

PROGRAM POLITYKI ZDROWOTNEJ

AKCEPTUJĘ

.....
Podpis elektroniczny

Minister Zdrowia

Rządowy program badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2026

**Podstawa prawna: art. 48 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej
finansowanych ze środków publicznych
(Dz. U. z 2025 r. poz. 1461)**

Warszawa, 2022 r.
(aktualizacja nr 2 2025 r.)



**Ministerstwo
Zdrowia**

Spis treści

I. Opis problemu zdrowotnego i uzasadnienie wprowadzenia programu polityki zdrowotnej	3
1.1. Opis problemu zdrowotnego	3
1.1.1. Choroby objęte programem badań przesiewowym noworodków	5
1.1.2. Choroby objęte badaniem pilotażowym – planowane do wdrożenia po zakończeniu pilotażu.....	33
1.2. Dane epidemiologiczne.....	54
1.3. Opis obecnego postępowania	54
II. Cele programu polityki zdrowotnej i mierniki efektywności jego realizacji	60
2.1. Cel główny	60
2.2. Cele szczegółowe.....	60
2.3. Mierniki efektywności realizacji programu polityki zdrowotnej.....	61
III. Charakterystyka populacji docelowej oraz interwencji	67
3.1. Populacja docelowa.....	67
3.2. Kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej oraz kryteria wyłączenia z programu polityki zdrowotnej	67
3.3. Planowane interwencje	67
3.4. Sposób udzielania świadczeń zdrowotnych w ramach programu polityki zdrowotnej ..	74
3.5. Sposób zakończenia udziału w programie polityki zdrowotnej.....	74
IV. Organizacja programu polityki zdrowotnej.....	75
4.1. Etapy programu polityki zdrowotnej i działania podejmowane w ramach etapów	75
4.2. Warunki realizacji programu polityki zdrowotnej dotyczące personelu, wyposażenia i warunków lokalowych	118
V. Sposób monitorowania i ewaluacji programu polityki zdrowotnej.....	119
5.1. Monitorowanie	119
5.2. Ewaluacja	121
VI. Budżet programu polityki zdrowotnej	123
6.1. Koszty jednostkowe oraz całkowite.....	123
6.2. Źródło finansowania.....	135
Bibliografia	137
Załączniki	146

I. Opis problemu zdrowotnego i uzasadnienie wprowadzenia programu polityki zdrowotnej

1.1. Opis problemu zdrowotnego

Program stanowi kontynuację programu polityki zdrowotnej pn.: *Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2026*, zwany dalej „Programem” którego realizatorem był Instytut Matki i Dziecka z siedzibą w Warszawie, zwany dalej „IMiD”.

Badanie przesiewowe noworodków jest bardzo ważnym postępowaniem profilaktycznym, które polega na wstępnej identyfikacji chorób wrodzonych, za pomocą testów analitycznych, przed wystąpieniem objawów klinicznych. Choroby te niewykryte w pierwszym miesiącu życia prowadzą do zaburzeń rozwoju i często do ciężkiej niepełnosprawności intelektualnej wykluczającej samodzielne funkcjonowanie osoby chorej w społeczeństwie. W Rzeczypospolitej Polskiej rodzi się w ciągu roku około 350 dzieci z chorobami wrodzonymi objętymi obecnie przedmiotowym programem badań przesiewowych. Jedynym sposobem na uratowanie tych dzieci jest wczesna diagnostyka biochemiczna, na podstawie analizy krwi noworodków pobranej na specjalną bibułę, co umożliwia wczesne rozpoczęcie leczenia już w pierwszych tygodniach, a nawet dniach życia. Populacyjne badania przesiewowe zostały uznane przez Światową Organizację Zdrowia za ważne działanie profilaktyczne, którego celem jest wykrycie i leczenie chorób wrodzonych, stanowiących zagrożenie dla życia dziecka lub prowadzących do zaburzeń rozwoju, ciężkiego przebiegu choroby, a także trwałej niepełnosprawności intelektualnej.

Badania przesiewowe umożliwią: wykrycie noworodków podejrzanych o jedną z 30 chorób wrodzonych, zdiagnozowanie choroby przez dodatkowe testy biochemiczne i genetyczne, wdrożenie właściwego leczenia oraz w przypadku niektórych chorób monitorowanie leczenia w pierwszym roku życia (wrodzone wady metabolizmu) lub do 18 roku życia (fenyloketonuria). Stałe poszerzanie zakresu badań przesiewowych o kolejne choroby od początku wprowadzenia tych badań w Rzeczypospolitej Polskiej, umożliwiło wykrywanie i ratowanie coraz większej liczby noworodków. Ponadto, wdrożenie etapu diagnostyki potwierdzającej oraz monitorowanie leczenia doprowadziło do organizacji badań przesiewowych w Rzeczypospolitej Polskiej zgodnie z rekomendacjami ekspertów Unii Europejskiej.

Wrodzone wady metabolizmu oraz inne choroby objęte badaniami przesiewowymi noworodków są to w większości genetycznie uwarunkowane schorzenia, dlatego profilaktyka

pierwotna tych chorób jest niemożliwa. W tych przypadkach (a także we wrodzonej niedoczynności tarczycy i wrodzonym przerostie nadnerczy) jedynie wczesne, tj. przedobjawowe wykrycie choroby umożliwia przeżycie dziecka, oraz poprawia rokowanie co do przebiegu klinicznego choroby. Dzięki wczesnemu rozpoznaniu choroby, możliwe jest szybkie rozpoczęcie właściwego leczenia, które łagodzi objawy chorobowe i zapobiega wystąpieniu nieodwracalnych powikłań wielonarządowych, w tym niepełnosprawności intelektualnej.

Wczesne wykrycie chorób wrodzonych (w tym wrodzonych wad metabolizmu endokrynopatii (wrodzonej niedoczynności tarczycy i wrodzonego przerostu nadnerczy oraz mukowiscydozy)) przez badania przesiewowe noworodków jest ważnym postępowaniem profilaktycznym, które chroni dzieci przed ciężkim rozwojem choroby, niepełnosprawnością intelektualną, a nawet śmiercią. Szereg chorób wrodzonych nie daje objawów klinicznych w pierwszych miesiącach życia, a nawet latach. Niektóre z nich, takie jak fenyloketonuria (9, 10, 18, 19, 44) i wrodzona niedoczynność tarczycy (16, 17, 40) oraz inne, powodują poważne zaburzenia rozwoju umysłowego w okresie rozwoju dróg kojarzeniowych mózgu. Inne ujawniają się nagle, z przebiegiem zagrażającym zdrowiu a nawet życiu, jak choroba syropu klonowego (7, 9, 10), acydurie, acyduria glutarowa typu I (12,13), zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych, np. deficyt MCAD (7, 8, 9, 14), z 25% ryzykiem zgonu przy pierwszym epizodzie, deficyt LCHAD (7, 10, 15) i inne. Łączna częstość tych chorób wynosi około 1:1 000 urodzeń żywych. W celu uratowania tych dzieci już od 1963 r. były wprowadzane badania przesiewowe noworodków, które obejmowały kolejne choroby wrodzone.

Tab. 1 Lista chorób wykrywanych w badaniach przesiewowych noworodków

	Choroby objęte badaniami przesiewowymi	
1	Wrodzona niedoczynność tarczycy	WNT
2	Wrodzony przerost nadnerczy	WPN
3	Mukowiscydoza	CF
4	Fenyloketonuria/ Hiperfenyloalaninemia	PKU/HPA
5	Rdzeniowy zanik mięśni	SMA
6	Deficyt biotynidazy	BIOT
7	Choroba syropu klonowego	MSUD
8	Hipermetyoninemia/ Homocystynuria	HMET/HCY
9	Acyduria argininowo-bursztynianowa	ASA
10	Cytrulinemia typu I	CIT I
11	Cytrulinemia typu II (deficyt cytryny)	CIT II
12	Tyrozynemia typu I	TYR I
13	Tyrozynemia typu II	TYR II
14	Deficyt MCAD	MCADD
15	Deficyt LCHAD	LCHADD

16	Deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego	MTP
17	Deficyt VLCAD	VLCADD
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	Acyduria glutarowa typu I	GA I
23	Acyduria glutarowa II (Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA)	GA II (MADD)
24	Deficyt B-ketotiolazy	BKT
25	Acyduria propionowa	PA
26	Acyduria metylomalonowa	MMA
27	Acyduria izowalerianowa	IVA
28	3-metylokrotonyloglicynuria	MCC
29	Deficyt wielu karboksylaz	MCD
30	Deficyt liazy 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-CoA	3-HMG

1.1.1. Choroby objęte programem badań przesiewowym noworodków

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę każdej z chorób objętej badaniami przesiewowymi w Rzeczypospolitej Polskiej.

1) **Wrodzona niedoczynność tarczycy – WNT** (badanie przesiewowe całej populacji od 1995 r.)

Opis:

Częstość występowania wrodzonej niedoczynności tarczycy (CH – Congenital Hypothyroidism) w polskiej populacji ocenia się na około 1:3 500 urodzeń żywych. Niedoczynność tarczycy (hipotyreoza) jest zespołem chorobowym wynikającym z niedoboru hormonów tarczycy. Przyczynami choroby są: zaburzenia embriogenezy tarczycy: niewykształcenie się tarczycy, nieprawidłowa budowa, przemieszczenie tarczycy oraz zaburzenia genetyczne (mutacje).

Objawy:

Objawy kliniczne w wieku noworodkowym praktycznie nie występują, co uniemożliwia jej wykrycie kliniczne. W wieku późniejszym objawy WNT zależą od stopnia niedoboru hormonów tarczycy oraz okresu życia, w którym choroba się ujawniła (16, 17, 40).

Nieleczona niedoczynność tarczycy prowadzi do niepełnosprawności intelektualnej, często w stopniu głębokim. Ponadto w późniejszym wieku powoduje stopniowe narastanie wielu objawów somatycznych, takich jak: zahamowanie wzrastania, nieprawidłowe proporcje ciała: duża głowa, długi tułów, krótkie kończyny, opóźnione dojrzewanie kośćca, uszkodzenie zawiązków zębów, nietolerancja zimna, zmiany w układzie krążenia, powiększenie sylwetki serca, bradykardia, obrzęki, zmniejszenie filtracji kłębkowej w nerkach, niedokrwistość,

zaburzenia gospodarki wapniowo – fosforanowej i tłuszczowej, opóźnione lub przedwczesne wystąpienie dojrzewania płciowego.

Wrodzonej niedoczynności tarczycy towarzyszy częstsze występowanie innych wad wrodzonych.

U 8 – 11% chorych opisuje się obecność wady serca, dysplazji stawów biodrowych, zespołu mnogich wad rozwojowych oraz anomalii przewodu pokarmowego. WNT jest częstą patologią współistniejącą z zespołem Downa, nawet u 15 – 30% chorych.

Wczesne rozpoznanie choroby i wdrożenie leczenia substytucyjnego, polegającego na doustnej podaży soli sodowej L-tyroksyny, powoduje uzyskanie przez chore dziecko prawidłowych wskaźników rozwoju somatycznego i psychicznego. Obecnie postuluje się wdrożenie leczenia substytucyjnego już w drugim tygodniu życia.

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej: $\uparrow\text{-}\uparrow\uparrow$ Tyreotropina (TSH);
- 2) w surowicy krwi: $\uparrow$ TSH i $\downarrow$ FT4.

2) Wrodzony przerost nadnerczy – WPN (cała populacja objęta od 2017 r.)

Opis:

Wrodzony przerost nadnerczy WPN (ang. CAH - *congenital adrenal hyperplasia*) jest związany z występowaniem bloków enzymatycznych na szlaku biosyntezy hormonów kory nadnerczy (glikokortykoidów oraz mineralokortykoidów). Zespół ten jest uwarunkowany genetycznie. Najczęściej niedobór enzymatyczny dotyczy 21-hydroksylazy, rzadziej 17-hydroksylazy, 11-hydroksylazy oraz dehydrogenazy 3 β -hydroksylowej, co powoduje zachwianie równowagi hormonalnej. W rezultacie niskiego poziomu kortyzolu – nadnercza, pod wpływem hormonów przysadkowych, zwiększają nadmiernie produkcję androgenów, tj. męskich hormonów sterydowych. Podczas gdy jedna część nadnerczy wytwarza niedostateczną ilość kortyzolu i aldosteronu, druga część gruczołu produkuje zbyt dużo testosteronu. Jest to cecha różnicująca niedobór CAH związany z deficytem 21-hydroksylazy z chorobą Addisona, w której jest uogólniona dysfunkcja nadnerczy. Klasyczny przerost nadnerczy ujawnia się po porodzie lub w dzieciństwie zaburzeniami elektrolitowymi, występowaniem nadciśnienia tętniczego, oraz maskulinizacją, hirsutyzmem; u dziewczynek nieprawidłowymi zewnętrznymi narządami płciowymi. Może wymagać różnicowania z zespołem policystycznych jajników, a szczególnie tzw. niepełny lub opóźniony przerost nadnerczy (*late-onset-CAH*). Ujawnia się on w wieku późniejszym i nie towarzyszą mu zaburzenia w stężeniu mineralokortykoidów. Stwierdza się natomiast hirsutyzm, oligomenorrhoea, rzadziej przerost łechtaczki, łysienie.

U 4 – 6% pacjentek z objawami androgenizacji stwierdza się późno ujawniający się wrodzony przerost nadnerczy (4, 23, 24, 30, 39).

Klasyczny niedobór 21-hydroksylazy: 3/4 pacjentów z poważnym niedoborem zarówno kortyzolu jak i aldosteronu jest narażonych na nadczynność kory nadnerczy powodującą odwodnienie i wstrząs lub nawet śmierć w przypadku, gdy nie zostaną odpowiednio zdiagnozowane i leczone. U dzieci z klasycznym przypadkiem CAH-21 nadmierna produkcja androgenów w nadnerczach zaczyna się już we wczesnym okresie płodowym i powoduje nieprawidłowy przerost łechtaczki i maskulinizację układu moczowo-płciowego u dziewczynek.

Dziewczynki z pełnoobjawowym WPN często są klasyfikowane po porodzie jako chłopcy. Wczesne wykrycie choroby umożliwia szybkie włączenie leczenia oraz wykonanie zabiegów chirurgicznych pozwalających odtworzyć kobiecie narządy płciowe u noworodków płci żeńskiej już kilkanaście miesięcy po urodzeniu. Natomiast chłopcy z tym schorzeniem nie mają zniekształconych narządów płciowych przy urodzeniu, a ciągły nadmiar androgenów powoduje nietypowo szybkie wzrastanie. Przyspieszone dojrzewanie płciowe powoduje, że dziecko zbyt wcześnie przestaje rosnąć i osiąga niski wzrost ostateczny. Odpowiednie leczenie przywraca prawidłową równowagę hormonalną i umożliwia niemal normalny wzrost i prawidłowy cykl dojrzewania.

Diagnostyka:

W większości krajów Unii Europejskiej oraz USA, Australii i Kanadzie wykonuje się badania przesiewowe noworodków w kierunku WPN w ramach rutynowego programu przesiewowego, z tych samych próbek krwi pobranych na bibułę. Potrzebę wykonywania testów w kierunku WPN u noworodków uzasadnia fakt, że śmiertelność spowodowana nadczynnością nadnerczy, głównie wśród noworodków płci męskiej, które nie mają zewnętrznych objawów choroby, jest wysoka, a zapobiec temu może wczesne zdiagnozowanie i szybko podjęte leczenie. Szacuje się, że na całym świecie 1 na 5 000 noworodków płci męskiej rodzi się z klasycznym WPN (lub 1 na 10 000 wszystkich noworodków), stąd wczesna diagnostyka przesiewowa ukierunkowana na WPN jest bardzo ważna - pozwala zapobiec zgonom dzieci płci męskiej obciążonych tym zespołem.

