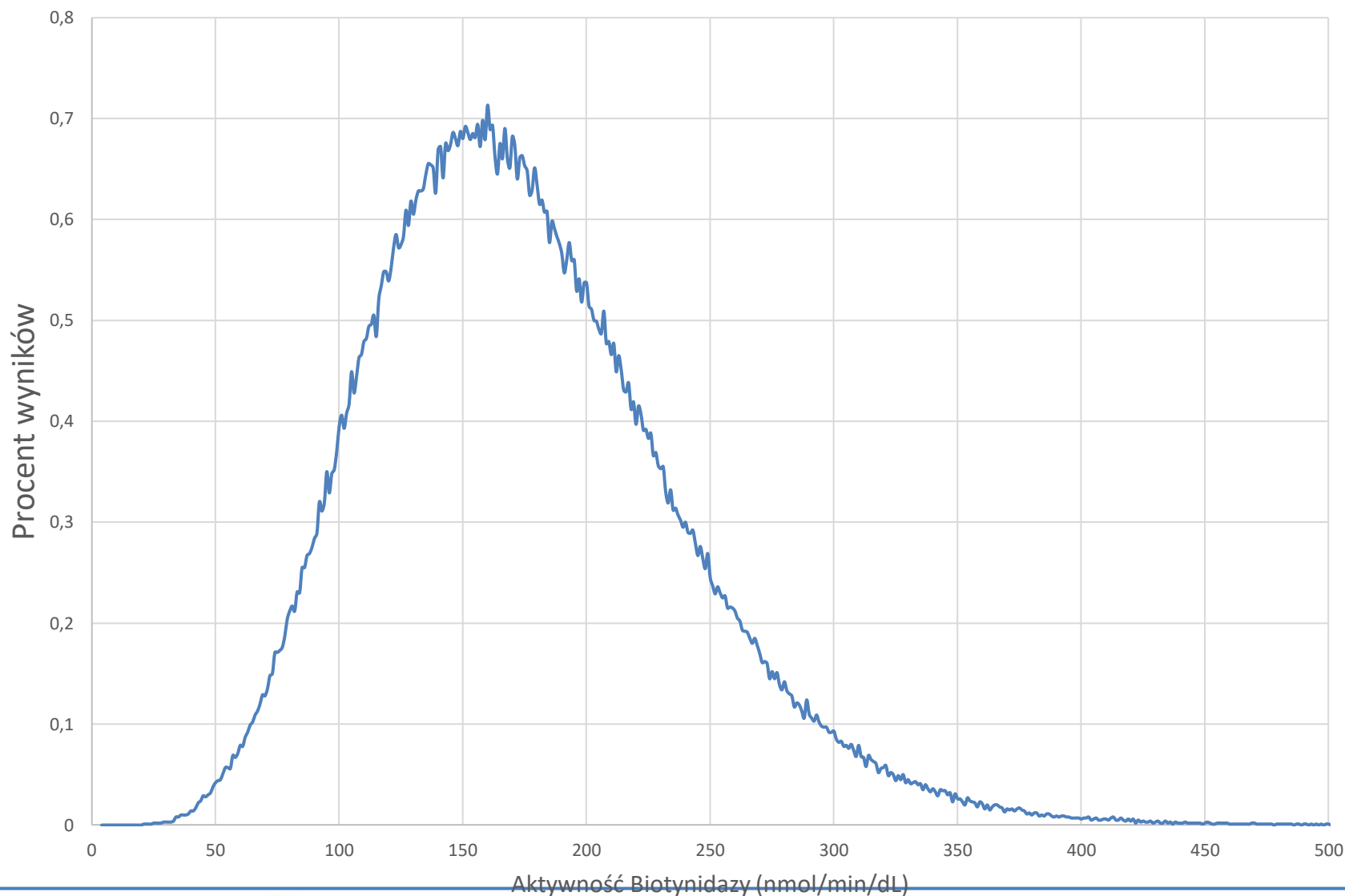


Krzywa kalibracyjna dla Biotynidazy



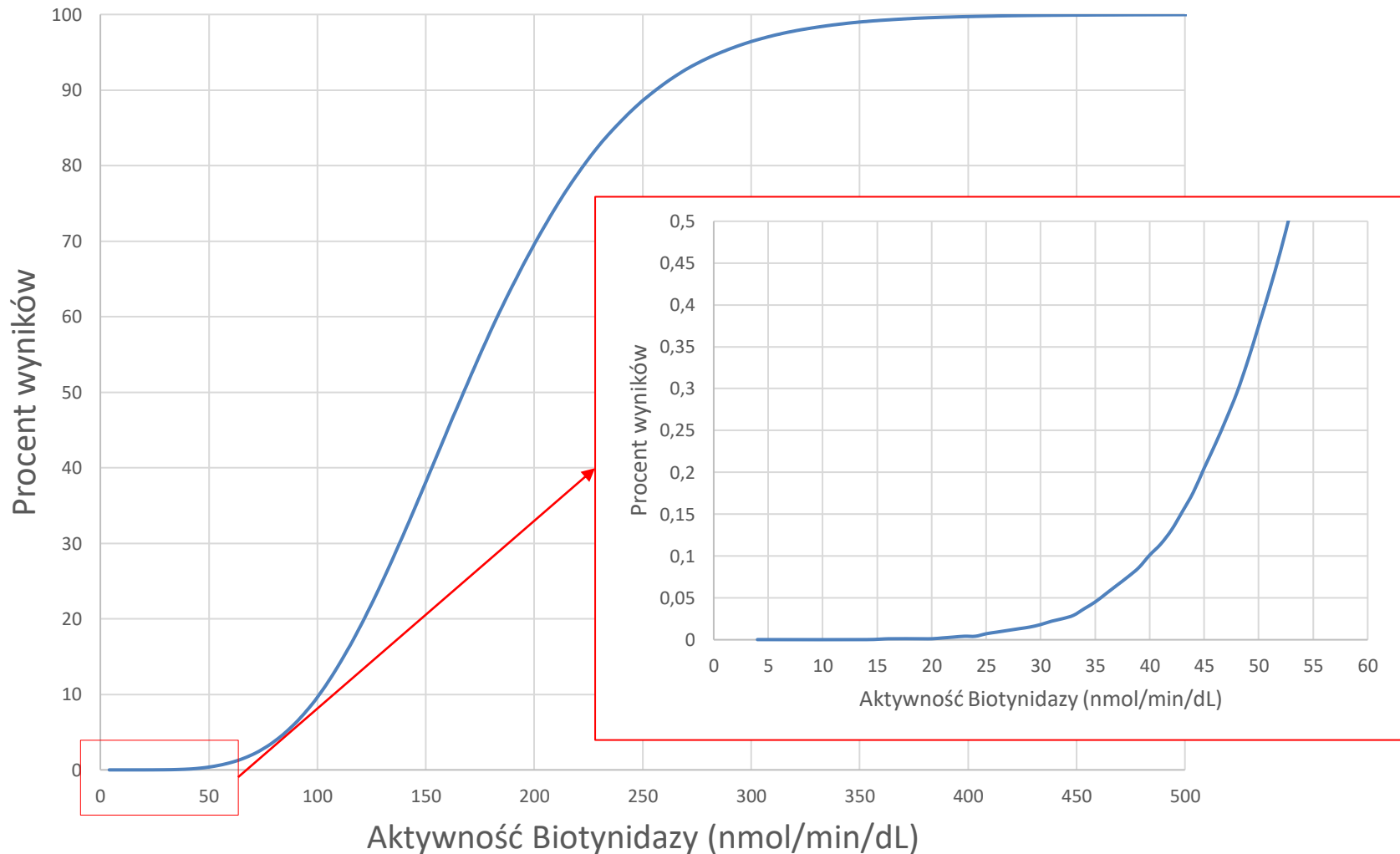
Rozkład wyników oznaczania aktywności biotynidazy

N= 488 225 noworodków



Rozkład wyników oznaczania aktywności biotynidazy

N= 488 225 noworodków



Badanie przesiewowe w kierunku deficytu biotynidazy

Kwalifikacja wyniku	Liczba noworodków	
Norma	1 301 426	
II Bibuła	1 797	0,06%
Wezwanie z Ibib	9	
Razem	1 303 232	
Wezwanie z IIBib	21	
Całkowity deficyt biotynidazy	7	
Częściowy deficyt biotynidazy	11	
Razem	18	
PPV (positive predictive value)*	60% - częstość	1 : 72 300

*Potwierdzone/ wezwania

Rozpoczęcie badań: 14.03.2016

Cała populacja noworodków od 01.01.2018

pkuweb.pl

Wersja 20190614



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

Strona startowa lekarza po zalogowaniu

- Akceptacja
- Wyniki
- Pacjenci
- Użytkownicy
- Ustawienia konta
- Wyloguj

Użytkownik:

ewa

Start sesji:

2019-06-13 22:32

Ostatnie
logowanie do
systemu:

2019-06-13 20:55:57

Akceptacja

Pozwala na przejrzanie i zaakceptowanie wyników badań z bibułą przed ich udostępnieniem dla pacjenta. Dotyczy tylko wyników badań tych pacjentów, dla których zaznaczona jest opcja konieczności akceptacji wyników przez lekarza przed ich udostępnieniem pacjentowi.

