

Rezultati metaboličkog probira u Hrvatskoj

Vladimir Sarnavka

Laboratorija republičkog programa skrininga novorođenčadi, Zavod za genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, KBC Rebro

Sažetak

Novorođenački skrining je postupak u okviru preventivne medicine kojemu je svrha sustavno otkrivanje bolesne novorođenčadi kod koje će pravodobna dijagnoza i liječenje dovesti do značajnog smanjenja smrtnosti, morbiditeta i invalidnosti. Etička načela i kriteriji za uvrštenje neke bolesti u program sustavnog pretraživanja nisu se mnogo mijenjali od početaka organiziranja takvih programa. Skrining na fenilketonuriju i konatalnu hipotireozu su općenito svugdje prihvaćeni. U radu se opisuje sadašnje stanje novorođenačkog skrininga u Hrvatskoj i u svijetu.

Ključne riječi: novorođenački probir, fenilketonurija, konatalna hipotireoza

Abstract

Neonatal screening is a medical act in the context of preventive medicine aimed at early identification of infants affected by certain conditions that threaten their life and long-term health, for which a timely intervention can lead to a significant reduction of morbidity, mortality and associated disabilities. The ethical considerations and the criteria for inclusion of a test to a newborn screening program have remained relatively constant since testing began in the 1960s. Two tests, those for phenylketonuria and congenital hypothyroidism are universally mandated. This work is a review of present neonatal screening in our country and a brief outline of screening in other countries and considers possibilities for expanding the borders of neonatal screening in Croatia.

Key words: neonatal screening, phenylketonuria, congenital hypothyroidism

UVOD

Novorođenački skrining ili probir je sustavno pretraživanje cjelokupne populacije novorođenčadi određene regije ili cijele države na one bolesti koje su dostupne liječenju, a koje se klinički ne mogu dovoljno rano prepoznati. Programi novorođenačkog skrininga su primjer sekundarne prevencije, što znači rano otkrivanje bolesti u njezinoj pretkliničkoj fazi ili u vrlo ranoj fazi njezina razvoja.

Pojava programa novorođenačkog skrininga šezdestih godina (fenilketonurija) predstavljala je pravu malu revoluciju u preventivnoj medicini. Danas su takvi programi širom svijeta općenito prihvaćeni.

Da bi se neka bolest uvrstila u program sustavnog traganja, a da zato postoji i javno zdravstveno opravdanje potrebni su i neki uvjeti. To su razumno visoka incidencija, dostupnost liječenju, nemogućnost rane kliničke dijagnoze, prikladan laboratorijski test, povoljan odnos troškova programa prema ekonomskoj koristi od ranog otkrivanja i liječenja kao i prikladni organizacijski uvjeti u nekoj sredini (1,2,3).

Posljednjih je godina u bogatijim zemljama svijeta probir na metaboličke bolesti znatno unaprijeđen primjenom novih laboratorijskih testova. Tomu je pridonijela nova laboratorijska tehnika tandemске spektrometrije masa kojom se u kapi krvi mogu identificirati metaboliti specifični za blizu 30-ak nasljednih metaboličkih bolesti. Radi se uglavnom o poremećajima razgradnje aminokiselina, masti, ugljikohidrata i nekim endokrinopatijama. Kako su ove tehnike i metode skupe i tehnički vrlo zahtjevne, treba pričekati da se dade definitivna procjena njihove primjene u praksi.

Uz standardno prihvaćene probire na fenilketonuriju i hipotireozu, neke zemlje su uvele probire za galaktozemiju, cističnu fibrozu, kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju, hemoglobinopatije, Duchennovu mišićnu distrofiju i brojne druge (1,2,3).

Bolesti koje nisu etiološki vezane za metaboličke i genetske uzroke, a javljaju se tijekom ranog djetinjstva, prognostički ovisne o što ranijem prepoznavanju kako bi se što ranije provela prevencija i rano liječenje, mogu se otkriti drugim metodama probira. U tu grupu bolesti spadaju neke infektivne bolesti kao kongenitalna toksoplazmoza (9), infekcija HIV-om (10,11), neke kancerogene bolesti, prvenstveno neuroblastom (4,5), oštećenja sluha (6,7,8), kongenitalna displazija kuka (15-18), razvojne anomalije bubrega i brojne druge (13,14).

NOVOROĐENAČKI PROBIR U SVIJETU

Danas je u svijetu, osobito u bogatijim zemljama na zapadu, organiziran novorođenački probir na gotovo dvadeset bolesti, a da se pri tome nije postupalo prema kriterijima opravdanosti organiziranog masovnog pretraživanja koji su ranije navedeni.

U nekim je zemljama tako uveden probir na sljedeće bolesti: deficit biotinidaze (uspješna terapija, mala incidencija) leucinozu (izuzetno rijetka, rezultati se dobiju prekasno), homocistinuriju (rijetka), tirozinemiju (rijetka ali danas terapija moguća), hemoglobinopatije (probir je opravdan u mediteranskim zemljama i crnačkoj populaciji) i druge bolesti. Neke češće smo izdvojili u tekstu.

Cistična fibroza

Probir na cističnu fibrozu općenito je prihvaćen u Australiji, u nekim državama SAD-a, dijelovima Velike Britanije, Francuske, Italiji i Japanu. U tijeku su velike studije. Učestalost bolesti je u sjevernoj Europi 1 : 2000 poroda.

Metoda probira je određivanje koncentracije imunoreaktivnog tripsina (IRT) metodom imunofluorescencije (Delfia) iz suhe kapi krvi na filter papiru. Neki laboratoriji rade i DNA analizu (osim najčešće delta F508, određuje se 10-20 drugih mutacija). Korist probira je uglavnom sprječavanje pothranjenosti oboljele djece u dojenačkoj dobi i za

genetsko savjetovanje (1,2,3).

Galaktozemija

Probir na galaktozemiju uveden je gotovo svugdje u svijetu, u većini zemalja Europe, SAD-u, Japanu i Australiji. Radi se mikrobiološki E. coli test ili E. coli u kombinaciji s bakteriofagom, tzv. Paigenov test, testovi za procjenu aktivnosti enzima galaktoza 1-fosfat uridil transferaze -GALT tzv. fluorescentni spot-skrining ili Beutlerov test. Ovi se testovi često često kombiniraju s DNA analizom mutacije. Rabi se i enzimatsko – kalorimetrijski (Qantase) test kojim se mjeri galaktoza i galaktoza 1-fosfat. Kod svih testova ima puno lažno pozitivnih rezultata. Bolest je rijetka, prosječna incidencija galaktozemije je 1 : 80000, a može se i treba klinički prepoznati ako se na nju misli (1,2,3).