Dzięki rozpowszechnieniu technologii genetyki molekularnej, możemy obecnie badać geny pacjentów z WPN oraz członków ich rodzin. Ten rodzaj badań ma zastosowanie w badaniach prenatalnych i noworodków, w poradnictwie genetycznym oraz przy potwierdzaniu diagnozy w niejasnych przypadkach. Diagnoza molekularna nie jest jeszcze dostępna jako test we wszystkich laboratoriach, można jednak te analizy wykonać w wyspecjalizowanych

laboratoriach medycznych. Badania genetyczne mogą pomóc w przypadku niejasności, związanych z testami hormonalnymi oraz umożliwiają dostarczenie rodzicom pacjentów z WPN dokładnych informacji na temat ryzyka urodzenia kolejnego dziecka z tą chorobą już w czasie pierwszych tygodni ciąży.

Leczenie:

W chwili obecnej standardowe leczenie medyczne polega na podawaniu glikokortykoidu, leku sterydowego podobnego do kortyzolu, na przykład doustnego hydrokortyzonu w przypadku dzieci oraz prednisonu lub dexametazonu w przypadku starszych pacjentów. Dodatkowo osoby z niedoborem aldosteronu w wyniku ciągłej utraty jonów sodowych (NaCl) potrzebują dodatkowego leku, fludrokortyzonu, który zastępuje aldosteron nie pozwalając na ucieczkę jonów sodowych. Niemowlęta i małe dzieci mogą również przyjmować sól w tabletkach, jako uzupełnienie diety, natomiast starsi pacjenci mogą spożywać posiłki bogate w sól. Pacjenci z nieklasycznym WPN, jeśli wymagają terapii, zwykle skutecznie są leczeni przy użyciu jedynie hydrokortyzonu (dzieci) lub prednisonu (dorośli). Nie wymagają oni operacji narządów płciowych.

Ponieważ WPN jest chorobą autosomalną recesywną, szanse na to, że dziecko odziedziczy zmutowany gen od każdego z rodziców – nosicieli wynosi 50%, a ryzyko urodzenia dziecka z WPN wynosi 25% w każdej ciąży. W rodzinach, w których wykryto WPN u jednego z dzieci, rodzice mogą korzystać z porad genetycznych, dzięki którym dowiedzą się, w jaki sposób choroba jest dziedziczona i jakie są możliwości postępowania podczas następnych ciąż.

Badanie przesiewowe noworodków w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy jest w pełni uzasadnione, ponieważ umożliwia wczesną diagnostykę i leczenie, zapobiega w wielu przypadkach śmierci w okresie noworodkowym, pomaga w prawidłowym określeniu płci dziecka i umożliwia wczesną korektę chirurgiczną.

3) Mukowiscydoza – CF (Badanie przesiewowe całej populacji od 01.01. 2009 r.)

Opis:

Częstość występowania w populacji polskiej wynosi ok 1:4 000. Mukowiscydoza (*CF - Cystic Fibrosis*) jest wieloukładową chorobą monogenową, dziedziczną jako cecha autosomalna, recesywna (17, 20, 21, 28).

Objawy:

Mukowiscydoza charakteryzuje się głównie objawami ze strony układu oddechowego i pokarmowego. Są to przewlekłe zmiany obturacyjne oskrzeli i infekcje dróg oddechowych oraz zaburzenia procesów trawienia i ich konsekwencje. Heterogenność objawów klinicznych ze

strony różnych narządów i układów (zwłaszcza oddechowego i pokarmowego) oraz ich pojawianie się w poszczególnych okresach życia z różnym nasileniem, bardzo utrudnia i opóźnia rozpoznanie kliniczne (w Rzeczypospolitej Polskiej średni wiek w momencie rozpoznania wynosił przed wprowadzeniem przesiewu 3,5 – 5 lat). Konsekwencją późnego rozpoznania są: liczne hospitalizacje bez ustalenia właściwego rozpoznania, ciężkie niedożywienie, obturacyjna choroba płuc, zakażenia układu oddechowego, uraz psychiczny rodziców. Rozpoznanie mukowiscydozy we wczesnym okresie niemowlęcym umożliwia:

- 1) wczesne wykrycie i leczenie niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki zapobiegające niedoborom żywieniowym, osiągnięcie prawidłowego rozwoju somatycznego przez chore dzieci (masa ciała i wzrost), podjęcie szerokiej profilaktyki chorób zakaźnych (szczepienia obowiązkowe i zalecane), zmniejszenie liczby hospitalizacji oraz skrócenie długości leczenia szpitalnego wydłużenie okresu życia chorych, a przede wszystkim poprawa jakości życia;
- 2) zdobycie zawodu przez wielu chorych i osiągnięcie samodzielności życiowej – mniejszy odsetek chorych pozostaje bez pracy i wymaga zaopatrzenia rentowego;
- 3) udzielenie porady genetycznej rodzicom dziecka i podejmowania świadomych decyzji prokreacyjnych w przypadku występowania mutacji w genie CFTR.

Diagnostyka:

W badaniu przesiewowym oznaczanie immunoreaktywnego trypsynogenu (IRT) i w drugim etapie badanie mutacji w genie *CFTR*. Badanie potwierdzające: oznaczanie chlorków w pocie metodą Nanogen dla noworodków.

Leczenie:

Leczenie odbywa się wyłącznie w specjalistycznych klinikach, realizujących program lekowy „Leczenie chorych na mukowiscydozę”, który aktualnie jest zakontraktowany i może być realizowany w 19 ośrodkach na terenie kraju. W ramach programu lekowego pacjentom podawane są:

- iwakaftor
- iwakaftor z tezakaftorem
- iwakaftor z lumakaftorem
- iwakaftor z tezakaftorem i eleksakaftorem

Dla pacjentów dostępne jest również leczenie w programie lekowym „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą”.

4) Fenyloketonuria - PKU (Badanie przesiewowe całej populacji od około 1985 r.)

Opis:

Częstość występowania fenyloketonurii klasycznej w polskiej populacji szacuje się na około 1:8 000. (9,10,18,19,44). Fenyloketonuria (*PKU, ang. Phenylketonuria*) jest monogenową dziedziczną autosomalnie recesywnie wrodzoną wadą metabolizmu spowodowaną defektem enzymatycznym hydroksylazy fenyloalaninowej. Gromadzenie fenyloalaniny, w następstwie zahamowania przemiany tego aminokwasu, powoduje zaburzenia równowagi aminokwasowej organizmu, których najpoważniejszą konsekwencją jest uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, co klinicznie manifestuje się ciężką niepełnosprawnością intelektualną. Wykrycie podwyższonego stężenia fenyloalaniny zawsze wymaga różnicowania fenyloketonurii klasycznej z innymi postaciami hiperfenyloalaninemii (HPU).

Objawy:

Noworodek rodzi się pozornie zdrowy, bez charakterystycznych objawów mogących sugerować fenyloketonurię. W okresie niemowlęcym u około 50% chorych dzieci stwierdza się niespecyficzne zmiany skórne przypominające wysypki występujące na tle alergicznym lub zapalnym (o różnym nasileniu) i skłonność do wymiotów. Z wiekiem dziecka na plan pierwszy w obrazie choroby wysuwa się opóźnienie rozwoju umysłowego z małogłowieciem. U większości pacjentów niepełnosprawność intelektualna odpowiada wartościom charakterystycznym dla opóźnienia w stopniu głębokim (iloraz inteligencji 20 – 40). W 30% przypadków przed ukończeniem 1 r.ż. występują drgawki z tendencją do zmniejszania się z wiekiem częstości napadów.

Wczesne rozpoznanie choroby oraz wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego, polegające na stosowaniu diety ubogofenyloalaninowej zapobiega uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego, przez co umożliwia prawidłowy rozwój dziecka. Warunkiem pozytywnych efektów leczenia jest wprowadzenie właściwej diety już w okresie noworodkowym.

Diagnostyka: 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↑ - ↑ ↑ Fenyloalanina (Phe) i N lub ↓ Tyrozyna (Tyr), ↑ Phe/Tyr;

2) w osoczu krwi analiza aminokwasów metodą HPLC: ↑ - ↑ ↑ Fenyloalanina (Phe) i N lub ↓ Tyrozyna (Tyr), ↑ Phe/Tyr;

3) diagnostyka różnicowa: test z BH₄, oznaczenie aktywności DHPR w krwi pobranej na bibułę;

4) w moczu – oznaczenie profilu pteryn;

5) analiza DNA: badanie mutacji w genie *PAH*: p.Arg408Trp, p.Arg158Gln, c.1315+1G>A,

c.1066-11G>A oraz inne rzadkie mutacje w eksonach 5 i 12 genu *PAH* - pierwszy etap procedury diagnostycznej;

6) badanie mutacji w eksonach 2, 3, 6, 7, 11 genu *PAH*- drugi etap procedury diagnostycznej.

Leczenie:

Dieta ze znacznym ograniczeniem fenyloalaniny z niezbędnym regularnym monitorowaniem stężeń fenyloalaniny. Pacjenci mają dostęp do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego dostępnych za odpłatnością ryczałtową w aptece na receptę.

5) Rdzeniowy zanik mięśni – SMA (badanie przesiewowe całej populacji od kwietnia 2022 r.)

Opis:

Rdzeniowy zanik mięśni (*SMA- spinal muscular atrophy*) związany z mutacjami genu *SMN1* (*SMA5q*) jest chorobą genetycznie uwarunkowaną, dziedziczną jako cecha autosomalna recesywna. W przebiegu choroby dochodzi do obumierania motoneuronów rdzenia kręgowego, co w konsekwencji prowadzi do osłabienia i zaniku mięśni. Jest to ciężka i postępująca choroba, doprowadzająca w większości przypadków do unieruchomienia i niewydolności oddechowej. Pomimo poprawy standardów opieki nadal stanowi ona jedną z najczęstszych przyczyn zgonów dzieci wśród chorób uwarunkowanych genetycznie.

Rdzeniowy zanik mięśni charakteryzuje bardzo szerokie spektrum wieku zachorowania, nasilenia objawów, ciężkości przebiegu i występujących powikłań.

Częstość występowania 1: 7 000 – 1: 8 000.

Dane epidemiologiczne:

SMA jest jedną z najczęstszych chorób genetycznie uwarunkowanych, o zachorowalności porównywalnej z fenyloketonurią, objętą od lat badaniami przesiewowymi noworodków.

Największe jak dotąd badania nad epidemiologią SMA, przeprowadzone w USA na wieloetnicznej grupie 68 478 osób, wskazują na zapadalność około 1 na 11 000 urodzeń oraz częstość nosicielstwa SMA w populacji ogólnej 1:54 osoby (69). W badaniach tych obserwowano duże różnice częstości nosicielstwa w zależności od rasy – najwyższą w rasie kaukaskiej (2,02%), najniższą wśród Afroamerykanów (0,98%).

W Europie choroba występuje częściej. Niedawno opublikowane badania nad epidemiologią SMA w Europie wskazują na częstość zachorowania na SMA wynoszącą około 1 na 8400 urodzeń (11.9/100000; 70). W okresie 2011 – 2015 zdiagnozowano w Europie 4653 pacjentów, w samym tylko 2015 r. – 992. Nowe dane uzyskane z pilotażowych badań przesiewowych

noworodków w Niemczech i Belgii, sugerują jeszcze wyższą częstość zachorowania w naszym obszarze, która szacowana jest na około 1:7000 urodzeń (50, 71).

W Polsce zachorowalność na SMA jest podobna. Badania, obejmujące okres 2011 – 2015, wykazały zachorowalność na poziomie około 1: 8300 (12: 100.000) (70). Zdiagnozowano w tym okresie 240 przypadków SMA. W 2015 r. rdzeniowy zanik mięśni rozpoznano u 54 pacjentów. Nadal nie jest znana liczba chorych, którzy nie uzyskali diagnozy. Starsze badania epidemiologiczne nad SMA, obejmujące okres 1998 – 2005, a opublikowane w 2010 r., wskazywały na częstość zachorowania na 1: 9320 w skali kraju i 1: 7127 w Warszawie. Uzyskane wówczas dane sugerowały, że część pacjentów z SMA nie jest właściwie diagnozowana (63).

W przeciwieństwie do częstości zachorowania, oszacowanie chorobowości SMA jest trudniejsze. Wynika to ze zmienności wieku zachorowania, przebiegu oraz znacznie skróconej przeżywalności w ostrej formie choroby. Dodatkowo chorobowość jest modyfikowana obecnie przez wprowadzone leczenie. W przybliżeniu szacuje się, że w Polsce żyje około 1000 pacjentów z SMA. W Rejestrze Pacjentów z Rdzeniowym Zanikiem Mięśni, prowadzonym przy Klinice Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od 2015 r. w ramach projektu TREAT-NMD, do końca 2019 r. zapisanych było 790 pacjentów, w tym 173 z SMA1, 218 z SMA2, 393 z SMA3 oraz 6 chorych na SMA4. Do programu leczenia Nusinersenem (Spinrazą) do końca 2020 r. zakwalifikowanych było blisko 700 pacjentów, a u ponad 650 rozpoczęto leczenie.

Objawy:

W przebiegu rdzeniowego zaniku mięśni 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 (57):

- 1) SMA0 – postać wrodzona z objawami w okresie prenatalnym. Ta postać jest najrzadsza. Pierwsze symptomy choroby obecne są pre- lub okołонатalnie. W tej formie choroby dzieci od urodzenia prezentują skrajną wiotkość, brak ruchów czynnych, brak odruchów głębokich i noworodkowych, niewydolność oddechową, brak odruchu ssania i połykania. Mogą współwystępować przykurcze, wnetrostwo u chłopców, wrodzone wady serca. Rokowanie jest bardzo złe. Większość dzieci umiera w pierwszych dniach, tygodniach życia w przebiegu niewydolności oddechowej lub jej powikłań;
- 2) SMA1 (choroba Werdniga-Hoffmanna) – jest formą najczęstszą i stanowi około 50%-

60% wszystkich zachorowań na SMA. Dzieci z postacią SMA1 zaczynają chorować przed 6 m.ż. (zwykle w 2-3 m.ż.) i bez leczenia farmakologicznego nigdy nie osiągają zdolności samodzielnego siedzenia. Zwykle przebieg ciąży, okres okołoporodowy i noworodkowy przebiegają bez powikłań. Pierwsze objawy rozpoznawane są najczęściej w drugim lub trzecim miesiącu życia, choć dane uzyskane z pierwszych badań przesiewowych noworodków sugerują obecność symptomów już w pierwszych tygodniach życia (71, 65). Dziecko jest wiotkie, słabiej kopie nogami, męczy się przy jedzeniu, cicho płacze, nie dźwiga głowę. Choroba ma gwałtownie postępujący charakter. Wiotkość i osłabienie mięśni narastają szybko, dziecko nie unosi nóżek w stawach biodrowych (pozycja żaby). Narasta wysiłek oddechowy, dziecko słabiej przybiera na wadze, nawracają infekcje dróg oddechowych, pojawia się dzwonowata klatka piersiowa. W badaniu klinicznym dominuje uogólniona wiotkość, pozycja żaby, brak kontroli głowy, brak odruchów głębokich, bardzo ograniczone ruchy czynne- czasem do dystalnych części kończyn, fibrylacje na języku. Zwraca uwagę pełna mimika twarzy i bardzo dobry kontakt emocjonalny. Niedowład obejmujący początkowo kończyny dolne, stopniowo obejmuje także kończyny górne i mięśnie tułowia, włącznie z mięśniami oddechowymi. W naturalnym przebiegu choroba w krótkim czasie prowadzi do tetraparezy/ terapelegii wiotkiej (pełne unieruchomienie- brak ruchów czynnych lub ruchy ograniczone do dłoni), niewydolności oddechowej, zaburzeń ssania i połykania. Dzieci wymagają respiratoroterapii i gastrostomii. Mediana wieku przeżycia lub wieku wprowadzenia sztucznej wentylacji (>16 godzin na dobę) dla SMA1 wynosi 13,5 miesiąca (59). Według badań australijskich szansa przeżycia 1,2, 4 i 10 lat dla dzieci z SMA1 wynosi odpowiednio 40%, 25%, 6% i 0% (58). Polsko – niemieckie badania z 2002 r. wskazywały z kolei, że około 10% pacjentów z SMA1 dożywa do 5 r.ż.(51). Większość dzieci umiera lub rozwija pełną zależność od respiratora do 2 r. ż., kilka procent przeżywa wiele lat, nawet bez wsparcia oddechu. Wsparcie oddechu i żywienia wydłuża okres przeżycia o miesiące i lata za cenę pełnej zależności oddechu wspomaganego oraz od gastrostomii (NIV/IV), przy braku poprawy funkcji motorycznych (49);

