

Genetikai és anyagcsere szűrővizsgálatok



Dr. Fekete György
Semmelweis Egyetem
II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Mi a szűrés?

- ☐ Screening
 - ☐ Kinyomoz, felkutat
 - ☐ Kiválaszt
 - ☐ Kiemel a tömegből
 - ☐ Bizonyos jel alapján különbséget tesz
-
- ☐ **A még tünetmentes betegség keresése (fenotípus prevenció)**



Szűrőprogramok

- ❑ Hagyományos újszülöttkori szűrés
- ❑ Kiterjesztett újszülöttkori szűrés, tandem tömeg spektrometria (MS/MS): kb. 50 anyagcsere zavar szűrése, Magyarországon: 26
- ❑ Magzati genetikai szűrés
- ❑ Felnőttkori betegségek szűrése (mamma cc., colon cc., stb.)

Mielőtt kivizsgálásra vállalkoznál, dönts el:
mit teszel,

- ☐ ha 1/ pozitív, illetve
- ☐ ha 2/ negatív lesz az eredmény.



Ha mindkét változatra ugyanúgy reagálnál,
ne vállalkozz kivizsgálásra!

(Murphy)

Ritka betegségek

- 80% genetikai eredetű

Újszülöttkori szűrés feltételei

- ☐ Kezelés nélkül tartós károsodás
 - ☐ Viszonylag gyakori kórkép
 - ☐ Nincsenek jellemző újszülöttkori tünetek
 - ☐ Megalapozott szűrő módszer
 - ☐ Egyetértés abban, kiket kell kezelni
 - ☐ A korai kezelés valóban megelőzi a súlyos tüneteket
 - ☐ A kezelés rendelkezésre áll mindenkinek
-

Súlyos betegséget előzünk meg

- ☐ Értelmi fogyatékoság
 - ☐ Neurológiai tünetek
 - ☐ Érzékszervi károsodások

 - ☐ Életminőség javul
-

Robert Guthrie (1916- 1995)