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH)

Probir na kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju uveden je u SAD (samo neke savezne države), Švedskoj, Njemačkoj, Škotskoj, Italiji, Francuskoj, Japanu i Novom Zelandu. Bolest je česta, prosječna incidencija iznosi 1 : 12000, a kod dječaka i neviriliziranih djevojčica se teško klinički prepoznaje. Određuje se 17-hidroksiprogesteron (17-OHP), iz suhe kapi krvi na filter papiru radioimunološkom (RIA) ili imunofluorometrijskom metodom (Delphia). Bolest zadovoljava i najstrože kriterije za uvrštenje u program novorođenačkog probira (1,3).

Neuroblastom

Neuroblastom je najčešći solidni tumor u djece, uzrokom je brojnih smrtnih ishoda u toj populaciji, pa se predpostavljalo da će rano prepoznavanje znatno doprinijeti smanjenju mortaliteta.

Marker za neuroblastom je povećano izlučivanje vanilmandelične kiseline urinom, mjerenoj u suhoj kapi urina na filter papiru. U zemljama u kojima se provodi taj probir, urin se standardno skuplja u dobi od 6 mjeseci, a prva zemlja koja je započela sa probirom je Japan, od 1985. godine. No, postoje nesuglasja o vrijednosti testa zbog dosta lažno pozitivnih rezultata i osobitosti tumora da spontano regredira u dojenačkoj i ranoj dječjoj životnoj dobi. Recentne europske studije su pokazale, da se broj lažnih dijagnoza znatno smanjuje kada se probir ponovi u dobi od 10-14 mjeseci, no učinak probira na sniženje mortaliteta nije dokazan. Vrlo složeni tehnički problemi vezani za uzimanje uzoraka urina uz zahtjevnu laboratorijsku proceduru, te sam očekivani ishod probira nije doveo do uvrštavanja ovog probira u redoviti program (4,5).

Kongenitalna toksoplazmoza

Učestalost kongenitalne toksoplazmoze varira od 1 : 10 000 pa čak do 1 : 1000, a glavna pretpostavka probira je otkriti asimptomatsku novorođenčad. Klinički simptomi mogu varirati od vrlo blagih koji se očituju prematuritetom, intrauterinim zastojeom rasta, ožiljcima na mrežnici, produženom novorođenačkom žuticom, trombocitopenijom, likvoroskom pleocitozom, do onih s klasičnim trijasom – korioretinitisom, hidrocefalusom i kalcifikatima u središnjem živčanom sustavu. Liječenjem se mogu spriječiti kasne posljedice, od kojih su najčešće korioretinitis sa sljepoćom, teške neurološke sekvele i oštećenje sluha. Rana primjena antiparazitnih lijekova sulfadiazina, pirimetamina i folne kiseline može spriječiti širenje infekcije i smanjiti kliničke posljedice. Marker za toksoplazmozu su specifična IgM antitijela, koja se dokazuju klasičnom metodom iz filter papira. Senzitivnost metode je oko 75 %. Veću brigu treba posvetiti edukaciji trudnih žena i žena u generativnoj dobi o režimu prehrane, izbjegavanju nedovoljno kuhanog i termički obrađenog mesa i povrća, kao i higijenskim navikama i izlaganju prljavštini kućnih životinja, osobito mačaka. Serološko testiranje trudnica bez drugih pouzdanih dokaza infekcije Toxoplasmom gondii nije dovoljno da bi se započela terapija toksičnim lijekovima, stoga se edukacija trudnica smatra i nadalje glavnim oblikom prevencije infekcije (1,9). Test je skup i za sada se rutinski provodi samo u Danskoj.

HIV

Visok postotak oboljele djece od AIDS čije su majke HIV pozitivne nalaže vrlo rano prepoznavanje inficirane novorođenčadi kako bi se što ranije moglo započeti s antivirusnim liječenjem. Marker za HIV je specifično IgG antitijelo iz novorođenčtove krvi. HIV zadovoljava sve kriterije za uvrštavanje u novorođenački probir; skrining test na HIV je jednostavan s niskim postotkom lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata, potvrđan je, ishod i prognoza bolesti ovisne su o rano postavljenoj dijagnozi, a pravodobno započeto liječenje smanjuje troškove kasnijih komplikacija. Unatoč tomu, test na HIV nije ušao u razvijenim zemljama u rutinske obvezatne probire (10,11). (15,16,17,18).

Povijest skrininga vezana je uz fenilketonuriju. Nakon Føllingova otkrića bolesti te otkrića Bickela o mogućnosti liječenja ograničenjem unosa fenilalanina, Guthrie je 1962. godine otkrio i prikladan test za masovni novorođenački skrining koji se od tada primjenjuje gotovo u čitavom svijetu.

Sedamdesetih godina postupno se uvađa i skrining na konatalnu hipotireozu primjenjujući već stečena iskustva s fenilketonurijom.

Novorođenački skrining na ove dvije bolesti općenito je prihvaćen i primjenjuje se u većini razvijenijih zemalja svijeta. Postupno se u razvijenim zemljama uvodi i skrining na druge nasljedne metaboličke bolesti pri čemu se često odstupa od ranije navedenih postulata o opravdanosti skrininga (Tablica 1)

Tablica 1. Povijest skrininga – (redosljed uvođenja pojedinih pretraga na primjeru SR Njemačke)

1953.	Prvo uspješno liječenje fenilketonurije (Bickel)
1961.	Test ferikloridom
1962.	Guthrie test
1970.	Galaktozemija, leucinoza, homocistinurija
1978.	Konatalna hipotireoza
1987.	Deficit biotinidaze
1997.	Kongenitalna adrenalna hiperplazija
1998.	Tandemska spektrometrija masa (istovremeno se može otkriti više od 20 bolesti)

Princip organizacije skrininga najčešće je slijedeći: u prvih nekoliko dana života u rodilištu se novorođenčetu vadi krv iz pete na standardizirani filtrirni papir (s točno određenim brojem i veličinom pora na jedinicu površine) i poštom šalje u središnji laboratorij za skrining. Broj uzoraka koje bi jedan takav laboratorij godišnje trebao obraditi je barem 40 000 do 60 000. U slučaju pozitivnog rezultata na neku bolest obavijest se šalje rodilištu koje zatim obavještava roditelje da se odmah s djetetom jave u nadležnu supspecijalističku ustanovu. Nakon potvrde dijagnoze (obično drugim, dodatnim testovima) uvodi se prikladna terapija, a dijete se redovito dalje prati.