- 3) SMA2 - stanowi około 20% przypadków SMA. Dzieci z SMA2 zaczynają siedzieć, ale nigdy nie osiągają zdolności samodzielnego chodzenia. Początek objawów przypada zwykle na 6 – 18 m. ż. W pierwszych kilku miesiącach życia rozwój wydaje się prawidłowy, dziecko osiąga zdolność samodzielnego siedzenia o czasie lub z nieznacznym opóźnieniem. Część chorych zaczyna raczkować, wstawać przy sprzętach. W tym okresie rozwój ruchowy zostaje zahamowany, dziecko słabnie, nie osiąga zdolności chodzenia. W badaniu dominuje proksymalne osłabienie, bardziej nasilone w

kończynach dolnych, nasilona wiotkość. Bardzo charakterystyczne dla tej postaci jest drżenie paluszków i bardzo wiotkie dłonie. Z czasem osłabienie siły mięśniowej narasta, doprowadzając do ciężkiej terapezy wiotkiej. Pacjent traci zdolność samodzielnego siedzenia, nie przekręca się na boki, wymaga pełnej pomocy w czynnościach dnia codziennego. Szybko dochodzi do powikłań w układzie ruchowym: narastają przykurcze wielostawowe, wcześniej rozwija się skolioza. Rokowanie co do życia dla pacjentów z postacią 2 jest znacznie lepsze. Około 93% chorych dożywa 25 r.ż., a około 52% - 40 r.ż. (58). Stopień niepełnosprawności ruchowej jest jednak bardzo głęboki, z czasem ruchy ograniczone są do ruchów w obrębie dłoni. Pacjenci są w pełni uzależnieni od pomocy osób trzecich. Wymagają całkowitej pomocy w czynnościach dnia codziennego, przy w pełni zachowanej sprawności intelektualnej;

- 4) SMA3 (choroba Kugelberga-Welander) - stanowi około 30% zachorowań na SMA i jest bardzo zmienna w swoim przebiegu. Pacjenci z postacią 3 zaczynają samodzielnie chodzić. W pewnym wieku (poniżej 3 r.ż. w postaci 3a i powyżej 3 r.ż. w postaci 3b) pojawia się osłabienie siły mięśniowej, które stopniowo postępuje. Dzieci z SMA3a od początku chodzą źle, nie biegają, często się przewracają, mają problemy z wchodzeniem po schodach. Relatywnie szybko tracą także zdolność samodzielnego chodzenia, większość rozwija skoliozę. W przypadku zachorowania po 3 r.ż. mówi się o tzw. postaci SMA3b. U tych chorych może być obecny rzekomy przerost łydek. Niezależnie od wieku pierwszych objawów choroba ma przebieg stale postępujący. Wbrew nazwie tej postaci, przebieg naturalny wcale nie jest łagodny. Zwłaszcza postać 3a po wielu latach może doprowadzić do pełnego unieruchomienia z brakiem możliwości zmiany pozycji, z ruchami czynnymi ograniczonymi do zgięcia w stawie łokciowym i ruchów palców dłoni. W wieku dojrzewania wielu chorych traci zdolność samodzielnego chodzenia. Stopień niepełnosprawności ruchowej pacjentów z SMA3 jest znaczny. Pomimo dobrego rokowania, większość z nich wymaga pomocy w czynnościach dnia codziennego, takich jak ubieranie, mycie, korzystanie z toalety czy nawet zmiana pozycji ciała w trakcie snu. Prawdopodobieństwo zachowania zdolności samodzielnego chodzenia po 10, 20 i 40 latach trwania choroby wynosi odpowiednio 73%, 44% i 34% dla grupy 3a oraz 97%, 89% i 67% dla grupy 3b (74);
- 5) SMA4 (postać dorosłych) - występuje bardzo rzadko. Pierwsze objawy choroby pod postacią osłabienia mięśni obręczy biodrowej pojawiają się w wieku dorosłym (po 18 r.ż.). Pacjent ma problemy z chodzeniem po schodach, wstawaniem z pozycji kucznej, pojawia się męczliwość. Choroba ma charakter postępujący. Skraca się dystans, który pacjent może przejść. Pojawia się tendencja do częstych niekontrolowanych upadków

oraz osłabienie mięśni obręczy barkowej. Narasta niedowład wiotki. Choroba rzadko jednak doprowadza do utraty zdolności chodzenia.

Diagnostyka:

Najczęściej stosuje się test z wykorzystaniem techniki MLPA, który daje informację o liczbie kopii genu *SMN1* i *SMN2*. Brak obu alleli *SMN1* potwierdza rozpoznanie kliniczne choroby, podczas gdy obecność jednej kopii jest wskazówką do dalszych badań, celem ewentualnej identyfikacji mutacji punktowej (64). Liczba kopii *SMN2* jest rutynowo oceniana jako główny modyfikator fenotypu (52). W przypadku badań przesiewowych stosowany jest jako pierwszy test umożliwiający identyfikację homozygotycznej delecji genu *SMN1* stwierdzanej u 95-98% pacjentów z SMA, a następnie test MLPA.

Leczenie (68, 72):

- Leczenie farmakologiczne z wykorzystaniem:
 1. **nusinersen** - od stycznia 2019 r. terapia jest refundowana w ramach programu lekowego w Rzeczypospolitej Polskiej dla całej populacji pacjentów z SMA, niezależnie od typu i zaawansowania choroby. Nusinersen jest syntetycznym antysensownym oligonukleotydem. Jej działanie polega na zmianie składowania (splicingu) genu *SMN2* na poziomie mRNA, tak by ekson 7 nie był wycinany z transkryptu (53, 60). W efekcie podwyższony zostaje poziom pełnowartościowego białka SMN.
 2. **onasemnogen abeparwówek** - jest to terapia genowa, polegająca na jednorazowym dożylnym podaniu fragmentu DNA zawierającego sekwencję kodującą genu *SMN1* wprowadzoną do kapsydu wirusa AAV9, użytego jako nośnika. Lek ten został zarejestrowany w USA w maju 2019 r. dla dzieci z SMA1 poniżej 2r.ż., zaś w maju 2020 został warunkowo dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej (48), od 1 września dostępny w Polsce w ramach programu lekowego dla pacjentów do 6 m.ż. z rozpoznaniem SMA 5q z bialleliczną mutacją genu *SMN1* i z nie więcej niż 3 kopiami genu *SMN2*, u których uprzednio nie zostało zastosowane jakiekolwiek leczenie.
 3. **risdiplam** - mikromolekuła podawana doustnie, zmieniająca składowanie (splicing) *SMN2*. Dopuszczony do leczenia w USA i Europie, w Polsce od 1 września dostępny w ramach programu lekowego leczenia dla pacjentów powyżej 2 m.ż., u których stwierdzone zostały przeciwwskazania do leczenia nusinersenem, z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadający od jednej do czterech kopii genu *SMN2*.

6) Deficyt biotynidazy - BIOT

Opis:

Jest to wrodzona wada metabolizmu biotyny dziedziczona autosomalnie recesywnie

Częstość występowania choroby szacuje się na około 1:60 000 (25, 26, 27).

Objawy:

Drgawki (często lekooporne), hipotonia, ataksja, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, wysypki skórne, łysienie, kwasica metaboliczna, zaburzenia immunologiczne.

Deficyt biotynidazy: ujawnia się zwykle w wieku niemowlęcym i poniemowlęcym, często podstępny początek. Przy późno włączonym leczeniu: część powikłań (w tym niedosłuch, retinopatia) ma charakter trwały, nieodwracalny. Rokowanie jest dobre gdy leczenie wczesne (przedobjawowe).

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej: ↓ - ↓ ↓ aktywność biotynidazy;
- 2) badanie enzymatyczne- ilościowe oznaczenie biotynidazy w surowicy;
- 3) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: kwasy 3-OH-izowalerianowy, metylokrotonyloglicyna, kwas metylocytrynowy, itp.;
- 4) badania molekularne: analiza genu *BTBD* (kodującego biotynidazę, enzym umożliwiający wykorzystanie biotyny);
 - a) I etap badania: badanie mutacji p.Cys33Phefs*36, p.Arg538Cys, p.Gln456His, p.Asp444His oraz innych rzadkich mutacji w eksonach 2 i 4 genu *BTBD*,
 - b) II etap badania: badanie pozostałych eksonów;
- 5) diagnostyka różnicowa: defekty pojedynczych karboksylaz.

Leczenie:

Leczenie podlega na podawaniu pacjentom biotyny w dawkach farmakologicznych.

Inne rzadkie wrodzone wady metabolizmu – WWM (badanie przesiewowe całej populacji od dnia 1 stycznia 2014 r).

ZABURZENIA AMINOKWASÓW (7, 8, 9, 10, 41)

7) Choroba syropu klonowego – MSUD

Opis:

Częstość występowania choroby syropu klonowego (*MSUD – Maple Syrup Urine Disease*) szacuje się na około 1:100 000 – 1:200 000. Choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. MSUD jest zaburzeniem metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych, tj. leucyny, izoleucyny i waliny. Spowodowane deficytem dehydrogenazy aminokwasów rozgałęzionych i α -ketokwasów.

Objawy:

Obraz kliniczny choroby z moczem o zapachu syropu klonowego, podobnie jak w innych aminoacydopatiach, jest spowodowany toksycznym działaniem swoistych metabolitów (szczególnie leucyny i kwasu 2-oksoizokapronowego). Odmienne niż w klasycznych acyduriach organicznych nie występuje nagromadzenie pochodnych CoA (ani typowych acylokarnityn), a kwasica i hiperamonemia nie należą do zasadniczych objawów choroby.

Postaci choroby:

- 1) postać ciężka (najczęstsza): postępująca encefalopatia z zespołem intoksykacji (zatrucie endogenne) od 3-10 dnia życia, problemy z karmieniem, senność, śpiączka, obrzęk mózgu;
- 2) postać pośrednia: opóźnienie rozwoju psychoruchowego, objawy neurologiczne, nawracająca dekompensacja z ketokwasicą i powikłaniami neurologicznymi;
- 3) postać przepuszczająca: objawy chorobowe występują tylko okresowo;
- 4) postać z deficytem podjednostki E3: ciężkie objawy kliniczne z kwasicą mleczanową u noworodka.

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej: MS/MS: ↑ walina, ↑↑ leucyna z izoleucyną;
- 2) w osoczu krwi analiza aminokwasów metodą HPLC: ↑walina, ↑↑leucyna, izoleucyna, ↑alloizoleucyna (diagnostyczna);
- 3) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS:↑ rozgałęzione okso- i hydroksykwasy np. kwas 2-OH-izowalerianowy, kwas 2-oksoizokapronowy.

Leczenie:

W stanie ostrym: natychmiastowa hospitalizacja, eliminacja białka z diety, stężona glukoza dożylnie (ew. z insuliną); cel – promować anabolizm i unikać wtórnego niedoboru izoleucyny i waliny; czasem niezbędna detoksykacja zewnątrzustrojowa.

Przewlekłe: Dieta z ograniczeniem aminokwasów rozgałęzionych z monitorowaniem ich stężeń.

8) Hipermetioninemia/ homocystynuria - HCY

Opis:

Częstość występowania klasycznej homocystynurii (HCY) szacuje się na około 1:100 000-200 000 należy do zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych i jest spowodowana deficytem beta - syntazy cystatoniny (CBS).

Objawy:

Wygląd Marfano - podobny, padaczka, niepełnosprawność intelektualna, postępująca wysoka krótkowzroczność (wczesne objawy), zwichnięcie soczewek, osteoporoza, zmiany zakrzepowozatorowe zagrażające życiu, zaburzenia psychiatryczne. Postać pirydoksyno-zależna i pirydoksyno-niezależna (o gorszym rokowaniu).

Choroba o podstępny przebiegu, pierwsze objawy kliniczne zwykle w wieku szkolnym.

Enzym: Beta-syntaza cystatoniny (CBS)

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↑ Met, ↑ Hcy („second tier” test);
- 2) w osoczu krwi analiza aminokwasów metodą HPLC: ↑ Met, ↑ ↑ Hcy, ↓ Cys.

Leczenie:

Dieta z ograniczeniem metioniny. Podawanie pirydoksyny oraz betainy bezwodnej, dostępnej bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii”.

9) Acyduria argininowo-bursztynianowa – ASA

Opis:

Częstość występowania choroby szacuje się na około 1:100 000 - 1:200 000. Jest spowodowana niedoborem enzymu ASL w fibroblastach.

Objawy:

Występują albo wkrótce po urodzeniu, z ciężką śpiączką przebiegającą z hiperamonemią często

zakończoną zgonem, albo w okresie dzieciństwa z hepatomegalią i niepełnosprawnością intelektualną. Przebiega z hiperamonemią i niedoborem argininy.

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↑Cyt, ↓Arg, ↑ASA;
- 2) w osoczu analiza aminokwasów: ↑Cyt, ↓Arg;
- 3) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ↑↑ kwas argininobursztynianowy, kwas orotowy.

Leczenie: Dieta z ograniczeniem białka naturalnego. Suplementacja argininy.

10) Cytrulinemia A typu I - CIT I

Opis:

Częstość występowania cytrulinemii typu I (CIT I) szacuje się na około 1:57 000. Choroba należy do zaburzeń cyklu mocznikowego i jest spowodowana deficytem syntetazy argininobursztynianu (ASS).

Objawy:

Wczesne objawy ciężkiej hiperamonemii wymagają zewnątrzustrojowej detoksykacji. Przebieg łagodny z ujawnieniem po okresie noworodkowym (7, 8, 9).

Enzym: Syntetaza argininobursztynianu (ASS).

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↑↑ Cit, ↓Arg;
- 2) w osoczu krwi analiza aminokwasów metodą HPLC: ↑↑ Cit, ↓Arg;
- 3) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ↑ kwas orotowy (mocz).

Leczenie:

W stanie ostrym: jak MSUD.

Przewlekłe: Dieta z ograniczeniem białka naturalnego, leki detoksyfikujące.

11) Cytrulinemia typu II - CIT II (deficyt cytryny)

Opis:

Cytrulinemia typu II (CIT II) w populacji kaukaskiej występuje wyjątkowo rzadko, natomiast jest częsta w Azji. Jest spowodowana deficytem mitochondrialnego białka transportowego Asp-Glu zwanego też deficytem cytryny.

Objawy:

U dzieci: ostra dysfunkcja wątroby – zwykle noworodkowa cholestaza wewnątrzwątrobową, czasem prowadząca do ostrej niewydolności wątroby. U dorosłych: objawy encefalopatii związanej z hiperamonemią (7, 8, 9).

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↑↑ Cit, Met i Tyr;
- 2) w osoczu krwi analiza aminokwasów metodą HPLC: ↑↑ Cit, Tre, Met i Tyr.

Leczenie:

Dieta z ograniczeniem węglowodanów na rzecz białka. Monitorowanie stężenia amoniaku.

12) Tyrozynergia typu I - TYR I

Opis:

Częstość występowania tyrozynergii typu I (TYR I) szacuje się na około 1:100 000 urodzeń. Charakteryzuje się defektem enzymatycznym (deficyt enzymu fumaryloacetoacetazy, tj. liaza fumaryloacetoactanu) na ostatnim etapie szlaku metabolizmu fenyloalaniny.

Objawy:

Postać ostra (u noworodka/niemowlęcia): ciężka niewydolność wątroby, wymioty, krwawienia, hipoglikemia, tubulopatia (zespół Fanconi'ego) (7, 8, 9).

Postać przewlekła: hepatomegalia, marskość wątroby, opóźnienie wzrastania, krzywica wit. D-oporna, tubulopatia, neuropatia, kryzy neurologiczne przypominające porfirie.