Szűrés: 1961



Anyagcsere szűrések hazánkban



□ Szabó Lajos dr. Szegeden 1968: PKU

□ PKU 1975

□ Galactosaemia 1976

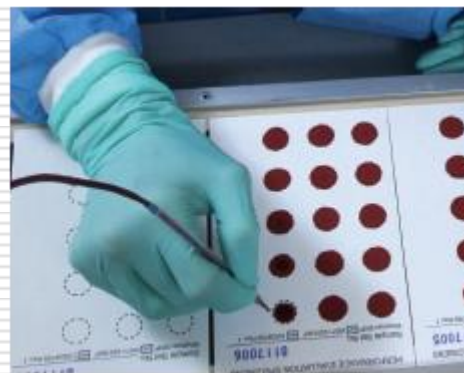
□ Hypothyreosis 1982

□ Biotinidase hiány 1989

□ Tandem spektrometria 2007

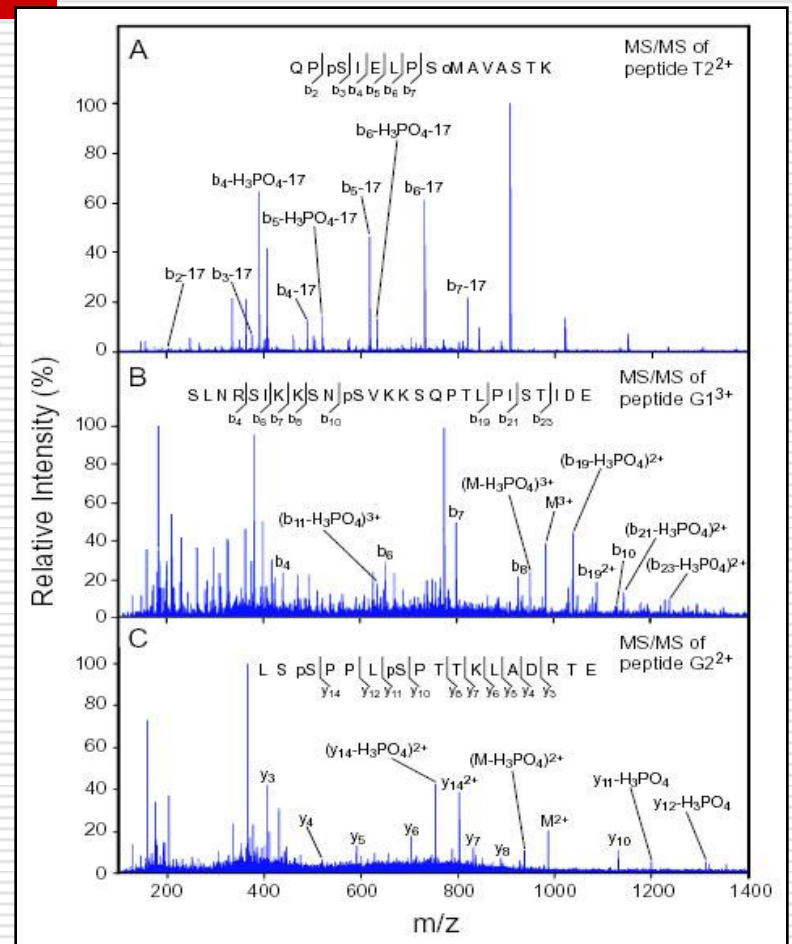
Hagyományos anyagcsere szűrések

- ❑ Phenylketonuria (PKU, klasszikus forma, phenylalanin hydroxylase (PAH) hiány), 1:10000, PAH gén mutációi, 12q22
- ❑ Galactosaemia, 1:35000-60000, GALT gén mutációi, 9p13
- ❑ Biotinidase hiányos állapot, 1:24000, BTD gén mutációi, 3p25
- ❑ Veleszületett hypothyreosis, 1:3000



Tandem tömegspektrometria

A különböző metabolitok ionokká alakítása után töltés/tömeg arányuk alapján szétválasztja a molekulákat



Külföldi példák

□ Németország: 14 , Ausztria: 29, Svájc: 6

Új hazai program

- ❑ Két központ: SE I. Gyermekklinika, Szegedi Gyermekklinika
 - ❑ Aminosav acs. zavarok: PKU, jávorfaszörp betegség, tirozinémia I, II. típus, citrullinémia I. típus, arginoszukcinát aciduria, homocisztinuria
 - ❑ Zsírsav oxidációs zavarok (6 betegség)
 - ❑ Organikus savak metabolizmusának zavarai (9 betegség)
-

Nem minden betegség szűrhető az első 5 napon

- ☐ Argininaemia
 - ☐ II. típusú tyrosinaemia
 - ☐ Malonsav aciduria
 - ☐ Hyperornitinaemia –
hyperammoniaemia-
homocitrullinaemia syndroma
 - ☐ Csecsemő/ gyermekkorban is
szükséges lehet a vizsgálat
-

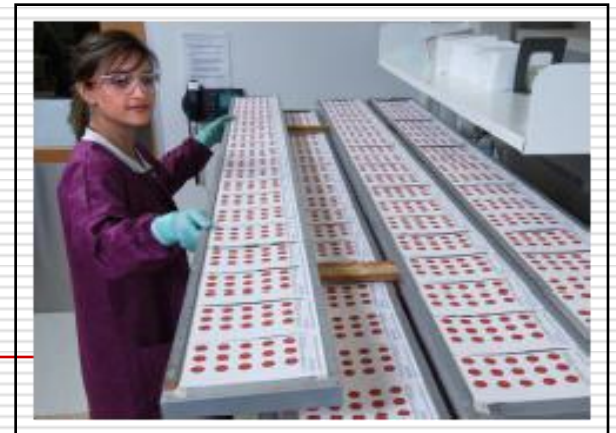
Különös helyzetek / ismételt szűrés szükséges

- ☐ Vértranszfúzió
- ☐ Parenteralis táplálás
- ☐ 32. gestációs hétnél korábbi szülés
- ☐ Az újszülött éhez

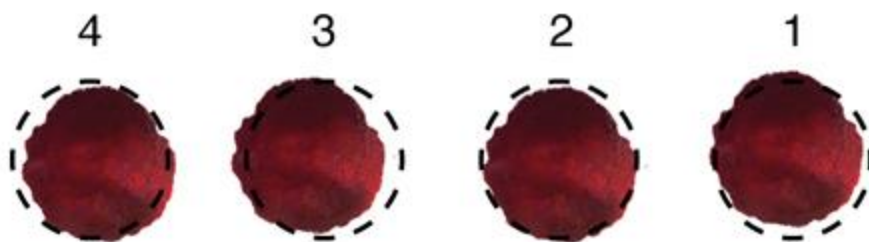


Vérvétel körülményei

- ❑ Szülészeti osztályon a 48. és 72. életóra között (max. szenzitivitás és specificitás: 2 – 6 nap)
- ❑ Ha a gyermek nem kapott legalább 60 ml. anyatejet, vagy a vérvétel a 48. óra előtt történt, ismétlés kell 5-7 napos kor között
- ❑ Szülő írásos nyilatkozata
- ❑ Otthon született gyermek: házi gyermekorvosok és védőnők kiemelkedő szerepe!