Fenilketonurija

Fenilketonurija je autosomno recesivni poremećaj hidrosilacije (neodstatak enzima fenilalanin-hidroksilaze PAH) fenilalanina u tirozin koji neliječen dovodi do nagomilavanja fenilalanina i njegovih metabolita u tjelesnim tekućinama s posljedičnom teškom mentalnom retardacijom, epilepsijom i drugim neurološkim poremećajima. Oko 95% bolesnika ima kvocijent inteligencije manji od 50. Bolesnici su nerijetko hiperaktivni i često imaju svijetlu kožu, kosu i oči te ekcematozne promjene na koži (slika 1).

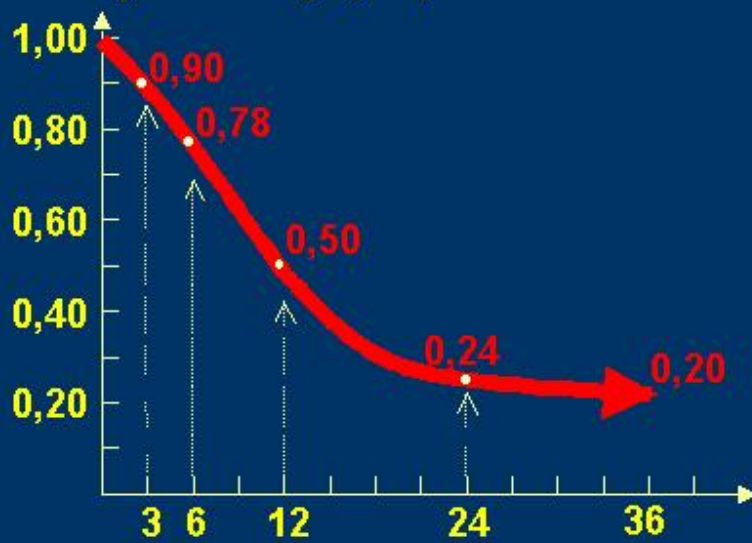


Slika 1. Teško retardirana braća s fenilketonurijom

Mogućnost kliničke dijagnoze prije navršenih 6 mjeseci kada psihomotorna retardacija postupno postaje vidljiva je vrlo mala. Uz pravovremenu dijagnozu (u pravilu u okviru programa skrininga) i pravilno liječenje prognoza je odlična, tj. djeca se normalno somatski i psihomotorno razvijaju (slika 2).

Psihomotoričko propadanje neliječena djeteta

kvocijent razvoja (QR)

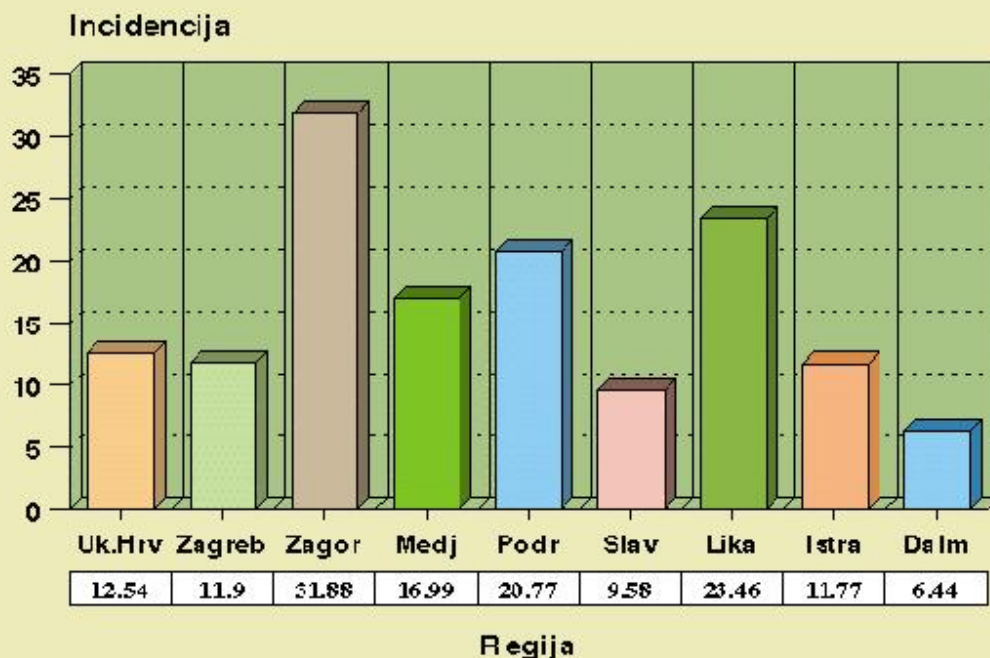


PKU-

Slika 2. Psihomotorno propadanje djece s neliječenom fenilketonurijom

Liječenje se osniva na trajnoj strogoj dijeti s ograničenim unosom fenilalanina. Maligne varijante zahtijevaju dodatnu terapiju tetrahidrobiopterinom, L-dopom, 5-hidroksitriptofanom i folnom kiselinom. Incidencija bolesti znatno varira. Prosječna je je oko 1 : 11 000, a seže od oko 1:3500 do 1 :5000 u Turskoj i Irskoj, do oko 1:60 000 u Japanu i Kini. U Hrvatskoj je incidencija svih hiperfenilalaninemija oko 1: 8433. Najviša je u Hrv. Zagorju, a najniža u Dalmaciji (slika 3)

Incidencija PKU u R. Hrvatskoj na 100 000 novorođenih od 1978-1992. god



Slika 3. Regionalna incidencija fenilketonurije u Hrvatskoj

Gen koji kodira enzim fenilalanin hidroksilazu (PAH) nalazi se na dugom kraku 12. kromosoma: 12q22 - q24. Do danas je poznato preko 500 mutacija PAH gena. Većina bolesnika su dvostruki heterozigoti (genetski složenci). Postoji dosta dobra korelacija između fenotipa i genotipa. U bolesnika s neklasičnim oblicima bolesti nalaze se niže koncentracije fenilalanina. Postoje i tzv. maligne hiperfenilalaninemije zbog poremećaja u sintezi kofaktora za PAH - tetrahidbiopterina.

U zahvaćenim obiteljima moguća je prenatalna dijagnoza analizom DNA.