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: (n-) ↑Tyr, ↑Met, ↑Phe ↑bursztynyloaceton (II etap);
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ↑ bursztynyloaceton (diagnostyczny), ↑ 4-OH-fenylo-pochodne; porfiryny;
- 3) w osoczu krwi analiza aminokwasów metodą HPLC: (n-) ↑ Tyr, ↑ Met;
- 4) w osoczu krwi analiza aminokwasów metodą ELISA: ↑α-fetoproteina.

Leczenie:

Dieta z ograniczeniem Fen i Tyr z monitorowaniem ich stężeń oraz **nityzynon** – inhibitor dioksygenazy 4-OH-fenylopirogrońianu, który blokuje akumulację toksycznych metabolitów, dostępny dla pacjentów w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynergii typu 1 (HT-1)”

13) Tyrozynemia typu II - TYR II

Opis:

Jest spowodowana deficytem enzymu cytozolowej aminotransferazy tyrozyny na szlaku metabolizmu fenyloalaniny.

Objawy:

Bolesne uszkodzenia rogówki (łzawienie, fotofobia, blizny), hiperkeratoza (podeszwy stopy i dłonie), łagodna niepełnosprawność intelektualna (7, 8, 9).

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: $\uparrow\uparrow$ Tyr, $\uparrow$ Phe;
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: kwas 4-OH-fenylpirogronowy, kwas 4-OH-fenylomlekowy i kwas 4-OH-fenylloctowy

Leczenie:

Dieta z ograniczeniem Fen i Tyr z monitorowaniem ich stężeń.

ZABURZENIA UTLENIANIA KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych i ketogenezy to grupa kilkunastu defektów, które łączy wspólny patomechanizm. Niewystarczająca produkcja ciał ketonowych w połączeniu z inhibicją glukoneogenezy przez zmniejszenie poziomu acetylo-CoA prowadzi w stanach katabolizmu (przedłużone głodzenie, operacja, infekcja) do śpiączki, która przebiega z uszkodzeniem wątroby, hipoglikemią hypoketotyczną i hiperamonemią. Pierwszy epizod występuje zwykle u starszych niemowląt. Kumulacja toksycznych acylokarnityn o długim łańcuchu w zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych może powodować ciężkie objawy u noworodka, takie jak postępująca dysfunkcja wątroby i zaburzenia rytmu serca, zagrażające życiu. Inne defekty utleniania kwasów tłuszczowych i transportu karnityny mogą ujawniać się u młodzieży i dorosłych przewlekłym osłabieniem z bólami mięśniowymi i nawracającą rabdomiolizą albo ostrą lub przewlekłą kardiomiopatią. Jedynym defektem z grupy zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych manifestującym się objawami neurologicznymi jest deficyt dehydrogenazy acylo-koenzymu A krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCAD). Produkcja dużych ilości acylokarnityn prowadzi do wtórnych niedoborów karnityny wolnej. Wszystkie choroby z tej grupy dziedziczą się w sposób autosomalny recesywny (33, 34, 35, 36, 37, 38, 41).

14) Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych - MCADD

Opis:

Deficyt MCAD jest najczęściej występującym w północnej Europie zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych (występowanie: 1:6 000 - 1:20 000).

Objawy:

Objawy kliniczne występują w każdym wieku, najczęściej od 4 m.ż. do 3 r. ż., czasem już u noworodków, podobne do zespołu Reye'a, często gwałtownie postępująca dekompensacja metaboliczna po przedłużonym głodzeniu, np. w czasie nawet banalnych infekcji, po szczepieniu, operacji. Rozpoczyna się zwykle wymiotami (często z prawidłowym poziomem glukozy), nadmierną sennością, szybko postępującą do śpiączki, drgawkami, zatrzymaniem akcji serca. W pierwszym epizodzie przebieg może być letalny u co czwartego dziecka, a u co drugiego dorosłego. Rokowanie po ustaleniu rozpoznania jest bardzo dobre, o ile przestrzegane są zalecenia (7, 8, 9, 14).

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: Acylokarnityny $\uparrow$ C8, $\uparrow$ C6, $\uparrow$ stosunek C8/C10;
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: kwasy dwukarboksylowe C6-C10, suberyloglicyna, heksanoiloglicyna.

Leczenie:

Postępowaniem z wyboru są regularne posiłki z unikaniem przedłużonego głodzenia. W ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych” podaje się także karnitynę.

15) Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych – LCHADD

Opis:

Białko trójfunkcyjne (MTP) składa się z podjednostek α i β kodowanych przez dwa różne geny; odpowiada za aktywność hydratazy (LCEH), dehydrogenazy (LCHAD) i oksotiolazy (LCKAT). U większości pacjentów funkcja LCHAD jest pierwotnie uszkodzona (powszechna mutacja E510Q, gen HADHA). W populacji polskiej najczęściej występuje deficyt LCHAD – średnia częstość występowania w Polsce ok. 1:118 000 urodzeń, a w regionie kaszubskim – ok. 1:17 000 urodzeń.

Objawy:

Kardiomiopatia, uszkodzenie wątroby, hipotonia mięśniowa, neuropatia, retinopatia;

nawracająca rabdomioliza o późnym początku; matki płodów z defektem mogą rozwijać w czasie ciąży zespół HELLP lub AFLP (7,8,9,10).

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: Acylokarnityny: ↑ Hydroksypochodne C14-OH, C16-OH, C18-OH, C18:1-OH;
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: kwasy (hydroksy-) dwukarboksylowe C6-C14;
- 3) badania molekularne: analiza genu *HADHA* (koduje podjednostkę mitochondrialnego trójfunkcyjnego kompleksu białkowego o aktywności dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych). Mutacja c.1528G>C w obrębie eksonu 15 genu *HADHA* prowadząca do zmiany aminokwasowej p.Glu510Gln jest identyfikowana nawet w 88% alleli pacjentów z deficytem LCHAD.

Leczenie:

Dieta ze znacznym ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych na rzecz średnio-łańcuchowych kwasów tłuszczowych. Dodatkowo podawanie karnityny w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnitiną w wybranych chorobach metabolicznych”.

16) Deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego – MTP

Opis:

Deficyt białka trójfunkcyjnego jest spowodowany jednoczesnym brakiem aktywności 3 enzymów: hydratazy (LCEH), dehydrogenazy (LCHAD) i oksotiolazy (LCKAT).

Objawy:

Wyróżniamy 3 grupy fenotypowe: kardiomiopatię o wczesnym początku związaną z wczesną śmiercią, postać pośrednią z nawracającą hipoglikemią hipoketotyczną oraz neuropatię czuciowo-ruchową z epizodyczną rabdomiolizą i niedoczynnością przytarczyc. Nasilenie objawów choroby jest powiązane ze stopniem niedoboru enzymu MTP. Najczęściej obserwowaną kardiomiopatią była kardiomiopatia rozstrzeniowa, która mogła rozwijać się przez całe życie. Jednakże najcięższą postacią kardiomiopatii była szybko postępująca kardiomiopatia noworodkowa, występująca w wieku około 3m.ż.. Rabdomioliza w niedoborze MTP była zwykle spowodowana przedłużoną aktywnością, narażeniem na zimno lub infekcją.

Diagnostyka:

- 1) oznaczenie krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: Acylokarnityny: ↑ Hydroksypochodne C14-OH, C16-OH, C18-OH, C18:1-OH- obraz podobny do deficytu

LCHAD;

- 2) oznaczenie aktywności enzymatycznej w fibroblastach- nie jest wykonywane w Polsce oraz badanie molekularne.

Leczenie:

przestrzeganie diety niskotłuszczowej z ograniczeniem spożywania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i ich zastąpienie średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi. Unikanie okresów przebywania na czczo (głodówki) i narażenia na ciężki wysiłek fizyczny.

17) Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA (bardzo) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych - VLCADD

Opis:

Deficyt VLCAD jest często wykrywanym w badaniach przesiewowych noworodków zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych. Częstość występowania 1:85 000.

Objawy:

Kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca, dysfunkcja wątroby, hepatomegalia, SIDS, nawracająca rabdomioliza o późnym początku. (7,8,22).

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: Acylokarnityny: $\uparrow$ C14:1, stosunek C14/C12:1;
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: kwasy dwukarboksylowe C6-C14;
- 3) enzym: VLCAD w leukocytach.

Leczenie:

Dieta ze znacznym ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych na rzecz średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Dodatkowo podawanie karnityny w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnitiną w wybranych chorobach metabolicznych”.

18) Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej, typu I - CPT 1

Opis:

Częstość występowania choroby szacuje się na około 1:200 000, jest ona spowodowana deficytem enzymu CPT1 w fibroblastach lub leukocytach.

Objawy:

Ciężkie objawy ze strony wątroby, nerkowa kwasica kanalikowa.

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: Acylokarnityny: $\uparrow C0$, $\uparrow C2$, $\uparrow C0/C16+C18$; $\downarrow C16, C18, C18:1$;
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: Kwasy organiczne: brak acydurii dwukarboksylowej.

Leczenie:

Regularne posiłki, unikanie przedłużonego głodzenia.

19) Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej, typu II - CPT 2

Opis:

Częstość występowania choroby szacuje się na około 1:300 000, ale choroba ujawnia się częściej u młodych mężczyzn (efekt powszechnej mutacji). Jest ona spowodowana deficytem enzymu CPT2 w fibroblastach lub leukocytach. Profil acylokarnityn w bibule przesiewowej nie różnicuje CPT2 i CACT.

Objawy:

Kardiomiopatia, dysfunkcja wątroby. Postać łagodna (wiek > 15 lat) głównie u młodych mężczyzn (mimo autosomalnie recesywnego trybu dziedziczenia) z epizodami osłabienia mięśniowego z rabdomiolizą (w stanach katabolizmu).

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: $\downarrow$ Całkowita karnityna, $\downarrow C2$ 40-80% acylokarnityn; $\uparrow$ stosunek $(C16+C18)/C2$;
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: brak zmian/nieswoista acyduria dwukarboksylowa;
- 3) badania molekularne: Analiza genu *CPT2*(transferazy karnityno-palmitynowej typu II) z częstą mutacją p.Ser113Leu, pozostałe mutacje występują sporadycznie.

Leczenie:

Regularne posiłki, unikanie przedłużonego głodzenia. Suplementacja karnityną w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych”.

20) Deficyt translokazy karnityny (nośnik karnityna:acylokarnityna) - CACT

Opis:

Częstość: występuje wyjątkowo rzadko. Profil acylokarnityn w bibule przesiewowej nie

różnicuje CPT2 i CACT.

Objawy:

Ciężka kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca, dysfunkcja wątroby.

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↓↓Całkowita karnityna, acylokarnityny:
↑↑ C16, C18, C18:1, ↓wolna karnityna;
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ew. acyduria dwukarboksylowa.

Leczenie:

Regularne posiłki i unikanie przedłużonego głodzenia. Dodatkowo podawanie karnityny w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych”.

21) Deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny, defekt wychwytu karnityny) - CTD, CUD

Opis:

Częstość występowania choroby szacuje się na ok. 1:40 000, która wyraźnie wzrosła wraz z wprowadzeniem przesiewu met. MS/MS – defekt wykrywany u matek badanych noworodków.

Objawy:

Kardiomiopatia, niewydolność serca, słabość mięśni, objawy wątrobowe.

Niedobór karnityny wewnątrzkomórkowej (mięśnie), utrata karnityny związana z niedostateczną reabsorpcją zwrotną w nerce.

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↓↓karnityna, acylokarnityny: (zwykle ↓↓wszystkie pochodne);
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: brak (lub mało) kwasów dwukarboksylowych;
- 3) w surowicy analiza aminokwasów: ↓↓↓ wolna i całkowita karnityna (<5-10% normy).

Leczenie:

Suplementacja karnityną w dużych dawkach. Dla CUD w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych”.

ACYDURIE ORGANICZNE

Acydurie organiczne stanowią grupę rzadkich chorób wrodzonych, które ujawniają się głównie w niemowlęctwie lub wczesnym dzieciństwie. Objawy kliniczne przypominają zatrucie, szybko nasilają się i mogą prowadzić do przedwczesnego zgonu lub trwałych dysfunkcji narządowych tzw. zespół intoksykacji endogennej. Objawy występują w okresie noworodkowym lub we wczesnym niemowlęctwie i są to wymioty, zmniejszone łaknienie, wiotkość, senność, śpiączka, bezdech, zaburzenia termoregulacji, nie rzadko wczesny zgon. Często są interpretowane jako uraz okołoporodowy. W badaniach przesiewowych noworodków acydurie organiczne są wykrywane metodą tandemowej spektrometrii mas (MS/MS) (7, 8, 9, 10, 33, 41).

Podejrzanie określonej acydurii organicznej jest ustalane na podstawie charakterystycznego profilu acylokarnityn.

22) Acyduria glutarowa typu I - GA I (Deficyt dehydrogenazy glutarylo-CoA GCDH)

Opis:

Częstość występowania choroby szacuje się na około występowania 1:40 000 – 1:80 000 (12,13). Jest spowodowana deficytem enzymu GCDH (enzym w szlaku lizyny i tryptofanu).

Objawy:

Makrocefalia, w mózgu zanik czołowo-ciemieniowy i destrukcja prążkowa; kryzy ostrej encefalopatii (zwykle w wieku 6 - 18 m.ż.) z następowymi ciężkimi objawami dystoniczno-dyskinetycznymi; leukoencefalopatia u dorosłych. Występują postaci GA I z małym wydalaniem metabolitów tzw. „*low excretors*”.

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↑ C5DC, ↑ C5-DC/C8, ↓ C0;
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ↑ Kwas glutarowy, kwas 3-OH-glutarowy (diagnostyczny);
- 3) diagnostyka różnicowa: deficyt wielu dehydrogenaz acylo CoA = acyduria glutarowa typu II);
- 4) badania molekularne: analiza genu *GCDH*.

Leczenie:

Dieta z ograniczeniem prekursorów kwasu glutarowego, tj. lizyny, tryptofanu. Suplementacja karnityny w dużych dawkach w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych”

23) Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA - MADD, acyduria glutarowa typu II –GA II

Opis:

Zaburzony transfer elektronów z FAD-zależnych dehydrogenaz na łańcuch oddechowy spowodowany defektem flawoproteiny przenoszącej elektrony (ang. *electron transfer flavoprotein*, ETF) lub deficytem oksydoreduktazy (ETF): koenzym Q (ETF-QO); powoduje nie tylko upośledzenie utleniania kwasów tłuszczowych, ale także zaburza funkcję dehydrogenaz w metabolizmie aminokwasów (np. walina, leucyna, izoleucyna, tyrozyna, lizyna). W postaci noworodkowej zwykle zgon w pierwszych tygodniach życia. W związku z wydalaniem metabolitami używana jest nazwa acyduria glutarowa typu II (GA II).

Objawy:

Postać ciężka: malformacje twarzy i mózgu, cysty w nerkach, postępująca encefalopatia, padaczka.

Postać łagodna: nawracające wymioty z hipoglikemią hypoketotyczną i kwasicą metaboliczną.

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: Acylokarnityny: ↑wszystkie C4-C18 pochodne;
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ↑ kwasy mlekowy, glutarowy, etylomalonowy, kwasy dwukarboksylowe.

Leczenie:

Brak skutecznego leczenia w postaci ciężkiej. W postaci łagodnej leczenie obejmuje posiłki, unikanie przedłużonego głodzenia i ryboflawina w bardzo dużych dawkach. Dodatkowo w MADD podawanie karnityny w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych”.

24) Deficyt β -ketotiolazy- BKT

Opis:

Niedobór β -ketotiolazy jest dziedziczony w sposób autosomalny recesywny i jest spowodowany patogennymi wariantami genu ACAT1. Niedobór tego enzymu powoduje wrodzony defekt metabolizmu izoleucyny, co skutkuje upośledzeniem zdolności organizmu do przetwarzania ketonów – cząsteczek wytwarzanych podczas rozkładu tłuszczów. Częstość występowania na świecie waha się w granicach od 1:100 000 do 1:1000 000.