U996114U/



www.stopthedestructionnow.com



Az egészségügyi könyvbe kell beírni

- ☐ a vérvétel tényét és időpontját
 - ☐ a gyermek pontos életkorát
-

Kóros eredmények aránya

- 9 / 1000
 - 2005 - 2009: Németországban 4.098.811 szűrés, 3024 pozitív eredmény
 - Magyarországon: Szegeden 4 év alatt (2007- 2011): 79
-

Sikeres kezelés

- ❑ MCAD - hiány (Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-hiány),
 - ❑ Glutársav aciduria I. típusa
 - ❑ Korai dg. nélkül acs.- krízisek, súlyos neurológiai károsodások, korai halál. Th.: speciális étrend, intenzív ellátás
-

Sikeres kezelés

- ☐ Izovaleriánsav aciduria
 - ☐ Argininoszukcinát aciduria
-

Hátrányok : mi a tényleges klinikai haszon?

- ❑ Ál pozitív és ál negatív eredmények
 - ❑ Igen ritka betegségek, amelyeket alig ismer valaki
 - ❑ Enyhe formák is kiderülnek: I. típusú citrullinaemia. Szűrés nélkül: korai hyperammoniaemia a tünet. Hosszú évekig tünetmentesek az enyhe formák, magas citrullin szinttel is, th. nem kell..
-

Hátrányok

- ❑ Olyan kórképekre is szűrnek, amelyeket nem kell kezelni: SCAD (short- chain acyl-CoA dehydrogenase hiány. Ausztráliában kihagyták a programból. Ai
-

Anyagcsere központok szükségese

- ☐ Szűrés
- ☐ Diagnosztika: DNS módszerek is
- ☐ Kezelés
- ☐ Folyamatos gondozás, követés
- ☐ Életminőség javítása: több orvosi /egyéb szakterület bevonása
- ☐ Átsegítés a felnőttkorba

Törvényi háttér



Az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 81. §-a : „A szűrővizsgálatok célja a lakosság egészségének védelme és az egyén életminőségének, illetve élettartamának növelése a rejtett betegségek, az egyes betegségeket megelőző kórállapotok, valamint az arra hajlamosító kockázati tényezők korai – lehetőleg panaszmentes – szakaszban történő aktív felkutatásával és felismerésével.”

1. számú melléklet a 19/2009. (VI. 18.) EüM rendelethez

1. számú melléklet az 51/1997. (XII. 18.) NM rendelethez

Életkorhoz kötött szűrővizsgálatok

1. 0–4 napos életkorban:

- teljes fizikális vizsgálat,
 - fejlődési rendellenességek szűrése
 - testtömeg, testhossz, fejkörfogat mérése
 - ideggyógyászat
 - csípőficam szűrése
 - érzékszervek (hallás, látás)
 - veleszületett anyagcsere-betegségek
-

2. *1, 3 és 6 hónapos életkorban:*

- a fejlődési rendellenességek szűrése
- mozgásszervi vizsgálat, csípőficam szűrése 4 hónapos korig
- idegrendszer
- érzékszervek (látás, kancsalság, hallás)
- cryporchismus

3. *1 éves életkorban és 6 éves életkorig évente fogászati szűrés*

Nem kötelező szűrések

- ☐ Congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH)
- ☐ Tay- Sachs- Schaffer betegség
- ☐ Thalassaemia
- ☐ Egyéb haemoglobinopathiák
- ☐ Cystás fibrosis
- ☐ Duchenne izomsorvadás hordozói
- ☐ Haemophylia hordozói

Fejlesztések /jövőbeni lehetőségek

- ☐ Lisosomalis tárolási betegségek
 - ☐ Glikolizációs kórképek
 - ☐ Peroxisomalis betegségek
-