Djeca majki s fenilketonurijom mogu imati mikrocefaliju, mentalnu retardaciju i srčane greške ako se majke ne liječe tijekom trudnoće.

Testovi za skrining na fenilketonuriju

U upotrebi su test inhibicije bakterijskog rasta po Guthrieu, fluorometrijsko i enzimatsko-kolorimetrijsko (Quantase) određivanje koncentracije fenilalanina. U novije vrijeme koristi se i tandemska spektrometrija masa. Granična normalna vrijednost jest 4 (Guthrie test) odnosno 2 mg/dL (fluorometrijski i enzimatsko-kolorimetrijski).

Pri uzimanju uzorka djeteta treba biti starije od 48 sata (ako se primjenjuje Guthrie test bolje 72 sata), a po mogućnosti mlađe od 7 dana. Bitno je da djeteta prethodno jede barem 48 sati.

Pouzdanost testa (senzitivnost i specifičnost) je odlična. Broj lažno negativnih rezultata ovisi o dobi djeteta i normalnoj graničnoj vrijednosti. Nakon 48h uz graničnu vrijednost 4 mg/dL je oko 0.15%.

Broj lažno pozitivnih uz graničnu vrijednost 4mg/dL je 1: 3300, a uz graničnu vrijednost od 2 mg/dL oko 1:1000.

Konatalna hipotireoza

Skrining na konatalnu hipotireozu zadnja 2 desetljeća organiziran je u svim razvijenim zemljama pa i u većini zemalja u razvoju. Incidencija varira. U bijele rase u Europi od 1 :3000 do 1 : 7300, u SAD od 1: 3600 do 1:5000, u Japanu oko 1:5700. Bolest je znatno manje učestala u crnaca (incidencija oko 1:20 000), a jako česta kod američkih indijanaca (1:700). U nas je incidencija 1:4248.

Etiologija i patogeneza

Bolest nastaje zbog nedovoljnog stvaranja tiroidnih hormona. Uzroci su brojni i većinom nenasljedni. Poremećaji embriogeneze (ektopija 50-55%, aplazija ili hipoplazija 30-35%) odgovorni za nastanak hipotireoze u oko 85% slučajeva. Nasljedni poremećaji metabolizma tiroidnih hormona čine oko 10-15% slučajeva. Nasljedni poremećaji ili poremećaji embriogeneze na razini hipotalamusa ili hipofize (sekundarna ili tercijarna hipotireoza) uzrokuju konatalnu hipotireozu u manje od 4% slučajeva. U nekim područjima svijeta uzrok konatalne hipotireoze je i endemski kretinizam.

Fetalna hipotalamičko-hipofizarno-tiroidna osovina počinje funkcionirati polovinom gestacije i zrela je u donošenog novorođenčeta. Ako nastane fetalna hipotireoza neželjene posljedice mogu se dokazati na središnjem živčanom sustavu i kosturu. Ipak većina takve djece po porodu izgleda sasvim normalno. Hipotiroidni fetus djelomično je zaštićen transplacentarnim prijelazom majčinog hormona. Koncentracija tiroksina u krvi pupkovine novorođenčeta s konatalnom hipotireozom obično odgovara približno jednoj trećini koncentracije u majčinoj krvi.

Klinička slika

Bolesnici koji se ne otkriju na vrijeme i ne počnu odmah liječiti mentalno su retardirani, zaostaju u rastu, imaju različite neurološke poremećaje i klasične hipotiroidne simptome usporenog metabolizma. Klinički se simptomi (osim novorođenačke žutice) najčešće ne javljaju prvih nekoliko mjeseci. Djeca s ranim tipičnim hipotiroidnim stigmama (žutica, opstipacija, grube crte lica, niski i obilni rast kose, grub plač, smanjena aktivnost, pupčana kila, miksedem, suha koža, bradikardija, šira velika fontanela, otvorena sagitalna sutura, otvorena mala fontanela) imaju kasnije veću učestalost razvojnih poremećaja. Oko 10% djece s konatalnom hipotireozom ima i druge kongenitalne anomalije.

Prognoza bolesti

Prije uvođenja skrininga oko 70% bolesnika imalo je kvocijent inteligencije (razvoja) manji od 80, 40% manji od 70, a oko 20% manji od 55. Još se opažalo smanjeni rast, gušavost, usporen metabolizam, konstipaciju, slabu perifernu cirkulaciju, bradikardiju i miksedem. Učestale su bile razne neurološke abnormalnosti, a opisivan je i smrtni ishod. Pri porodu je više od 95% djece bilo bez simptoma.

Nakon uvođenja skrininga kojim je omogućeno pravovremeno liječenje bolesnici imaju normalan kvocijent inteligencije iako su neke studije pokazale da može statistički biti nešto niži nego kod referentne populacije. Rast je uredan, a mortalitet se ne očekuje. Dio djece ima kognitivne i neuromuskularne (najčešće blaže) poremećaje. Neka su istraživanja pokazala da postoji jedino korelacija između ishoda bolesti i adekvatnosti terapije. Druga su pak pokazala češće nepovoljan ishod kod djece s vrlo niskim koncentracijama tiroidnih hormona u početku, kod djece s atireozom (agenezom štitnjače), te kod djece koja već pri porodu imaju izražene kliničke simptome hipotireoze

Liječenje

Terapiju valja započeti što ranije (u prvim tjednima života). Daje se L-tiroksin u početnoj dozi od 10-15 ug/kg. Potrebno je redovito praćenje somatskog i psihomotornog razvoja kao i redovito mjerenje koncentracije hormona štitnjače u krvi.

Testovi za skrining na hipotireozu

U Europi i u Japanu se za skrining na konatalnu hipotireozu uglavnom određuje koncentracija tireotropina (TSH) u suhoj kapi krvi na filter papiru bilo RIA (radioimmunoassay) metodom ili metodom imunofluorescencije (DELFLIA). Bolest se potvrđuje mjerenjem koncentracije hormona iz venske krvi. U Americi se za skrining koristi mjerenje koncentracije tiroksina (T4) u suhoj kapi krvi, a većina laboratorija mjeri i koncentraciju TSH u 10% uzoraka s najnižom koncentracijom T4. Neki laboratoriji za skrining koriste obje pretrage. Prednost je određivanja T4 otkrivanje i sekundarne i tercijarne hipotireoze te djece s niskim koncentracijama globulina koji veže tiroksin (TBG) kao i otkrivanje hipertireoze. Prednost određivanja TSH je otkrivanje djece s kompenziranom hipotireozom (normalni T4 -visok TSH).