Objawy:

U dzieci dotkniętych chorobą występują sporadyczne epizody kwasicy ketonowej,

charakteryzujące się wymiotami, odwodnieniem, trudnościami w oddychaniu, skrajnym zmęczeniem (letargiem), a czasami drgawkami. W ciężkich przypadkach epizody te mogą prowadzić do śpiączki.

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: Acylokarnityny: ↑C4-OH, C5:1, C5-OH;
- 2) w moczu analiza profilu kwasów organicznych metodą GC/MS: ↑Tiglylglicyna, kwas 2-metylo-acetooctowy, kwas 2-metylo-3-hydroksymaśłowy, kwas 3-OH-izowalerianowy;
- 3) potwierdzenie molekularne.

Leczenie:

Ważne jest, aby unikać długotrwałych okresów postu, ponieważ może to prowadzić do wysokiego poziomu ciał ketonowych w organizmie, powodując kwasicę ketonową. W przypadku przełomu ketonowego należy natychmiast pojechać do szpitala, podać dożylnie płyny zawierające glukozę i elektrolity oraz skonsultować się z pediatrą metabolicznym.

25) Acyduria propionowa - PA

Opis:

Częstość występowania choroby szacuje się na około występowania 1:50 000 – 1:100 000 (7, 8, 9). Jest spowodowana deficytem enzymu karboksylazy propionylo-CoA. Profil acylokarnityn w suchej kropli krwi nie różnicuje PA i MMA.

Objawy:

- 1) postać ostra (najczęstsza). Postępująca encefalopatia o typie zespołu intoksykacji (zatrucia endogenne) (7, 8, 10);
- 2) postać przewlekła: kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca (w tym zespół wydłużonego QT).

Powikłania: objawy pozapiramidowe, niepełnosprawność intelektualna, zapalenie trzustki, osteoporoza, kardiomiopatia.

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: ↓wolna karnityna, (CO);
↑ propionylokarnityna (C3); ↑C3/C2; ↑Gli, ↑Ala;
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ↑ kwas 3-OH-propionowy i kwas metylocytrynowy, ketonuria;
- 3) w osoczu analiza aminokwasów: ↑ Gli, Ala;
- 4) badania molekularne: geny *PCCA* i *PCCB*;

- 5) diagnostyka różnicowa: zaburzenia metabolizmu biotyny, hiperglicynemia nieketotyczna.

Leczenie:

Dieta z ograniczeniem prekursorów kwasu propionowego, tj. izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny. Suplementacja karnityny w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych”.

26) Acyduria metylomalonowa – MMA

Opis:

Częstość występowania choroby szacuje się na około występowania 1:80 000 – 1:100 000 (7, 8, 9). Jest spowodowana deficytem enzymu mutazy metylomalonylo-CoA (MCM) i innych enzymów metabolizmu kobalaminy (witaminy B12). Profil acylokarnityn w suchej kropli krwi nie różnicuje PA i MMA.

Objawy:

Postępująca encefalopatia o typie zespołu intoksykacji (zatrucia endogennego) (7, 8, 10).

Powikłania: niepełnosprawność intelektualna, objawy pozapiramidowe, nawracające zapalenie trzustki, osteoporoza, postępująca niewydolność nerek, zanik nerwów wzrokowych (7, 8, 9).

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: propionylokarnityna (C3);
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: ↑ kwasy metylomalonowy, 3- OH-propionowy, metylocytrynowy;
- 3) w osoczu analiza aminokwasów: ↑ Gli, ↑ Ala;
- 4) diagnostyka różnicowa: Zaburzenia metabolizmu kobalaminy, niedobór witaminy B12.

Leczenie:

Dieta z ograniczeniem prekursorów kwasu propionowego, tj. izoleucyny, metioniny, treoniny i waliny. Vit. B12 w postaciach kobalaminozależnych. Podawanie karnityny w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych”.

27) Acyduria izowalerianowa – IVA

Opis:

Częstość występowania choroby szacuje się na około 1:60 000 urodzeń (7, 8, 9). Jest spowodowana deficytem enzymu dehydrogenazy izowalerylo-CoA (IVD).

Objawy:

Postępująca encefalopatia o typie zespołu intoksykacji (zatrucia endogennego) (7, 8, 10).

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: $\uparrow\uparrow C5$, $\uparrow C5/C2$;
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: $\uparrow\uparrow$ izowaleryloglicyna, kwas 3-OH-izowalerianowy;
- 3) badania molekularne: analiza genu *IVD*; częsta mutacja c.932C>T (p.Ala282Val) wykrywana w badaniach przesiewowych w 47% zmutowanych alleli. Wg aktualnych doniesień literaturowych mutacja ta jest kojarzona z łagodną, często bezobjawową postacią acydurii izowalerianowej.

Leczenie:

Dieta z ograniczeniem leucyny. Suplementacja gliceryny. Podawanie karnityny w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych”.

28) 3 - Metylokrotonyloglicynuria –3- MCC

Opis:

Jest to najczęstsza acyduria organiczna wykrywana w badaniach przesiewowych noworodków metodą MS/MS. Częstość występowania choroby szacuje się na około występowania 1:20 000 (7, 8, 9). Jest spowodowana deficytem enzymu karboksylazy 3-metylokrotonylo-CoA (MCC).

Objawy:

Objawy kliniczne ujawniają się zwykle po okresie noworodkowym dekompensacją metaboliczną w przebiegu stanów katabolizmu np. infekcji. Obraz kliniczny jest różnorodny: od skąpo-objawowego do ciężkich, zagrażających życiu epizodów pogorszenia klinicznego w postaci wymiotów, drgawek, śpiączki i zespołu przypominającego zespół Reye’a (7, 8, 9, 10).

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: $\uparrow\uparrow C5OH$, $\downarrow$ wolna karnityna (C0);
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: $\uparrow\uparrow$ kwas 3-OH-izowalerianowy, 3- metylokrotonyloglicyna: $\downarrow$ karnityna.

Leczenie:

Ograniczenie w diecie białka naturalnego, w tym głównie leucyny. Suplementacja karnityny w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych”.

29) Deficyt wielu karboksylaz - MCD

Opis:

Jest spowodowana deficytem enzymu HCS w limfocytach lub fibroblastach.

Objawy:

MCD o wczesnym początku – deficyt syntetazy holokarboksylaz: drgawki, hipotonia, ataksja.

MCD o późnym początku – deficyt biotynidazy: drgawki, hipotonia, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, wysypki skórne, łysienie, zaburzenia immunologiczne.

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: $\uparrow$ C5OH, $\uparrow$ Ala, N- $\downarrow$ C0-C16;
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: kwas 3-OH-izowalerianowy, 3-metylokrotonyloglicyna;
- 3) w surowicy analiza aminokwasów: $\uparrow$ Ala, $\downarrow$ karnityna;
- 4) oznaczenie biotynidazy w suchej kropli krwi lub surowicy (analiza ilościowa).

Leczenie:

Próba zastosowania biotyny w dawkach farmakologicznych.

30) Deficyt liazy 3-HMG-CoA – 3-HMG

Opis:

Liaza 3-hydroksy-3-metyloglutaryloCoA (HMG) jest niezbędna w ketogenezie, a także w ostatnim etapie katabolizmu leucyny. Wykrycie choroby może być w różnym wieku.

Objawy:

Ostra hipoglikemia hypoketotyczną, kwasica metaboliczna, dysfunkcja wątroby, często zgon w przebiegu epizodu przypominającego zespół Reye'a.

Diagnostyka:

- 1) we krwi na bibule przesiewowej metodą MS/MS: C5-OH, C6DC;
- 2) w moczu analiza kwasów organicznych metodą GC/MS: kwas 3-hydroksy-3-metyloglutarowy, kwas 3-metyloglutakonowy.

Leczenie:

Dieta z ograniczeniem białka naturalnego, regularne posiłki, unikanie przedłużonego głodzenia.

1.1.2 Choroby objęte badaniem pilotażowym – planowane do wdrożenia po zakończeniu pilotażu

Wprowadzenie badań pilotażowych dla badań przesiewowych w kierunku **ciężkich wrodzonych niedoborów odporności, galaktozemii oraz wybranych chorób lizosomalnych** jest szczególnie uzasadnione.

Po pierwsze, dostępność leczenia dla tych chorób stanowi istotny warunek dla wprowadzenia badań przesiewowych. Wczesne wykrycie tych schorzeń pozwala na wdrożenie terapii w fazie przedobjawowej, co jest kluczowe dla poprawy prognozy oraz jakości życia pacjentów.

Po drugie, doświadczenia międzynarodowe potwierdzają skuteczność takich badań. Ciężkie wrodzone niedobory odporności oraz galaktozemia są już objęte obowiązkowymi badaniami przesiewowymi w wielu rozwiniętych krajach, w tym w USA i większości krajów europejskich. Wprowadzenie tych badań do polskiego programu przesiewowego pozwoli na synchronizację z międzynarodowymi standardami i praktykami, co przyczyni się do podniesienia jakości opieki zdrowotnej w kraju.

Dodatkowo, przeprowadzone badania pilotażowe, w tym te realizowane w ramach programów transgranicznych, potwierdziły skuteczność i opłacalność testów przesiewowych dla ciężkich wrodzonych niedoborów odporności i galaktozemii. Kontynuacja prac ma na celu dalsze doskonalenie testów i integrację z istniejącymi programami przesiewowymi, co pozwoli na efektywne wykorzystanie zasobów i technologii w Polsce.

IMiD prowadzi prace nad integracją testów przesiewowych oraz oceną dostępnych testów komercyjnych, co sprzyja wprowadzeniu badań na szerszą skalę. Planowane badania pilotażowe mają na celu dalsze doskonalenie metod i zapewnienie ich efektywności przed pełnym wdrożeniem. Dzięki temu możliwe będzie dokładne dopasowanie metod do lokalnych warunków oraz uzyskanie niezbędnych danych do ewentualnego rozszerzenia programu przesiewowego.

1) Ciężkie wrodzone niedobory odporności – SCID

Opis choroby:

Wrodzone niedobory odporności (WNO, pierwotne niedobory odporności) to heterogenna grupa chorób, które zaburzą działanie komponentów układu odpornościowego, prowadząc do upośledzenia procesu odpowiedzi immunologicznej. Do tej pory opisano w tej grupie ponad 400 jednostek chorobowych, zaś częstość ich występowania szacowana jest na 1/2000-3000. Mimo coraz szerzej dostępnych badań, diagnostyka i rozpoznanie chorób z grupy wrodzonych niedoborów odporności cały czas jest znacząco opóźnione, a ukierunkowana diagnostyka jest prowadzona dopiero w momencie wystąpienia objawów klinicznych. Najcięższy problem

kliniczny stanowią ciężkie złożone niedobory odporności (SCID). Pierwsze objawy kliniczne pojawiają się w okresie noworodkowym i ich przebieg jest dramatyczny, często dzieci wskutek infekcji umierają przed ukończeniem 2r.ż.. U pacjentów można stwierdzić zaburzenia dojrzewania tymocytów, nieprawidłową liczbę komórek T, B i/lub NK, lub zaburzenia ich funkcjonowania. Skutkuje to zaburzeniami odpowiedzi immunologicznej humoralnej i komórkowej.

Ciężkie wrodzone niedobory odporności to grupa chorób genetycznie uwarunkowanych, spowodowanych obecnością mutacji w genach kodujących białka odpowiedzialne za prawidłowy rozwój i funkcjonowanie układu immunologicznego, w tym dojrzewanie i aktywność limfocytów B i T. W większości dziedziczą się autosomalnie recesywnie lub w sposób sprzężony z chromosomem X (np. ciężki złożony niedobór odporności T-B+ spowodowany niedoborem łańcuchów gamma). Zgodnie z najnowszą klasyfikacją IUIS z 2022, w obrębie grupy SCID można wyróżnić ok. 17 podtypów choroby w zależności od uszkodzonego genu. W przebiegu wszystkich obserwuje się zmniejszoną liczbę limfocytów T (CD3+), której może towarzyszyć limfopenia B i zmniejszenie liczby komórek NK. Zaburzenia odpowiedzi immunologicznej może wystąpić także w zespołach przebiegających z zaburzeniami dojrzewania grasicy (np. zespół CHARGE, alimfoidalna torbielowata dysgenезja grasicy, zespół uszno-twarzowo-szyjny, zespół mikrodelecji 22q11). Odrębną grupę pacjentów stanowią chorzy z agammaglobulinemią, w przebiegu której obserwuje się znaczne obniżenie poziomu przeciwciał wszystkich klas (IgG <200mg/dL) oraz limfopenię B (<1%). W większości przypadków choroba dziedziczy się w sposób sprzężony z chromosomem X (101).

Objawy:

W przypadku ciężkich wrodzonych niedoborów odporności/agammaglobulinemii objawy w postaci nawracających infekcji, nie odpowiadających na typowe leczenie, występują już w pierwszych tygodniach lub miesiącach życia dziecka. Podanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może prowadzić do uogólnionego zakażenia organizmu, zaś wykonanie transfuzji (nienaświetlane preparaty krwiopochodne) do rozwoju choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”. Zakażenia prowadzą do wystąpienia objawów i ewentualnych powikłań typowych dla infekcji i dotyczą one różnych układów ciała. Wtórnie u dzieci z wrodzonymi niedoborami odporności mogą wystąpić objawy neurologiczne (zapalenie opon mózgowych, ropień mózgu), oddechowe (zapalenie płuc, zakażenia dróg oddechowych), ze strony układu pokarmowego (biegunki, zapalenie żołądka, wątroby, trzustki lub jelita cienkiego), sercowo-naczyniowe (zapalenie wsierdza, osierdza, naczyń krwionośnych), nerkowe (kłębuszkowe zapalenie nerek, posocznica), endokrynologiczne lub reumatologiczne. Jeśli nie zostanie

wdrożone odpowiednie leczenie, infekcje wirusowe, bakteryjne lub grzybicze prowadzą do śmierci dziecka (100).

Częstość występowania:

SCID $\approx 1/55.000-60.000$, należą do grupy chorób rzadkich

Diagnostyka:

Diagnostyka wrodzonych niedoborów odporności uwzględnia szeroki, specjalistyczny panel badań laboratoryjnych, obejmujący analizę morfologii krwi obwodowej (najczęściej zmniejszenie liczby limfocytów T < 3000 komórek/ μ l i B $< 1\%$), pomiar stężenia immunoglobulin w surowicy (brak własnych, swoistych przeciwciał, mogą być obecne przeciwciała IgG pochodzenia matczynego), ocenę populacji limfocytów T, B i NK za pomocą cytometrii przepływowej (immunofenotypowanie), testy transformacji blastycznej oraz badania genetyczne, najczęściej oparte o analizę wysokoprzepustową.

Przełomem w diagnostyce wrodzonych niedoborów odporności stały się badania przesiewowe noworodków w kierunku tych schorzeń. Pierwsze badania tego typu rozpoczęły się w 2008 r. w Stanach Zjednoczonych, zaś w 2010 r. SCID został dopisany do listy RUSP (ang. Recommended Uniform Panel Screening). W znaczącej większości państw badanie przesiewowe są ograniczone do analizy niedoborów odporności spowodowanych niedoborem limfocytów T – analizowane są koliste cząsteczki DNA tzw. TREC (ang. T-cell receptor excision circles) powstające w wyniku procesu rearanżacji genów kodujących receptory limfocytów T. Dla niektórych populacji dodatkowo jest wykonywana analiza ilościowa cząsteczek KREC (ang. kappa recombination excision circles), które powstają w wyniku rearanżacji genów kodujących przeciwciała (IG). Proces rearanżacji genów ma miejsce w grasicy (TCR) lub szpiku kostnym (IG) i jest odpowiedzialny za zwiększenie różnorodności produkowanych przeciwciał i receptorów limfocytów T, co umożliwia wszechstronną odpowiedź immunologiczną.