Wyniki

Pozwala na wyświetlenie wyników udostępnionych w serwisie od ostatniego logowania do serwisu

Pacjenci

Pozwala na wyszukiwanie pacjenta, którego wyniki mają zostać wyświetlone

Użytkownicy

Pozwala na zarządzanie danymi użytkowników korzystających z serwisu pkuWEB. Można tutaj dodać nowych użytkowników (pacjenta lub rodzica) lub poprawić dane istniejącego użytkownika.

Ustawienia

Pozwala na zmianę danych dla własnego konta dostępu do pkuWEB

Wyloguj

Pozwala na prawidłowe zakończenie pracy z serwisem pkuWEB

Dostępny tylko dla lekarzy którzy wybrali tę możliwość

Okno lekarza po zalogowaniu

Lista nowych wyników

pkuWEB

Nowe wyniki badań

Okno po wybraniu z „Wyniki” z menu

Akceptacja

Wyniki

Pacjenci

Użytkownicy

Ustawienia konta

Wyloguj

Tabela poniżej zawiera listę wyników udostępnionych od ostatniego logowania się do serwisu.

W pierwszej kolumnie tabeli wyświetlany jest przycisk z nazwiskiem pacjenta - po kliknięciu na wybrany przycisk zostanie wyświetlona podstawowa informacja o pacjencie i lista dotychczasowych wyników badań dla tego pacjenta.

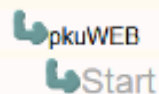
Lista wyników uzyskanych od ostatniego logowania

[8](#) [9](#) [10](#) [11](#)

Nazwisko	Imie	Data urodzenia	Bibuła	Data pobrania	Data rejestracji	Data wykonania	Phe [mg/dL]	Tyrozyna [mg/dL]
Brzezek-Juliankowski	Kuba	2016-09-16	ASD345	2018-11-05	2018-11-06	2018-11-06	4.44	
Brzezek	Julia	2013-01-03	AQO412	2018-10-21	2018-10-24	2018-10-24	12.55	
Brzezek-Juliankowski	Kuba	2016-09-16	ASD343	2018-10-04	2018-10-06	2018-10-06	2.99	
Brzezek	Julia	2013-01-03	AQP814	2016-09-16	2018-09-19	2018-09-19	13.77	
Brzezek-Juliankowski	Kuba	2016-09-16	ASD342	2018-09-11	2018-09-11	2018-09-11	2.12	
Brzezek	Julia	2013-01-03	AQP091	2018-07-25	2018-07-27	2018-07-27	15.46	
Brzezek	Julia	2013-01-03	AQI884	2018-07-09	2018-07-11	2018-07-11	11.10	
Brzezek	Julia	2013-01-03	AQI395	2018-06-04	2018-06-06	2018-06-06	9.97	
Brzezek-Juliankowski	Kuba	2016-09-16	AFG444	2018-05-11	2018-05-11	2018-05-11	12.30	2.10

Pkuweb dla rodziców

Status pacjenta



Okno które widzi użytkownik
zalogowany jako rodzic

Dzieci

Ustawienia konta

Wyloguj

Użytkownik: brzezek

Start sesji: 2019-06-13 23:39:08

Ostatnie logowanie do systemu: 2019-06-11 00:17:54

Dzieci Pozwala na przejrzanie wyników badań

Ustawienia konta Pozwala na zmianę hasła dostępu do pkuWEB i innych danych użytkownika serwisu