Túl érzékeny szűrés

- ❑ benignus variánsok
 - ❑ késői tünetek?
 - ❑ „post screening stratification”
 - ❑ Német vizsgálati csoport, 110 tünetmentes
 - citrullinaemia 17
 - izovaleriánsav acidaemia 6
 - MSUD 3
 - kp. szénláncú acyl CoA dehidrogenáz elégtelenség 50
 - 3-metil crotonil glicinuria 10
 - enyhe hyperfenilalaninaemia 19
 - (U. Wendel 2005)
-

Gondozás

- ❑ A pozitív szűrési eredményt diagnosztikus kivizsgálás követi
 - ❑ PKU: egész életen át speciális diéta
 - ❑ Fontos a várandós , PKU miatt gondozott anyák fenilalanin szintjének rendszeres ellenőrzése!
 - ❑ Nem megfelelő, magas szint a magzatban microcephaliát, congenitalis vitiumot okozhat
-

Csípőficam szűrése

Incidencia:

Az élve születettekre számítva adják meg a veleszületett csípőficam gyakoriságát

- Az adatok eltérőek : valódi ficam, instabil csípő, dysplasia
- Magyarországon 1977- ben: 1.5%-ban találtak luxatiót, instabil csípőt vagy dysplasiát. Az utolsó évek észlelése szerint, UH vizsgálatot is felhasználva, ez a szám lényegesen csökkent (0,2-0,5%)



A csípőficam szűrővizsgálat Magyarországon

- Minden újszülöttet megvizsgál ortopéd szakorvos, házi gyermekorvos, családorvos az élet 1. hetében, majd 3-4 hetes és 3-4 hónapos korban
 - Rizikófaktor vagy kóros állapot: ortopéd szakorvos
 - Csípő szonográfiás szűrővizsgálatot 4-6 hetes korban ajánlott elvégezni
-

Hallás szűrése

- A veleszületett, percepciós hypacusisok mintegy 50 %-ban genetikai eredetűek. A legtöbb esetben mindkét szülő jól hall: recesszív öröklődésű *nem szindrómás* sensorineuralis halláscsökkenésről van szó (az összes eset 75-80%-ában)
 - 20% autoszomális domináns öröklődésű
 - 2-5%-a X kromoszómához kötött, 1% mitochondrialis eredetű
 - Az esetek kb. fele a GJB2 gén pontmutációja (35delG –Connexin 26 fehérje kódonja)
-

Genetikai eredetű halláscsökkenés

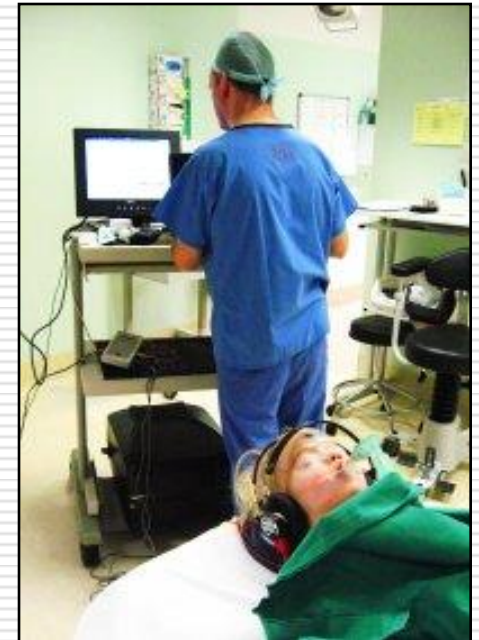
- Az autoszomális domináns, *nem szindrómás* halláscsökkenések felismerése általában késői, az iskoláskorban rutin szűrés során diagnosztizálják
 - A szindrómás szenzorineuralis halláscsökkenések egy részét is ekkor ismerik fel (pl. Pendred, Waardenburg és Usher szindróma), ezek AR öröklődésűek
-

A hallás szűrés módszerei

- ❑ OAE–otoacusticus emisszió
- ❑ BERA vagy ABR– Brainstem Electric Response Audiometry



-
- ❑ az agytörzsi kiváltott potenciálok mérése:
hangot juttatunk a fülbe
 - ❑ a mért fiziológiai jelenség a hallóideg
elektromos potenciálváltozása
 - ❑ Számítógépes értékelés



□ Periculum in mora
(Livius)