Minusem testów przesiewowych opartych o analizę KREC i TREC jest możliwość identyfikacji pacjentów z limfopenią B lub T-komórkową, która może rozwinąć się wtórnie np. jako objaw określonego zespołu chorobowego lub przyjmowanie przez matkę leków immunosupresyjnych. Nie zmienia to faktu, że badanie przesiewowe identyfikuje wszystkie postaci SCID z liczbą limfocytów T niższą niż 300 komórek/ μ l, przypadki przepuszczającego SCID (ang. leaky SCID) spowodowanych obecnością mutacji hypomorficznych w znanych genach związanych z patogenezą tej choroby. Zgodnie z danymi literaturowymi specyficzność testu została oszacowana na 99,98%, zaś liczba wyników fałszywie pozytywnych jest stosunkowo niska. Ewentualne wyniki fałszywie pozytywne są weryfikowane w testach drugiego rzutu, które umożliwiają ostateczne potwierdzenie SCID/agammaglobulinemii.

Również w wielu krajach europejskich badania w kierunku SCID stanowią badanie rutynowe. Standardowo są wykonywane jednocześnie z testem w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) dzięki zastosowaniu specjalnych zestawów diagnostycznych. W Polsce w latach 2018-2020 w ramach programu Pomerania (realizowanego przez Instytut Matki i Dziecka i Pomorski Uniwersytet Medyczny wraz z 2 partnerami niemieckimi) były prowadzone wstępne badania pilotażowe, które objęły populację noworodków z województwa zachodniopomorskiego i Meklemburgii. Przebadano w sumie 44 tysiące noworodków, zaś rozpoznanie SCID postawiono u 4 dzieci, u których wdrożono odpowiednie leczenie (HSCT, przetoczenie immunoglobulin). Należy podkreślić, że badania te były prowadzone z wykorzystaniem testu umożliwiającego jedynie diagnostykę wrodzonych niedoborów odporności, bez uwzględnienia możliwości diagnostyki SMA.

Leczenie:

U pacjentów z wrodzonym niedoborem odporności / agammaglobulinemią kluczowe jest szybkie rozpoznanie choroby i podjęcie odpowiednich działań terapeutycznych. W pierwszej kolejności są podejmowane działania mające na celu ochronę dziecka przed ewentualnymi zakażeniami, a następnie jest wdrażane leczenie przynoszące dłuższy efekt. Dysponujemy sposobami leczenia pacjentów, które wdrożone w okresie przedobjawowym (przed wystąpieniem pierwszej infekcji), będą zapobiegać wystąpieniu komplikacji, które stanowią zagrożenie dla życia pacjenta. W terapii dzieci z WNO wykorzystuje się następujące podejścia terapeutyczne:

1) przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) od odpowiednio dobranego dawcy, najczęściej członka rodziny. Badania retrospektywne wykazały, że najlepsze efekty uzyskiwane są u dzieci, które wcześniej nie chorowały i przeszły przeszczep przed ukończeniem 3,5 m.ż. – 94% pacjentów przeżywa przynajmniej 2 lata. U starszych dzieci przeżycie zależy od obecności infekcji - do 2 r.ż. dożywa 90% pacjentów bez objawów infekcji w momencie przeszczepu, 82% z wyleczoną infekcją i jedynie 50% z aktywną infekcją w momencie przeszczepu. Ponadto przeprowadzone analizy farmakoekonomiczne wskazują na efektywność kosztową wprowadzenia badań przesiewowych w kierunku SCID, co przekłada się na wcześniejsze rozpoczęcie leczenia i lepsze rokowania odnośnie przeżycia pacjentów. (103);

2) przetoczenia immunoglobulin – wykorzystywane u pacjentów z agammaglobulinemią, podanie przeciwciał od dawcy ma umożliwić ochronę przed drobnoustrojami i zapobiec ewentualnym infekcjom;

3) enzymatyczna terapia zastępcza – wykorzystywana u pacjentów z defektem konkretnych szlaków metabolicznych, polegająca na podaniu aktywnego enzymu. Przykładem w WNO jest

zatwierdzona przez FDA terapia preparatem Revcovi dla pacjentów z deficytem deaminazy adenozynowej;

4) terapia genowa ex vivo polegająca na pobraniu hematopoetycznych komórek macierzystych od pacjenta i ich modyfikacji z wykorzystaniem odpowiednich wektorów zawierających prawidłowy gen kodujący specyficzne białko, którego deficyt został stwierdzony w trakcie diagnostyki. Procedury z wykorzystaniem tego podejścia znajdują się w trakcie badań klinicznych (NCT05071222, NCT05432310, NCT04797260, NCT03601286, NCT01306019, NCT03538899);

5) przeszczep grasicy – wykonywany u pacjentów z zaburzeniami rozwoju tego narządu, występującymi w przebiegu zespołów wad wrodzonych (zespół mikrodelecji 22q11, zespół CHARGE). Opublikowane w 2024 r. wyniki tego podejścia terapeutycznego wskazują na lepsze wyniki leczenia uzyskiwane u dzieci zdiagnozowanych w ramach programu badań przesiewowych noworodków w kierunku SCID (u których podjęto leczenie przed ukończeniem 4 m.ż.) w porównaniu do grupy dzieci zdiagnozowanych na podstawie obecności objawów klinicznych. Kluczowe było wczesne rozpoznanie choroby i szybkie podjęcie leczenia optymalnie przed wystąpieniem pierwszych infekcji. U młodszych pacjentów obserwowano szybszą odbudowę odpowiedzi immunologicznej wskutek wcześniejszej tymopoezy i szybszego wzrostu liczby limfocytów T po wykonanym przeszczepie (102).

W Polsce leczenie pacjentów z wrodzonymi niedoborami odporności odbywa się w wyspecjalizowanych klinikach w dużych ośrodkach akademickich lub instytutach naukowo-badawczych (np. Instytut Pominik Centrum Zdrowia Dziecka - Klinika Immunologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy - Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum UJ, Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii).

Metodologia testu:

Wdrożony test będzie umożliwiał jednoczesną analizę próbek pod kątem rdzeniowego zaniku mięśni i ciężkich wrodzonych niedoborów odporności. Będzie on wykonywany z wykorzystaniem komercyjnego zestawu opartego o technikę ilościowego PCR w czasie rzeczywistym. W przypadku analizy w kierunku SMA umożliwi identyfikację pacjentów z homozygotyczną delecją eksonu 7 genu SMN1, która jest identyfikowana u 95-98% pacjentów z tą chorobą. Brak produktu amplifikacji, przy obecności produktu dla genu referencyjnego, jest wskazaniem do weryfikacji wyniku badania z wykorzystaniem rutynowego testu diagnostycznego (MLPA).

W przypadku ciężkich wrodzonych niedoborów odporności test ma charakter ilościowy.

Umożliwia ocenę dokładnej liczby cząsteczek TREC (ang. T-cell receptor excision circles) i KREC (ang. kappa recombination excision circles) w badanej próbce. Brak lub znacząco niski poziom tych cząsteczek wskazuje na możliwość wystąpienia u pacjenta limfopenii spowodowanej wrodzonym niedoborem odporności lub czynnikami zewnętrznymi (np. wcześniactwo, immunosupresja u matki). Nieprawidłowy wynik badania jest wskazaniem do wykonania badań weryfikujących obejmujących m.in. ocenę stanu pacjenta (badanie podmiotowe uwzględniające okres perinatalny), ocenę morfologii krwi obwodowej, ocenę populacji limfocytów T i NK za pomocą cytometrii przepływowej (immunofenotypowanie) oraz badanie genetyczne. W przypadku dzieci urodzonych przedwcześnie / o niskiej masie urodzeniowej jest wskazane ponowne wykonanie badania w wieku odpowiadającym 32 tygodniowi ciąży, i ewentualne powtórzenie testu w wieku odpowiadającym 37 tygodniowi ciąży (99).

Analiza jest oparta o badanie molekularne wykorzystujące technikę ilościowego PCR w czasie rzeczywistym (ang. quantitative Real-Time PCR, qRT-PCR). Umożliwia ona ilościową ocenę produktu amplifikacji względem genu referencyjnego. W teście są wykorzystywane sondy fluorescencyjne specyficzne dla genu referencyjnego i genu *SMN1* oraz cząsteczek TREC i KREC, które powstają w wyniku rearanżacji genów kodujących receptory limfocytów T i immunoglobuliny produkowane przez limfocyty B.

Do badania jest wykorzystywany preparat uzyskany z wysuszonych kropli krwi pobranych na bibułę (DBS), który jest przygotowywany zgodnie z instrukcją producenta zestawu. Następnie wyizolowany DNA jest powielany z wykorzystaniem zestawu starterów i sond – test jest prowadzony jednocześnie dla SMA i SCID (w jednej probówce). W reakcji amplifikacji jest powielany gen referencyjny, gen *SMN1* oraz cząsteczki TREC i KREC. W przypadku genu *SMN1* test ma charakter jakościowy – brak produktu amplifikacji wskazuje na możliwość wystąpienia u badanego homozygotycznej delecji eksonu 7 genu *SMN1*. W przypadku analizy w kierunku SCID test ma charakter ilościowy – zastosowanie krzywych standardowych umożliwia dokładną ocenę liczby cząsteczek TREC i KREC w badanej próbce. Wyniki tego testu są interpretowane na podstawie ustalonych kryteriów odcięcia – wynik poniżej jest traktowany jako nieprawidłowy i jest wskazaniem do powtórzenia testu lub podjęcia badań weryfikacyjnych. Brak amplifikacji dla genu referencyjnego świadczy o nieodpowiedniej jakości DNA stosowanego w reakcji – w takiej sytuacji konieczne jest ponowne przeprowadzenie testu z uwzględnieniem ponownej izolacji DNA.

Do każdej reakcji są stosowane odpowiednie kontrole: dołączone do zestawu kontrole pozytywne i negatywne (zgodnie z zaleceniami producenta zestawu). Każdorazowo jest także wykonywana kontrola czystości reakcji PCR (próbka bez DNA). Dodatkowo jest stosowana także kontrola pozytywna dla SMA (krew pacjenta z potwierdzonym SMA pobrana na bibułę do

badania przesiewowych).

SMA: Analogicznie jak w teście pojedynczym dla wszystkich próbek, dla których wynik testu przesiewowego da wynik pozytywny wskazujący na obecność homozygotycznej delecji eksonu 7 genu *SMN1*, zostanie wykonana weryfikacja wyniku badania z wykorzystaniem techniki MLPA. Jest to podejście stosowane przez laboratoria zajmujące się badaniami przesiewowymi noworodków w kierunku SMA, jak również rekomendowane w protokole do testu przesiewowego. W przypadkach wątpliwych (np. brak możliwości uzyskania wyniku informacyjnego dla SMA i konieczność ponownego pobrania krwi noworodka na bibułę) będzie stosowany jako alternatywa test PCR-HRM.

Wynik MLPA potwierdzający obecność homozygotycznej delecji eksonu 7 genu *SMN1* jest wskazaniem do wezwania pacjenta do ośrodka zajmującego się leczeniem SMA (lista ośrodków ustalona we współpracy z Zespołem Koordynacyjnym ds. leczenia chorych na rdzeniowy zanik mięśni) w celu oceny klinicznej noworodka oraz pobrania krwi żyłnej na badanie weryfikujące. Badanie jest wykonywane za pomocą testu MLPA z wykorzystaniem DNA izolowanego z krwi żyłnej. Odbywa się w Zakładzie Genetyki Medycznej IMiD, który ma ponad 20-letnie doświadczenie w diagnostyce molekularnej rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) oraz regularnie poddaje się testom kontroli jakości organizowanym przez European Molecular Genetics Quality Network (EMQN), z którego uzyskuje wyniki pozytywne potwierdzone certyfikatem jakości. Wynik badania natychmiast jest przekazywany do ośrodka kierującego, który w zależności od liczby kopii genu *SMN2*, wdraża odpowiednie postępowanie (leczenie lub obserwacja).

W przypadku rdzeniowego zaniku mięśni nie jest konieczne prowadzenie dodatkowych badań (biochemicznych / molekularnych) monitorujących przebieg leczenia. W chwili obecnej dalsze śledzenie losów pacjenta opiera się na ocenie jego stanu klinicznego w trakcie kolejnych wizyt w ośrodku regionalnym.

SCID: Jeśli w badaniu pierwszego rzutu poziom TREC / KREC byłby krytycznie niski (<1 kopii / ul, przy odpowiednim poziomie amplifikacji dla genu referencyjnego), pacjenci powinni zostać wezwani na natychmiastową wizytę w regionalnym ośrodku eksperckim (wskazanym przez konsultantów krajowych / wojewódzkich w zakresie immunologii klinicznej), poddani badaniu przedmiotowemu i podmiotowemu, a także należy u nich wykonać dokładną ocenę morfologii krwi, zaawansowane analizy z wykorzystaniem cytometrii przepływowej (immunofenotypowanie; ocena populacji komórkowych przez analizę białek powierzchniowych: CD3, CD4, CD8, CD45RA, CD45RO, CD19, CD16, CD56, CD4, CD31, TCR), testy proliferacji limfocytów, ocenę poziomu immunoglobulin, analizę genetyczną z wykorzystaniem technik wysokoprzepustowych (analiza genów kodujących białka niezbędne dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania układu immunologicznego, których mutacje stanowią przyczynę wystąpienia

SCID; sekwencjonowanie panelowe), w szczególnych przypadkach także testy promieniowrażliwości, ocenę aktywności enzymatycznej deaminazy adenozy (ADA) i fosforylasy nukleozydów purynowych (PNP) oraz test różnorodności TCR Vbeta. Wykonanie tych badań ma na celu różnicowanie wrodzonych niedoborów odporności i limfopenii spowodowanej działaniem czynników zewnętrznych, określenie podtypu choroby i jest warunkiem wdrożenia prawidłowego leczenia. W przypadku noworodków z niskimi poziomami TREC / KREC (odpowiednio 1-6 i 1-4 kopii) postępowanie zakłada ponowne pobranie krwi na bibułę do badań przesiewowych i ponowne wykonanie badania w celu oceny ilościowej. W przypadku uzyskania wyniku pozytywnego, postępowanie wygląda jak w przypadkach pilnych. Badania potwierdzające rozpoznanie kliniczne uwzględniają także metody wysokoprzepustowe, takie jak analiza panelu genów związanych z patogenezą WNO (w pierwszej kolejności geny związane z agammaglobulinemią, SCID i zaburzeniami rozwoju grasicy, jeśli wynik niekonkluzywny – sekwencjonowanie eksomu) oraz analiza pod kątem obecności aberracji chromosomowych, w których przebiegu mogą wystąpić niedobory odporności (MLPA, aCGH). Dodatkowymi testami, które można wykonać przed wezwaniem pacjenta do ośrodka eksperckiego są: wykonanie analizy ilościowej populacji limfocytów T (CD3+) w krwi pobranej na bibułę do badań przesiewowych (test i.Mune NEO, Epimune Diagnostics) oraz sekwencjonowanie TREC w celu identyfikacji polimorfizmów, których obecność może powodować uzyskanie wyniku fałszywie pozytywnego.

W przypadku wrodzonych niedoborów odporności nie jest konieczne prowadzenie dodatkowych badań (biochemicznych / molekularnych) monitorujących przebieg leczenia. W chwili obecnej dalsze śledzenie losów pacjenta opiera się na ocenie jego stanu klinicznego, uwzględniającego wyniki badań laboratoryjnych, w trakcie kolejnych wizyt w ośrodku specjalistycznym.

Klasyfikacja wybranych WNO, których rozpoznanie jest możliwe w wyniku prowadzenia badań przesiewowych (na podstawie klasyfikacji IUIS 2022 (101).