Granična normalna vrijednosti (engleski cut-off value) za T4 je obično 85 nmol, a za TSH RIA metodom 30 uU/mL i DELFLIA metodom 15 uU/mL. Vrijeme uzimanja pretraga za skrining također je važno. Za određivanje T4 djeteta bi trebalo biti starije od 12 sati, a za određivanje TSH starije od 48 sati jer su koncentracije hormona u ranoj novorođenačkoj dobi fiziološki više nego kasnije.

Kod nedonoščadi je koncentracija TSH u prvim danima i tjednima života niska pa se preporuča retestiranje između 3. i 4. tjedna života. Kod dishormonogeneze TSH je također prvih nekoliko dana nizak pa neki preporučaju smanjivanje

granične normalne vrijednosti na 10 uU/ml.

Pravih, biološki lažno negativnih rezultata skrininga je oko 10 % bez obzira na metodu.

Kombinacija različitih metoda smanjuje ovaj postotak. Lažno pozitivnih rezultata kod određivanja T4 je oko 0.3%, a kod određivanja TSH ovisno o graničnoj normalnoj koncentraciji pojedinog laboratorija od 0.04% do 2%. Niska granična vrijednost TSH povećava broj ponovno traženih uzoraka krvi (engl. recall rate), ali znatno povećava mogućnost otkrivanja bolesnika.

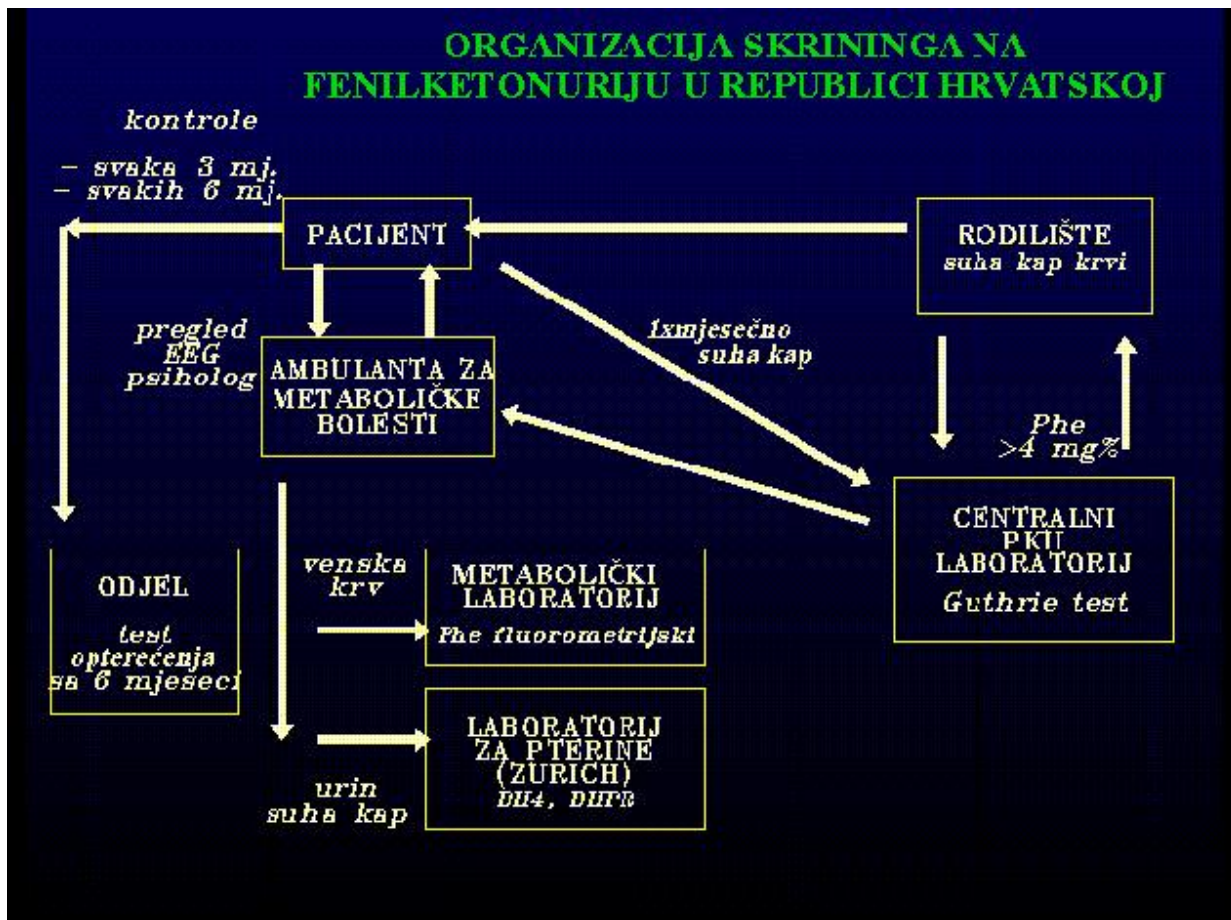
Skrining na fenilketonuriju u Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj je na inicijativu Klinike za dječje bolesti KBC-a na Rebru u Zagrebu organiziran program skrininga novorođenčadi na fenilketonuriju još godine 1978. a program za konatalnu hipotireozu godine 1985. Od 1986. skrining na fenilketonuriju i hipotireozu uključen je u obvezne minimalne mjere zdravstvene zaštite novorođenčadi.

Program skrininga novorođenčadi provodjen je u Republici Hrvatskoj unatoč ratu i njegovim posljedicama u maksimalno mogućem opsegu. To najbolje pokazuju idući podaci prema kojima je unatoč ratu obuhvat novorođenčadi programom kakav je bio u 1990. čak i nešto poboljššan, a zadnjih godina iznosi blizu 100 % i može se usporediti s onim u najrazvijenijim zemljama (tablica 2.)

Za skrining se koristi Guthriejev test. Od 1978. do kraja 2004. pretraženo je ukupno 1 172 185 uzoraka krvi i otkriveno je 139 djece s fenilketonurijom. Incidencija je 1 : 8447 (tablice 2,3,4).

Nakon otkrića bolesti djeca se odmah pozivaju u Ambulantu za metaboličke bolesti Klinike za pedijatriju. Bolest se potvrđuje drugom, fluorometrijskom metodom određivanja fenilalanina, a uzimaju se i urin i krv za provjeru postojanja eventualnog nedostatka kofaktora za PAH- tetrahidrobiopterina (slika 4).