Wyloguj Pozwala na prawidłowe zakończenie pracy z systemem pkuWEB

PRO nieleczonej

Obserwacja

Wybór dziecka do
wysświetlenia wyników

pkuWEB

Lista dzieci

Dzieci

Ustawienia konta

Wyloguj

Nazwisko dziecka

Imię

Data urodzenia

Płeć

Brzezek

Julia

2013-01-03

C

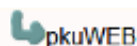
Brzezek-Julianowski

Kuba

2016-09-16

S

Dane pacjenta i lista jego wyników



Dane pacjenta

Dzieci

Dziecko

Ustawienia konta

Wyloguj

Dane pacjenta

Dane pacjenta w systemie Neobase

Parametr	Wartość										
Nazwisko	Brzezek										
Imię	Julia										
Imię matki	Marta										
Pesel	23456789012										
Data urodzenia	2013-01-03										
Płeć	C										
Dostęp pacjenta do pkuWEB	<table><tr><td>Login</td><td>Typ konta</td><td>Email</td><td>Dostęp do wyników</td><td>Konto pkuWEB</td></tr><tr><td>brzezek</td><td>Rodzic</td><td>brzezek</td><td>Wyniki nie wymagają akceptacji lek</td><td></td></tr></table>	Login	Typ konta	Email	Dostęp do wyników	Konto pkuWEB	brzezek	Rodzic	brzezek	Wyniki nie wymagają akceptacji lek	
Login	Typ konta	Email	Dostęp do wyników	Konto pkuWEB							
brzezek	Rodzic	brzezek	Wyniki nie wymagają akceptacji lek								

Wyniki czekające na akceptację

Wyniki badań z bibuły

Bibuła	Data pobrania	Data rejestracji	Data wykonania	Phe [mg/dL]	Tyrozyna [mg/dL]	Uwaga
AQO412	2018-10-21	2018-10-24	2018-10-24 pdf	Wykonano czeka na akceptację lekarza	Wykonano czeka na akceptację lekarza	
AQP814	2016-09-16	2018-09-19	2018-09-19 pdf	Wykonano czeka na akceptację lekarza	Wykonano czeka na akceptację lekarza	
AQP091	2018-07-25	2018-07-27	2018-07-27 pdf	15.46		
AQI884	2018-07-09	2018-07-11	2018-07-11	11.10		

Rdzeniowy Zanik Mięśni - SMA

- SMA jest jedną z najczęstszych chorób genetycznie uwarunkowanych (1:7000 1:8000)
- Obserwuje się postępujące osłabienie siły mięśniowej i zanik mięśni, stopniowo obejmujące wszystkie grupy mięśniowe, także mięśnie oddechowe.
- Choroba charakteryzuje bardzo szerokim spektrum wieku zachorowania, nasilenia objawów, ciężkości przebiegu i występujących powikłań. Według aktualnej klasyfikacji przyjmuje się podział na 5 form: SMA0, 1, 2, 3 i 4
- Od niedawna jest dostępne leczenie

Przesiew SMA

- Badanie będzie wykonane ze standardowej bibuły przesiewowej
- w dwustopniowym teście przesiewowym – RT-PCR i MLPA
- Docelowo wynik genetycznego badania przesiewowego powinien być wydawany do 7 dni roboczych od rejestracji (dostarczenia próbki krwi na bibule).
- Rozpoczęcie leczenia w okresie przedobjawowym umożliwia zatrzymanie procesu degeneracji motoneuronów rdzenia kręgowego

Badanie przesiewowe SMA

- Planujemy w tym roku przebadać 141 000 noworodków
- W 2022 roku -272 400 noworodków
- Do końca 2023 objęcie przesiewem SMA całej populacji polskiej

PODSUMOWANIE

- Wynik dodatni (poza normą) oznacza jedynie podejrzenie wady metabolizmu i wymaga potwierdzenia w dalszej diagnostyce laboratoryjnej i klinicznej.
- Należy uwzględniać, że poszczególne markery różnią się znacznie czułością i specyficnością.
- Ten sam marker w badaniu MS/MS może sygnalizować kilka chorób.
- Niektóre wrodzone wady metabolizmu tylko okresowo można wykryć metodami biochemicznymi (np.: w stanie wyrównania metabolicznego w zaburzeniach beta-oksydacji kwasów tłuszczowych profil acylokarnityn jest prawidłowy lub prawie prawidłowy, a w moczu brak kwasów dwukarboksylowych).