Niedobory odporności z obniżonym poziomem limfocytów T

1. SCID T-B+

- 1.1. Ciężki złożony niedobór odporności T-B+ z powodu niedoboru IL-7Ralfa – *IL7R* (AR)
- 1.2. Ciężki złożony niedobór odporności T-B+ z powodu niedoboru CD3delta/CD3epsilon/CD3zeta – *CD3D, CD3E, CD3Z* (AR)
- 1.3. Ciężki złożony niedobór odporności T-B+ z powodu niedoboru CD45 – *PTPRC* (AR)

- 1.4. Ciężki złożony niedobór odporności z powodu niedoboru LAT – *LAT*(AR)
- 1.5. Ciężki złożony niedobór odporności z powodu niedoboru *CORO1A* – *CORO1A*(AR)
- 1.6. Ciężki złożony niedobór odporności z powodu niedoboru *LCP2* – *LCP2*(SLP76, AR)
- 1.7. Ciężki złożony niedobór odporności z powodu niedoboru *ITPKB* – *ITPKB*(AR)
- 1.8. Ciężki złożony niedobór odporności T-B+ spowodowany niedoborem łańcuchów gamma – *IL2RG*(XL)
- 1.9. Ciężki złożony niedobór odporności T-B+ z powodu niedoboru *JAK3* – *JAK3*(AR)
2. SCID T-B-NK+
 - 2.1. Niedobór ligazy DNA IV – *LIG4*(AR)
 - 2.2. Złożony niedobór odporności - małogłowie - opóźnienie wzrostu - wrażliwość na promieniowanie jonizujące – *NHEJ1*(AR)
 - 2.3. Ciężki złożony niedobór odporności z powodu deficytu DNA-PKcs – *PRKDC*(AR)
 - 2.4. Ciężki złożony niedobór odporności z powodu całkowitego deficytu *RAG1/2* – *RAG1/RAG2*(AR)
 - 2.5. Ciężki złożony niedobór odporności z powodu niedoboru *DCLRE1C* – *DCLRE1C*(AR)
3. SCID T-B-NK-
 - 3.1. Ciężki złożony niedobór odporności z powodu niedoboru deaminazy adenozy – *ADA*(AR)
 - 3.2. Choroba podobna do LAD u dzieci spowodowana niedoborem *RAC2* – *RAC2*(AD)
 - 3.3. Ciężki złożony niedobór odporności z leukopenią – *AK2*(AR)

Zaburzenia dojrzewania grasicy:

1. Zespół CHARGE – *CHD7*(AD)
2. Alimfoidalna torbielowata dysgeneza grasicy – *FOXN1*(AD, AR)
3. Zespół uszno-twarzowo-szyjny – *PAX1*(AR)
4. Zespół mikrodelecji 22q11 – *TBX1*(AD, zespół chromosomowy)

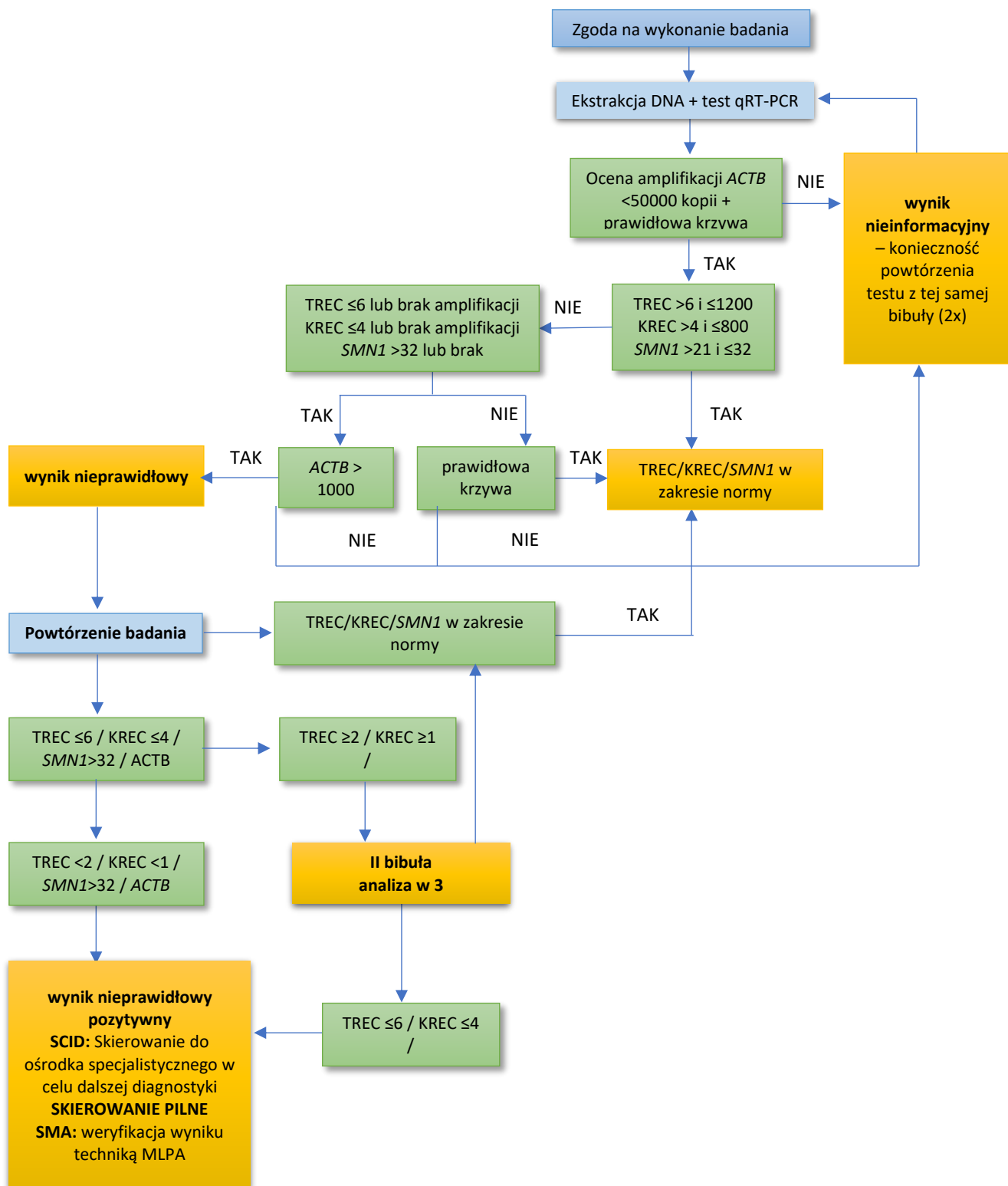
Agammaglobulinemia

1. Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X – *BTK*
2. Agammaglobulinemia dziedzicząca się autosomalnie recesywnie – *IGHM, CD79A, CD79B, BLNK, IGLL1, TCF3, PIK3R1, PIK3CD, SLC39A7, FNIP1*
3. Agammaglobulinemia dziedzicząca się autosomalnie dominująco – *TCF3, TOP2B, SPI1, LRRC8A (?)*

Mieszane niedobory odporności (combined immunodeficiencies), w tym postaci syndromiczne; przykładowo:

1. Niedobór fosforylasy nukleozydów purynowych – *PNP*(AR)
2. Zespół z niepełnosprawnością intelektualną, opóźnieniem mowy, cechami dysmorfii i nieprawidłowościami komórek T – *BCL11B*(AD)
3. Niedobór *EXTL3*- Zespół dysplazji szkieletowej-niedoboru odporności związanej z limfocytami T-opóźnionego rozwoju - *EXTL3*(AR)
4. Ektrodaktylia - dysplazja ektodermalna - rozszczep wargi/podniebienia (EEC) - *TP63*(AD)
5. Zespół Renpenninga - *PQBP1*(XLR)
6. Zespół TAR - *RBM8A*(AR)
7. Trisomia 21 (zespół chromosomowy)
8. Ataksja telenagiektazja – *ATM*(AR)
9. Trisomia 18 – zespół chromosomowy
10. Zespół Jacobsena (mikrodelecja 11q24.1, zespół chromosomowy)
11. Zespół CLOVES - *PIK3CA* (mutacje somatyczne)
12. Zespół Frynsa – brak genu w OMIM
13. Zespół Nijmegen – *NBN*(AR)
14. Zespół Noonan (ok. 20 genów, AD, AR)

Schemat diagnostyczny SCID/SMA:



2. Galaktozemia

Opis:

Częstość występowania klasycznej galaktozemii (type 1 galactosemia, classic galactosemia, OMIM #230400) szacuje się na około 1:40 000 – 60 000 w populacji kaukaskiej. Choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Klasyczna galaktozemia jest zaburzeniem metabolizmu węglowodanów spowodowanym brakiem aktywnego enzymu urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanu (GALT), co uniemożliwia przemianę galaktozy do glukozy.

Objawy:

Pierwsze objawy choroby pojawiają się najczęściej w 2-4 dobie życia i początkowo są mało specyficzne. Może występować słabe łaknienie, wymioty, biegunka, ubytek masy ciała, apatia. Szybko dochodzi do uszkodzenia funkcji wątroby, co prowadzi do hiperbilirubinemii, cholestazy, nasilonych zaburzeń krzepnięcia, hipoalbuminemii. Częstym objawem choroby jest także tubulopatia manifestująca się glukozurią, białkomoczem i kwasicą metaboliczną. Wysokie stężenie galaktozy może być przyczyną zaćmy wrodzonej lub obrzęku mózgu. Stan ogólny dziecka szybko się pogarsza. Mogą dołączać się różnego rodzaju zakażenia, takie jak posocznica, zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego, czy zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Szczególnie charakterystyczna dla galaktozemii jest sepsa o etiologii *E.coli*.

Do późnych objawów galaktozemii należą nieharmonijny i/lub opóźniony rozwój intelektualny, zaburzenia rozwoju mowy czynnej, dysfunkcje neurologiczne, osteopenia, niedoczynność jajników (u kobiet). Nasilenie objawów zależy częściowo od wieku rozpoznania i włączenia leczenia dietą eliminacyjną oraz dalszego przestrzegania diety.

Postawienie właściwego rozpoznania i niezwłoczne wykluczenie z diety galaktozy wpływa istotnie na poprawę stanu ogólnego dziecka, ustępowaniem objawów klinicznych i normalizacją wyników badań laboratoryjnych. Niewłaściwa lub opóźniona diagnoza często doprowadza do zgonu noworodka wśród objawów niewydolności wielonarządowej i zakażenia uogólnionego.

Diagnostyka:

Krew na bibule przesiewowej: ↓↓ aktywność urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanu (GALT; metoda półilościowa) oraz ↑↑ galaktoza całkowita (galaktozo-1-fosforan + galaktoza).

Izolowane erytrocyty z krwi obwodowej: ↓↓ aktywność GALT (oznaczenie ilościowe) ↑↑ galaktozo-1-fosforanu (Gal-1-P).

Surowica: ↑↑ galaktoza

W krwi pobranej na bibułę metodą MS/MS: ↑↑ Gal-1-P, ↑ galaktoza, ↑ Gal-1-P/Gal.

Diagnostyka różnicowa: różnicowanie z deficytami mutarotazy galaktozy (Galaktozemia IV), epimerazy galaktozy (Galaktozemia III) lub galaktokinazy (Galaktozemia typu II). Oznaczenie galaktozy, galaktozo-1-fosforanu, Gal-1-P/Gal wraz z oznaczeniem aktywności GALT, analiza mutacji lub oznaczenie aktywności enzymów.

Monitorowanie terapii: monitorowanie stężeń Gal-1-P i galaktozy w izolowanych erytrocytach i surowicy bądź krwi pobranej na bibułę (metoda MS/MS).

Analiza molekularna - badanie mutacji w genie *GALT* - w populacji polskiej najczęstsze mutacje to Gln188Arg i Lys285Asn.

Leczenie:

Dieta bezlaktozowa z ograniczeniem galaktozy, suplementacja wapnia i witaminy D3, hormonalna terapia zastępcza u kobiet.

3. Choroby lizosomalne

Lizosomalne choroby spichrzeniowe (LSD, ang. lysosomal storage disorders) to grupa około 50 genetycznie uwarunkowanych schorzeń, które są spowodowane dysfunkcją, niedoborem lub brakiem enzymów lizosomalnych. Prowadzi to do stopniowej akumulacji substratów w lizosomach, co w efekcie powoduje nieodwracalne uszkodzenia komórek i tkanek. Ponieważ objawy tych chorób nie są widoczne zaraz po urodzeniu, ich wczesne rozpoznanie na podstawie obserwacji klinicznej jest bardzo trudne.

Częstość występowania wybranych zaburzeń na świecie szacuje się następująco: choroba Pompego 1:10 000–50 000, choroba Fabry'ego 1:50 000–120 000, choroba Gauchera 1:50 000–140 000, oraz mukopolisacharydoza typu I 1:100 000–170 000. Wszystkie wymienione choroby są w Polsce objęte programami lekowymi.

W okresie pilotażowym jest planowane wykonanie badań dla 4 chorób, a decyzja czy wprowadzić komplet 4 chorób zostanie podjęta po zakończeniu badań pilotażowych i walidacji.

A. Choroba Pompego - deficyt aktywności alfa-glukozydazy (GAA)

Opis:

Choroba Pompego, znana również jako glikogenoza typu II, to dziedziczna choroba

autosomalna recesywna, spowodowana mutacjami w genie na chromosomie 17q25. Gen ten koduje enzym kwaśnej alfa-1,4-glukozydazy (GAA), odpowiedzialnej za rozkład glikogenu w lizosomach. W wyniku mutacji dochodzi do niedoboru lub braku aktywności GAA, co prowadzi do nadmiernego gromadzenia się glikogenu w komórkach, zwłaszcza mięśni szkieletowych, serca i układu nerwowego, wywołując różnorodne objawy związane z dysfunkcją tych narządów.

Objawy:

Objawy choroby Pompego zależą od poziomu aktywności enzymu GAA, co pozwala na podział choroby na dwie formy: postać niemowlęcą, klasyczną (*ang. IOPD - Infantile onset Pompe disease*), gdzie aktywność GAA jest mniejsza niż 1%, oraz postać późną (*ang. LOPD - late onset Pompe disease*), charakteryzującą się aktywnością GAA na poziomie 1-40%.

Klasyczna postać choroby o początku niemowlęcym (*ang. Infantile-Onset Pompe Disease, IOPD*) jest najcięższą postacią tej choroby, objawia się w pierwszych miesiącach życia i obejmuje ok 20% chorych. Do charakterystycznych objawów należą:

- kardiomegalia (powiększenie serca) i kardiomiopatia przerostowa – prowadząca do niewydolności serca,
- hipotonia mięśniowa (wiotkość mięśni, tzw. obraz dziecka wiotkiego) – zauważalna jako opóźnienie w rozwoju motorycznym - brak umiejętności osiągania podstawowych kamieni milowych, takich jak podnoszenie głowy, siadanie czy raczkowanie,
- niewydolność oddechowa – wynikająca z osłabienia mięśni oddechowych, może prowadzić do częstych infekcji dróg oddechowych,
- trudności w karmieniu – związane z osłabieniem mięśni odpowiedzialnych za ssanie i połykanie, co może prowadzić do słabego przyrostu masy ciała i opóźnienia w rozwoju,
- hepatomegalia (powiększenie wątroby) – związana z gromadzeniem się glikogenu w komórkach wątroby,
- uszkodzenie OUN – klinicznie prezentujące się niedosłuchem czuciowo-nerwowym a także zaburzeniami w sferze poznawczej.

Nieleczona postać choroby Pompego o wczesnym początku zazwyczaj skutkuje śmiercią przed końcem 1. r.ż., głównie z powodu niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Nieklasyczna postać choroby o późnym początku (*ang. late onset Pompe disease - LOPD*) różni się w zależności od poziomu aktywności GAA i cech indywidualnych pacjenta. U osób z LOPD enzym GAA jest częściowo aktywny, co opóźnia wystąpienie objawów do wieku około

30-40 lat, choć mogą się one pojawić w dowolnym momencie po ukończeniu 1.r.ż.. Do najczęstszych objawów należą:

- osłabienie mięśni – szczególnie w obrębie mięśni szkieletowych kończyn dolnych oraz przykręgosłupowych,
- zaburzenia chodu – trudności w utrzymaniu równowagi i koordynacji, co może prowadzić do problemów z chodzeniem i upadkami,
- bóle mięśniowe – uczucie sztywności i bólu w mięśniach, szczególnie po wysiłku,
- zmęczenie – ogólne uczucie zmęczenia i osłabienia,
- problemy z oddychaniem – związane z osłabieniem mięśni oddechowych, co może prowadzić do duszności i częstych infekcji płuc, a w konsekwencji do niewydolności oddechowej,
- hepatomegalia, dysfagia – w wyniku zajęcia mięśni opuszkowych i powiększenia języka,
- kardiomiopatia – mniej nasilona niż w postaci niemowlęcej, może występować w niektórych przypadkach.