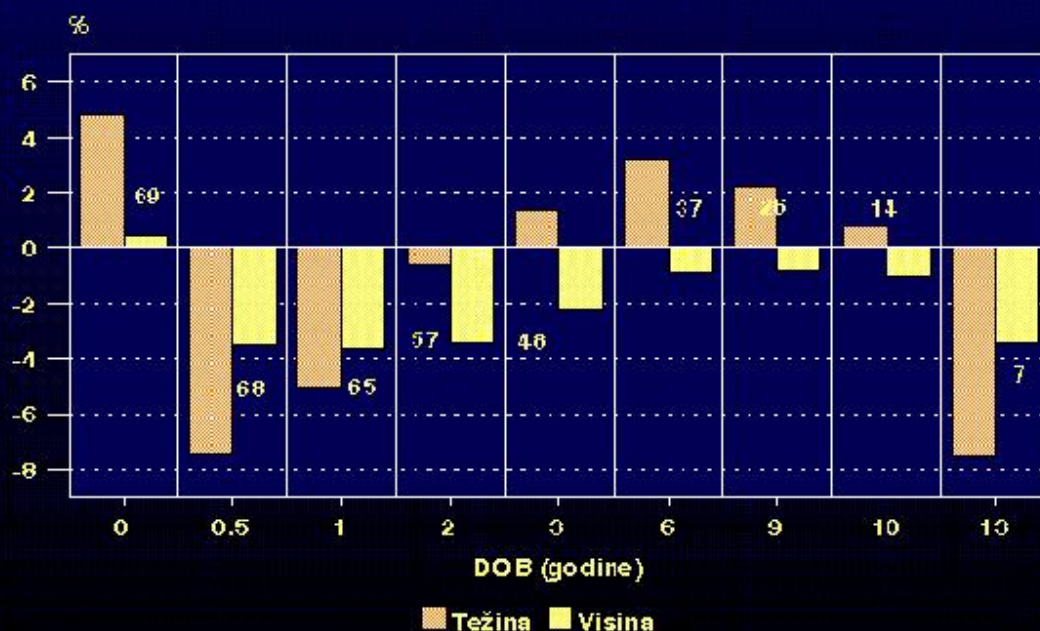


Slika 4. Organizacija skrininga na fenilketonuriju u Hrvatskoj.

Odmah se uvodi posebna dijetna terapija sa strogo ograničenim unosom fenilalanina. Kvaliteta kontrole bolesti, odnosno provođenja dijetne terapije, prati se redovitim (najmanje 1 x mjesečno) određivanjem koncentracije fenilalanina iz krvi na filter papiru koji roditelji šalju poštom. Djeca se redovito prate ambulantno, najmanje 4 puta u prvoj godini života, a nakon toga 2 puta godišnje. Procjenjuje se somatski i psihomotorni razvoj (mjerenje, pregled psihologa), a jednom godišnje se učini i elektroencefalogram. Pri ambulantnim pregledima određuje se koncentracija fenilalanina i drugih aminokiselina fluorometrijski i na aminoanalizatoru.

U našoj populaciji do druge godine života postoji mali zaostatak u somatskom razvoju (težina, visina), a od druge godine nema razlike prema referentnoj populaciji(slika 5). Psihomotorni razvoj je uredan (slika 6) Prosječni kvocijent razvoja je oko 0.93 (19).