PODSUMOWANIE

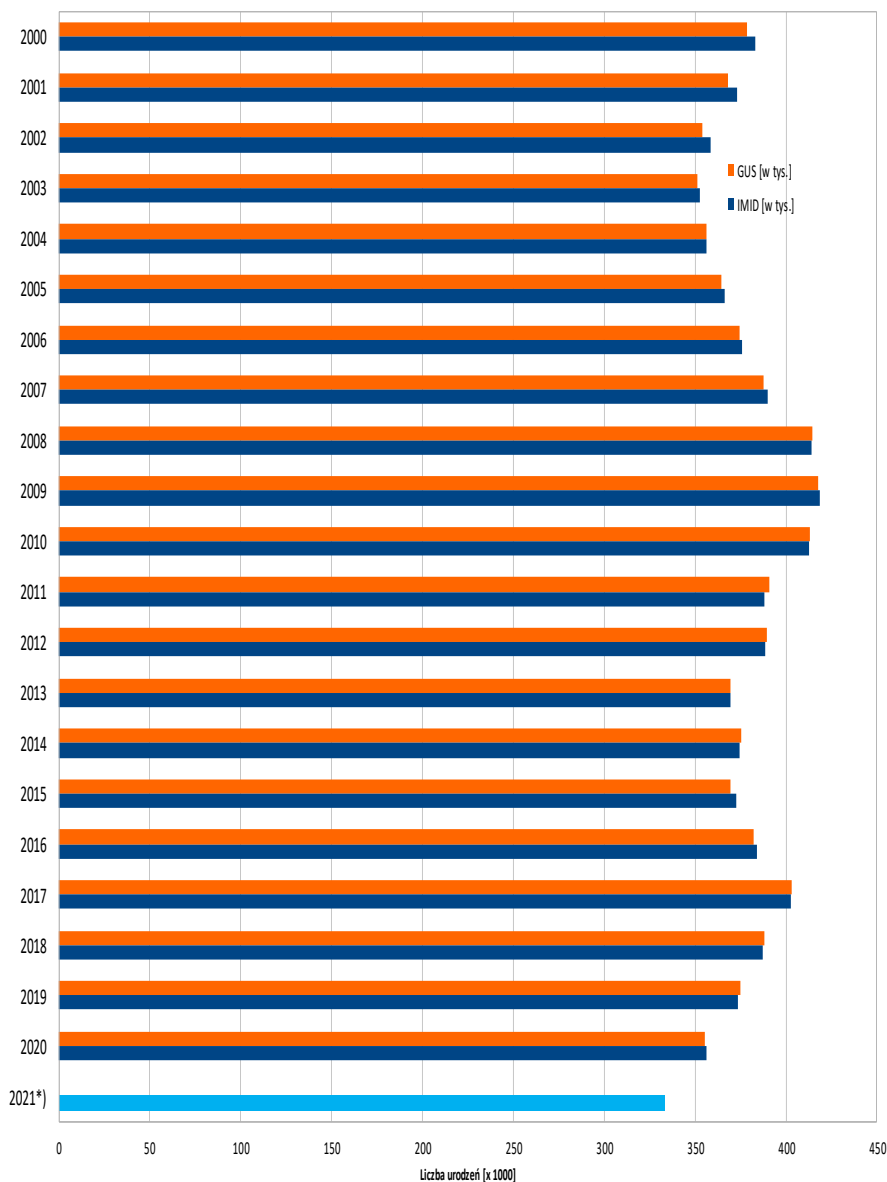
- Przesiew noworodkowy nie może wyeliminować wszystkich przypadków wrodzonych wad metabolizmu zawartych w badanym panelu
- W przypadku podejrzenia wady metabolizmu należy pobrać krew na bibułę przesiewową (MS/MS) oraz zebrać mocz (GC/MS), surowicę i ewentualnie płyn mózgowo-rdzeniowy;

Odmowa pobrania krwi na badania przesiewowe

- Coraz częściej spotykamy się w szpitalu z odmową pobrania krwi na bibułę
- 10 lat temu było to ok. 4-5 odmów na rok
- W zeszłym roku odmów było ok.100
- Mimo pisemnej informacji ze szpitala o odmowie wysyłamy do matki bibułę i powtórnią prośbę o pobranie krwi.

Urodzenia w latach 2000-2021

	GUS [w tys.]	IMID [w tys.]	Wzrost %
2000	378,3	383,2	
2001	368,2	372,9	-2,7
2002	353,8	358,4	-3,9
2003	351,1	352,5	-1,7
2004	356,1	356,4	1,1
2005	364,4	366,1	2,7
2006	374,2	375,6	2,6
2007	387,9	389,7	3,8
2008	414,5	413,9	6,2
2009	417,6	418,4	1,1
2010	413,3	412,7	-1,4
2011	391,0	388,3	-5,9
2012	389,7	388,7	0,1
2013	369,6	369,3	-5,0
2014	375,2	374,4	1,4
2015	369,3	372,7	-0,4
2016	382,0	383,8	3,0
2017	403,0	402,6	4,9
2018	387,9	387,2	-3,8
2019	375,0	373,7	-3,5
2020	355,4	356,4	-4,6
2021*)		333,0	-6,5



Urodzenia w latach 2000-2021



Przyszłość ?



Przynoszę Ci noworodka, a mój kolega sekwencję jego genomu

Dziękuję za uwagę



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny