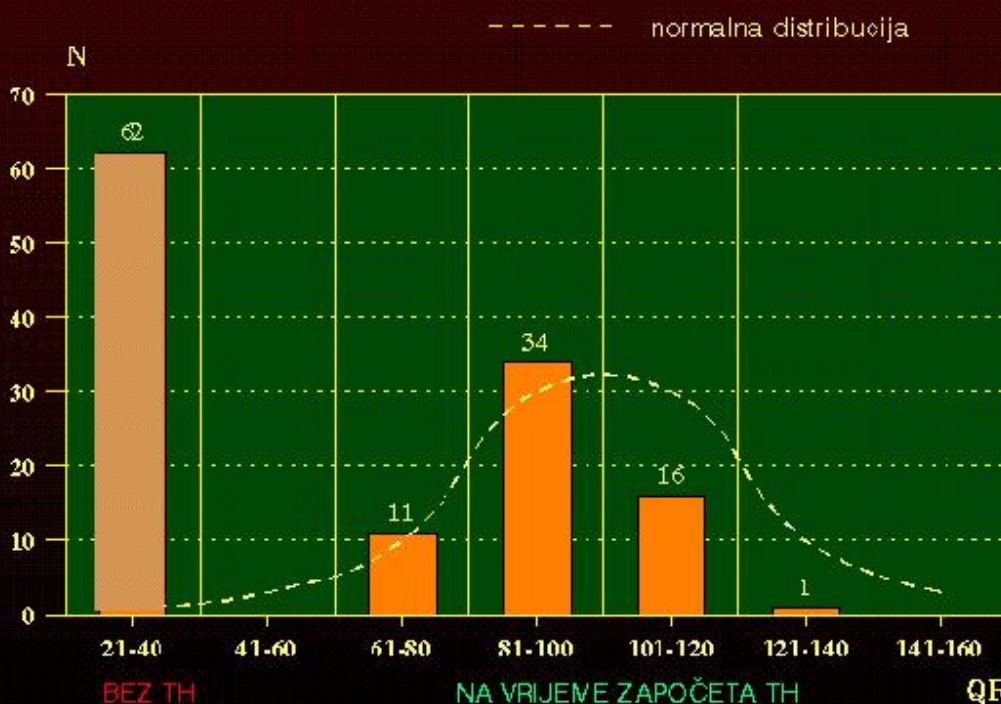
ODSTUPANJE (%) TJELESNE TEŽINE I VISINE OD 50. CENTILA ZA DOB (HPA 1)*



* Nad kućicama je broj izmjerene djece

Slika 5. Somatski razvoj djece s klasičnom fenilketonurijom

KVOCIJENT RAZVOJA (QR) DJECE S KLASIČNOM PKU (N=62) X = 93.2



Slika 6. Psihomotorni razvoj djece s klasičnom fenilketonurijom

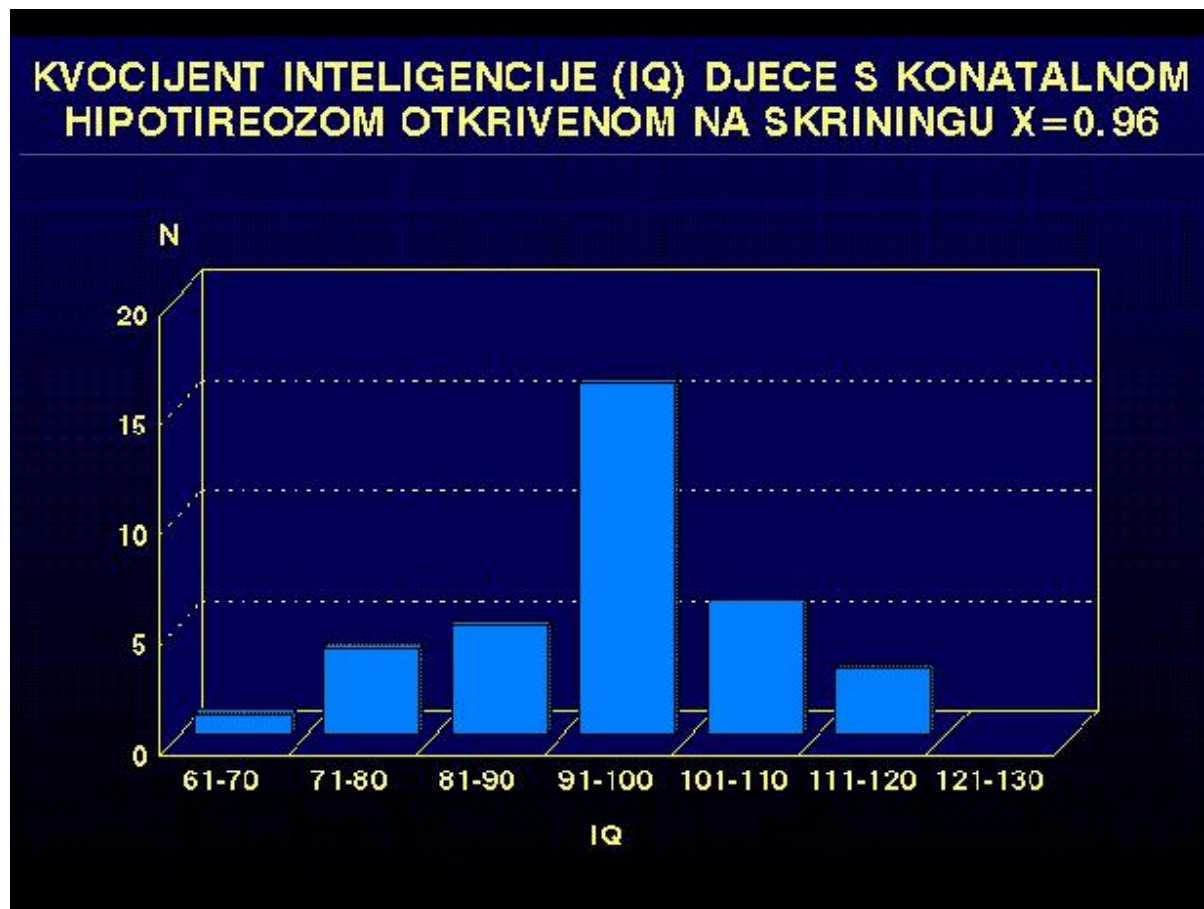
Skrining na konatalnu hipotireozu u Hrvatskoj

Skrining na konatalnu hipotireozu uveden je u nas 1985. godine mjerenjem TSH RIA metodom u Zavodu za nuklearnu medicinu KBC, Zagreb. Od 1990. određuje se TSH imunofluorescencijom (Delfia) u Laboratoriju za skrining

novorođenčadi pri Klinici za pedijatriju. Do sada je pregledano 692 355 uzoraka krvi i otkriveno je 163 bolesnika s konatalnom hipotireozom. Incidencija je 1 : 4248 (tablice 2,3,4)

Nakon otkrića bolesti djeca se odmah pozivaju u Ambulantu za metaboličke bolesti, određuju se ponovno TSH imunofluorometrijski i RIA metodom kao i T3, T4, FT4, i tireoglobulin. I prije potvrde bolest uvodi se supstitucijska hormonska terapija L-tiroksinom. T3,T4 i TSH provjeravaju se najmanje 4 puta godišnje. Ambulantno se prati rast i razvoj. U novorođenačkoj dobi, a poslije po potrebi radi se ultrazvučni pregled štitnjače i EEG. U početku jednom godišnje, a poslije po potrebi, dijete ispituje psiholog. U dobi od 3 godine ispituju se vid i sluh.

Otkrivena se djeca uz supstitucijsku hormonsku terapiju uredno somatski i psihomotorno razvijaju (slika 7) (20).



Slika 7. Psihomotorni razvoj rano otkrivene i liječene djece s konatalnom hipotireozom

Godina	Broj testova FKU	Broj živorođenih	Obuhvat % FKU	Broj testova HT	Obuhvat % HT
1978.	18664	68704	27.20		
1979.	32693	69229	47.22		
1980.	42188	68220	61.8		
1981.	39494	67455	58.55		
1982.	42326	66737	63.42		
1983.	46535	65598	70.94		
1984.	46357	64909	71.42		
1985.	50422	62665	80.46	13231	21.1
1986.	50520	60226	83.88	22090	36.7
1987.	49006	57328	85.50	20231	35.3
1988.	48572	56964	85.30	19500	34.2
1989.	47552	54170	87.78	18200	33.6
1990.	47141	53669	87.51	17862	33.2
1991.	45551	50813	89.60	25347	49.9
1992.	39655	44679	88.75	38994	87.3
1993.	45801	46106	99.34	37192	80.7
1994.	43617	45426	96.01	43617	96.0
1995.	45044	45800	98.3	45044	98.3
1996.	47033	47792	99.60	47033	99.6
1997.	47645	47834	99.6	47645	99.6
1998.	46076	46563	98.9	46076	98.9
1999.	45412	45818	99.1	45412	99.1
2000.	43199	43758	98.7	43199	98.7
2001.	40913	40993	99.8	40913	99.8
2002.	40619*	40094	~100	40619	~100
2003.	39877*	39668	~100	39877	~100
2004.	40273	39800**	~100	40273	~100

* Kod nekoliko djece koja su prerano otpuštena iz rođilišta skrining je učinjen 2 puta.
** procjena

Tablica 2. Kretanje broja živorođene djece, broja učinjenih testova i postotka obuhvata djece programom skrininga na fenilketonuriju (PKU) i konatalnu hipotireozu (HT) u Hrvatskoj od početka programa do kraja 2004.

Broj rodilišta u Hrvatskoj koja sudjeluju u programu	36
Broj rodilišta koja ne sudjeluju	0
Broj pretraž enih uzoraka krvi godine 2004.	40913
Broj otkrivene djece s fenilketonurijom u 2004.	3
Broj otkrivene djece s konatalnom hipotireozom	7
Broj živorođene djece godine 2004 (procjena)	39800
Obuhvat (%) novorođenčadi programom (procjena)	~ 100 %

Tablica 3. Obuhvaćenost novorođenčadi Republike Hrvatske programom traženja fenilketonurije i konat. hipotireoze u godini 2004.

Zbog posljedica ratnog stanja u programu skrininga od 1991. do 1997. nisu sudjelovala rodilišta u Vukovaru, Kutini, Pakracu, Novoj Gradiški, Glini i Kninu.

Zatvoreno od travnja 1993., rodilište u Šibeniku opet sudjeluje od veljače 1994., a rodilište u Novoj Gradiški također zatvoreno ratnih godina ponovno sudjeluje od svibnja 1994.

Od ožujka 1994. u programu skrininga sudjeluje i rodilište u Metkoviću. Rodilište u Kninu uključeno je ponovo početkom 1996. Od 1996. u programu sudjeluje rodilište u Malom Lošinj u a od rujna 2001. uključeno je rodilište u Imotskom. Od veljače 2002. uključeno je i malo rodilište u Makarskoj.

Ukupan broj uzoraka krvi i pretraž ena na fenilketonuriju do 31.XII.2004.	1 172 185
Broj otkrivene djece s fenilketonurijom kojoj je bilo potrebno liječenje	139
Incidencija fenilketonurije	1 : 8433
Ukupan broj uzoraka krvi i pretraž ena na konatalnu hipotireozu do 31.XII.2004.	692 355
Broj otkrivene djece od početka programa	163
Incidencija konatalne hipotireoze	1 : 4248

Tablica 4. Kumulativni rezultati traženja fenilketonurije i konatalne hipotireoze u Republici Hrvatskoj od početka programa do 31.XII. 2004.

ZAKLJUČAK

Zaključno se može reći da je od početka programa skrininga novorođenčadi u Hrvatskoj otkriveno i uspješno liječeno 139 djece s fenilketonurijom i 163 djece s konatalnom hipotireozom. To znači da je ovom preventivnom aktivnošću u tom razdoblju u Hrvatskoj spriječena pojava umne i tjelesne zaostalosti u 302 djece.

Uvođenje neonatalnog skrininga u svjetskim razmjerima predstavlja značajan, povijesni napredak u preventivnoj medicini. Spriječena je somatska i psihomotorna retradacija, smrt ili je izbjegnuta teška invalidnost kod stotine tisuća djece. Dobivena su i značajna saznanja o etiologiji i patogenezi mnogih bolesti kao i poticaji za daljnje usavršavanje brojnih različitih medicinskih specijalnosti - biokemije, enzimologije, molekularne genetike itd. Razvijene su i nove tehnologije u prehrambenoj industriji.

Premda su neke bolesti za koje je uveden novorođenački skrining neizlječive ili izuzetno rijetke a neke laboratorijske metode preskupe - napredak je očigledan iz dana u dan, a novorođenačkom skriningu čini se predstoji još svijetlija budućnost.

Literatura

1. American Academy of Pediatrics, Comitee on Genetics. Newborn screening Fact Sheets. Pediatrics.1996; 98: 473-501.
2. Scriver CR, Beaudet A1, Sly WS, Valle, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill;2001.
- 3.Carreiro LE. Newborn screening: an overview. Clin Lab Sci. 2002; 15 (4) : 229-38.
4. Brodeur GM, Look AT, Shimada H et al. Biological aspects of neuroblastoma identified by mass screening in Quebec. Med Pediatr Oncol 2001; 36: 157-9.
5. Parker L. Newborn screening for neuroblastoma. Curr Opin Pediatr 1997;9: 70-3.
6. Kok MR, van Zanten GA, Brocaar MP, Wallenburg HC. Click-evoked oto-acoustic emissions in 1036 ears of healthy newborns. Audiology 1993; 32 (4) : 213-24.
7. Mehl AL, Thomson V. Newborn hearing screening : the great omission. Pediatrics 1998; 101: E4.
8. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn Hearing Loss: Detection and Intervention. Pediatrics 1999; 103: 527-30.

9. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 1858-63.
10. Getchell JP, Hausler WJ, Ramirez MT, Susanin JM. HIV screening of newborns. *Biochem Med Metab Biol* 1993; 49: 143-8.
11. Zaric GZ, Bayoumi AM, Brandeau ML, Owens DK. The cost effectiveness of voluntary prenatal and routine newborn HIV screening in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 403-16.
12. A Joint Statement of American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Screening Examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1997; 100: 273.
13. Clemett R, Darlow B. Results of screening low birth weight infants for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10: 155-63.
14. Quinn GE. Retinopathy of Prematurity. In : Taeusch HW, Ballard RA. Ed. *Avery's Diseases of the Newborn*. 7 th ed. Philadelphia, WB Saunders. 1998: 1329-41.
15. Bralić I, Vrdoljak J, Kovačić L. Ultrasound screening of the neonatal hip: cost benefit analysis. *Croat Med J* 2001; 42: 171-4.
16. Eastwood DM. Neonatal hip screening. *Lancet* 2003; 15: 361 (9357): 595-7.
17. Tschauner C, Klapsch W, Graf R. Sonographic neonatal screening of the hip joint-luxury or necessity? *Monatsschr Kinderheilkd* 1990; 138: 429-33.
18. Patel H. Preventive health care, 2001 update : screening and management of developmental dysplasia of the hip in newborns. *CMAJ* 2001; 164: 1669-77.
19. Sarnavka V, Mardešić D, Gjurić G, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Croatia - organisation and first results. *Acta Med Jug* 1990; 40: 3-14.
20. Sarnavka V. Evaluacija programa sistematskog traženja i dugoročnog liječenja fenilketonurije u novorođenačkoj populaciji Republike Hrvatske. Zagreb, Republika Hrvatska: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1993. 104 str. Magistarski rad.
21. Third Meeting of the International Society for Neonatal screening, 1996, Boston, October 21-24 1996, Book of Abstracts.

Kontakt adresa:

dr. Vladimir Sarnavka, mr sci, specijalist pedijatar, voditelj Laboratorija republičkog programa skrininga novorođenčadi, Zavod za genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, KBC Rebro, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb.

Telefon : 23 88 318 E-mail: vladimir.sarnavka@zg.htnet.hr