Diagnostyka:

- badanie przesiewowe - oznaczenie aktywności GAA w suchej kropli krwi, ze względu na ryzyko otrzymania wyniku fałszywie dodatniego badanie to należy zawsze potwierdzić w innym typie próbki lub badaniem genetycznym,
- niedobór lub brak aktywności GAA we krwi (mierzonej w leukocytach lub izolowanych limfocytach), fibroblastach skóry lub w biopsji mięśnia,
- badanie molekularne potwierdzające występowanie mutacji w obu allelach genu GAA,
- oznaczenie GLc4 (tetrasacharyd glukozy) w moczu,
- badania laboratoryjne oceniające stopień uszkodzenia mięśni (stężenie kinazy kreatyninowej, dehydrogenazy mleczanowej, transaminaz w surowicy krwi).

Leczenie:

Podstawową formą terapii w chorobie Pompego jest enzymatyczna terapia zastępcza. Leczenie odbywa się wyłącznie w klinikach realizujących program lekowy B.22- *Leczenie choroby Pompego (ICD-10 E 74.0)*. W ramach programu pacjentom jest podawany preparat rekombinowanej kwaśnej ludzkiej alfa alglukozydazy w dawce 20 mg/kg masy ciała, raz na dwa tygodnie, w postaci infuzji.

W przypadku postaci niemowlęcej leczenie enzymatyczne należy rozpocząć zaraz po wykryciu choroby, a następnie regularnie monitorować efekty terapii, przebieg choroby oraz ewentualne powikłania i działania niepożądane.

W przypadku postaci późnej choroby Pompego brak *consensusu* co do optymalnego momentu rozpoczęcia terapii enzymatycznej po wykryciu w badaniach przesiewowych noworodków. Monitorowanie przebiegu choroby u tych pacjentów wymaga regularnych kontroli co kilka miesięcy (4-6 miesiące.), w tym spirometrii, echa serca, EMG, USG lub MRI mięśni oraz badania biomarkera Glc4 w moczu.

B. Choroba Fabryego – deficyt aktywności enzymu alfa-galaktozydazy A (GLA)

Opis:

Choroba Fabry’ego to rzadka lizosomalna choroba spichrzeniowa, spowodowana mutacją w genie GLA, która prowadzi do niedoboru enzymu alfa-galaktozydazy A. W wyniku tego dochodzi do odkładania się globotriaosylceramidu (GL-3) w różnych tkankach i narządach, co zaburza ich funkcjonowanie. Choroba ta dziedziczy się w sposób sprzężony z chromosomem X, co sprawia, że jest częściej spotykana u mężczyzn. Heterozygotyczne kobiety mogą również doświadczać objawów o różnym nasileniu, które zazwyczaj pojawiają się kilka lat później niż u mężczyzn.

Objawy:

W młodym wieku:

- parestezje - ostry, palący ból dystalnych kończyn,
- hipertermia, zaburzenia tolerancji wysokich temperatur, upośledzenie wydzielania potu,
- bóle brzucha, zaparcia, biegunki, mdłości, wymioty,
- zmiany skórne - czerwono-purpurowa wysypka na udach, pośladkach, podbrzuszu,
- zmętnienie rogówki, zaćma,
- postępujące upośledzenie słuchu.

W wieku dorosłym:

- zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (przerost lewej komory serca, zaburzenia rytmu i przewodzenia),
- choroby nerek, których głównym objawem jest białkomocz; z czasem może dochodzić do niewydolności nerek,
- uczucie zmęczenia, szumy uszne, zawroty głowy,
- problemy psychiczne - stany lękowe, izolacja, depresja, poczucie winy.

Diagnostyka:

- badanie przesiewowe - oznaczenie aktywności GLA w suchej kropli krwi, ze względu na ryzyko otrzymania wyniku fałszywie dodatniego badanie to należy zawsze potwierdzić w innym typie próbki lub badaniem genetycznym,
- niedobór lub brak aktywności GLA we krwi (mierzonej w leukocytach lub izolowanych limfocytach), fibroblastach skóry lub w biopsji mięśnia,
- oznaczenie globotriaosyloceramidu (Gb3) i/lub globotriaosylosfingozyny (lizo-Gb3) w surowicy krwi,
- badanie molekularne potwierdzające występowanie mutacji w obu allelach genu GLA.

Leczenie:

Leczenie choroby Fabry'ego obejmuje enzymatyczną terapię zastępczą oraz terapię objawową i wspomagającą. W ramach programu lekowego B.104 (ICD 10 E.75.2) są refundowane agalzydaza alfa i beta, podawane dożylnie co dwa tygodnie (w dawce 0,2 mg/kg dla formy alfa, 1 mg/kg dla formy beta) oraz migalastat, przyjmowany doustnie (w dawce 123 mg co drugi dzień). Agalzydaza alfa i beta są dostępne dla pacjentów od 8. roku życia, natomiast migalastat dla osób powyżej 16. r.ż.

C. Choroba Gauchera - deficyt aktywności enzymu glukocerebrozydazy (GBA)

Opis:

Choroba Gauchera to rzadkie schorzenie metaboliczne o podłożu genetycznym, spowodowane niedoborem enzymu glukocerebrozydazy. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Brak aktywności tego enzymu prowadzi do akumulacji glukocerebrozydów, tłuszczowych substancji, w komórkach, co skutkuje ich uszkodzeniem. Istnieją trzy główne typy choroby, które różnią się nasileniem objawów i ich przebiegiem.

Objawy:

Typ I – klasyczna postać nieneuropatyczna – jest najczęstszą formą choroby Gauchera, stanowiącą 90% przypadków. Wiele osób z tym typem choroby doświadcza łagodnych objawów, które mogą pojawić się dopiero w wieku dorosłym, a u 20-25% pacjentów choroba przebiega bezobjawowo. Najczęstsze objawy to:

- powiększenie śledziony (splenomegalia) i wątroby (hepatomegalia),

- bolesne zmiany w układzie kostnym, w tym osłabienie kości, ból kości i patologiczne złamania,
- anemia prowadząca do przewlekłego zmęczenia,
- małopłytkowość, objawiająca się wylewami podskórnymi i krwawieniami,
- brak pierwotnych zaburzeń w układzie nerwowym; mogą jednak występować wtórne objawy neurologiczne spowodowane uciskiem zmian w układzie kostnym na rdzeń kręgowy lub korzonki nerwowe,
- niedobór wzrostu i masy ciała u dzieci oraz opóźnienie dojrzewania.

Typ II – ostra forma neuropatyczna (dziecięca) to najrzadsza i najbardziej agresywna postać choroby Gauchera, występująca u mniej niż 1% pacjentów. Objawy pojawiają się w pierwszych miesiącach życia, a choroba postępuje bardzo szybko, zwykle prowadząc do zgonu w ciągu kilku lat. Główne objawy to:

- ciężkie zaburzenia neurologiczne w tym spastyczność, konwulsje, sztywność kończyn, szczykościsk oraz opóźnienie rozwoju psychoruchowego,
- trudności ze ssaniem i połykaniem,
- bezdech, nieprawidłowości w ruchach gałek ocznych,
- powiększenie narządów, głównie wątroby, śledziony oraz płuc,
- zgrubienie naskórka przypominające błonę kolodionową, rybia łuska.

Typ III choroby Gauchera, znany również jako przewlekła forma neuropatyczna (młodzieńcza, podostra), stanowi formę pośrednią między typem 1 (niezajmującym układu nerwowego) a typem 2 (ostrym neuropatycznym typem niemowlęcym). Objawy neurologiczne w tej formie rozwijają się wolniej w porównaniu z typem 2, ale są bardziej zaawansowane niż w typie 1. Charakterystyczne objawy obejmują:

- zaburzenia ruchowe - mogą występować ruchy mimowolne, takie jak drżenia, dystonia (niekontrolowane skurcze mięśni) oraz ataksja (brak koordynacji ruchowej),
- zaburzenia okoruchowe - typowym objawem jest porażenie spojrzenia w płaszczyźnie poziomej, co utrudnia poruszanie gałkami ocznymi na boki,
- napady padaczkowe - mogą wystąpić u niektórych pacjentów, często w postaci mioklonicznej epilepsji,
- zaburzenia poznawcze - chorzy mogą doświadczać trudności w nauce, upośledzenia funkcji poznawczych oraz spadku zdolności intelektualnych,

- zaburzenia słuchu - możliwa jest stopniowa utrata słuchu związana z neuropatią czuciową,
- zmiany kostne – obejmują bóle kostne, osteopenię, a także patologiczne złamania spowodowane zmniejszoną gęstością kości,
- powiększenie śledziony (splenomegalia) i wątroby (hepatomegalia),
- zmęczenie i osłabienie - często związane z anemią i ogólnym obciążeniem chorobą.

Diagnostyka:

- badanie przesiewowe - oznaczenie aktywności glukocerebrozydazy w suchej kropli krwi, ze względu na ryzyko otrzymania wyniku fałszywie dodatniego badanie to należy zawsze potwierdzić w innym typie próbki lub badaniem molekularnym,
- oznaczenie lizo-GL1 (glukozylosfingozyna) w surowicy krwi,
- oznaczenie aktywności enzymu glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach,
- badanie molekularne potwierdzające występowanie mutacji w obu allelach genu GBA1,
- oznaczenie stężenia enzymu konwertującego angiotensynę w surowicy krwi,
- oznaczenie ferrytyny (hiperferrytynemia) w surowicy krwi,
- oznaczenie chitotriozydazy (wzrost) w surowicy krwi.

Leczenie:

Pacjenci z typem I i III choroby Gauchera mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.23 (ICD-10 E75.2). W zależności od indywidualnych potrzeb oraz stanu klinicznego, mogą korzystać z enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) w postaci dożylnych wlewów imiglucerazy lub welaglucerazy alfa. Alternatywnie, jest możliwe zastosowanie terapii doustnej (eliglustat), tzw. terapii redukcji substratu (SRT), która zmniejsza produkcję glukozyloceramidu.

D. Mukopolisacharydoza I - deficyt aktywności enzymu alfa-L- iduronidazy (IDUA)

Opis:

Mukopolisacharydoza I (MPS I) jest rzadką, dziedziczną chorobą metaboliczną z grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych. Jest spowodowana mutacją w genie IDUA, który koduje enzym alfa-L-iduronidazę. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia się mukopolisacharydów (glikozaminoglikanów) w lizosomach komórek, co powoduje

uszkodzenie wielu narządów i tkanek. MPS I jest heterogenną chorobą, która może występować w trzech postaciach o różnym stopniu nasilenia:

1. Zespół Hurlera (MPS I H) - najcięższa postać MPS I, objawy pojawiają się w pierwszych miesiącach życia. Charakteryzuje się szybkim postępem, prowadzącym do poważnych deformacji kostnych, opóźnienia rozwoju psychoruchowego, niewydolności wielonarządowej i zazwyczaj przedwczesnej śmierci w dzieciństwie.
2. Zespół Hurler-Scheie (MPS I H/S) - forma o umiarkowanym nasileniu. Objawy pojawiają się później niż w zespole Hurlera, a postęp choroby jest wolniejszy. Pacjenci mogą dożywać dorosłości, choć ich jakość życia jest znacznie obniżona z powodu licznych komplikacji zdrowotnych.
3. Zespół Scheie (MPS I S) - najłagodniejsza postać MPS I, charakteryzująca się późnym początkiem objawów i wolnym postępem choroby. Osoby z zespołem Scheie mogą prowadzić względnie normalne życie, choć mogą mieć problemy z sercem, stawami i wzrokiem.

Objawy:

Objawy kliniczne są ściśle związane z poziomem resztkowej aktywności enzymu L-iduronidazy. Całkowity brak aktywności tego enzymu skutkuje szybkim rozwojem charakterystycznych wielonarządowych zaburzeń, znanych jako postać ciężka. Jeśli jednak niewielka aktywność enzymu jest zachowana, objawy rozwijają się wolniej, są mniej nasilone, a choroba przybiera łagodniejszą formę, określaną jako postać osłabiona.

Postać ciężka:

Noworodki zazwyczaj nie wykazują żadnych widocznych problemów, chociaż mogą występować przepukliny pachwinowe lub pępkowe. Objawy rozwijają się w ciągu kilku pierwszych miesięcy życia, a diagnoza jest zazwyczaj stawiana przed ukończeniem 18m.ż.. Choroba postępuje szybko, zwykle prowadząc do zgonu przed 10.r.ż., głównie z powodu niewydolności oddechowej. Najczęstsze objawy postaci ciężkiej choroby to:

- zmiany wyglądu - pogrubienie rysów twarzy, powiększenie języka, charakterystyczne rysy twarzy (gargoilizm), owłosienie ciała, duża głowa,
- problemy kardiologiczne - wady zastawek serca, kardiomiopatia,
- problemy kostno-stawowe - deformacje kości, garb lędźwiowy, ograniczona ruchomość stawów, przykurcze palców (ręka szponiasta),

- zaburzenia laryngologiczne - powiększenie migdałków, chrapliwy oddech, bezdech senny, częste infekcje dróg oddechowych, niedosłuch,
- problemy ze wzrokiem - zmętnienie rogówki, zwyrodnienie siatkówki, jaskra, ucisk nerwu wzrokowego,
- opóźnienie rozwoju - regresja intelektualna przed 18m.ż., opóźniony rozwój mowy,
- zaburzenia neurologiczne - częste występowanie zespołu cieśni nadgarstka, ucisk rdzenia kręgowego, wodogłowie,
- zmiany w jamie brzusznej - powiększenie wątroby i śledziony, przepukliny, problemy z trawieniem.

Postać osłabiona:

Ta forma choroby rozwija się wolniej, z łagodniejszymi objawami i może rozpocząć się między 3 a 9 r.ż.. Pacjenci mogą dożyć dorosłości, ale z istotnymi ograniczeniami. Częste objawy to:

- mniej wyraźne zmiany twarzy, krótsza szyja, kanciaste szczęki,
- problemy kostno-stawowe - Przykurcze ścięgna Achillesa, przykurcze palców, zespół cieśni nadgarstka, deformacje kręgosłupa, ból pleców,
- wady zastawek serca, rozwijające się później niż w postaci ciężkiej,
- zmętnienie rogówki, niedosłuch,
- niewielkie powiększenie wątroby i śledziony, rzadsze przepukliny i wodogłowie.

Diagnostyka:

- badanie przesiewowe - oznaczenie aktywności IDUA w suchej kropli krwi, ze względu na ryzyko otrzymania wyniku fałszywie dodatniego badanie to należy zawsze potwierdzić w innym typie próbki lub badaniem molekularnym,
- oznaczenie stężenia GAG (glikozaminoglikanów) w moczu,
- oznaczenie aktywności enzymu IDUA w leukocytach lub fibroblastach,
- badanie molekularne potwierdzające występowanie mutacji w obu allelach genu IDUA.

Leczenie:

Dostępne metody leczenia obejmują enzymatyczną terapię zastępczą, przeszczepienie szpiku kostnego lub komórek macierzystych a także różnorodne podejścia łagodzące objawy

choroby.

Leczenie przyczynowe mukopolisacharydozy typu 1 (MPS1) odbywa się w ramach programu lekowego B.24 (ICD-10 E 76.0). Polega ono na enzymatycznej terapii zastępczej z użyciem laronidazy, rekombinowanego analogu naturalnego enzymu. Laronidazę podaje się pacjentowi dożylnie, w wolnym wlewie trwającym 3-4 godziny, raz w tygodniu, w dawce 100 jednostek na kilogram masy ciała.

1.2. Dane epidemiologiczne

Zabezpieczenie prawidłowego rozwoju nowonarodzonego dziecka przez wczesne wykrycie i leczenie choroby wrodzonej spełnia podstawowe oczekiwania społeczne wobec służby zdrowia konstytucyjnie gwarantowanej przez państwo. Badania przesiewowe ograniczają liczbę osób niepełnosprawnych wymagających opieki, a także w znacznym stopniu zmniejszają koszt społeczny ponoszony przez rodziny chorych. Szacuje się, że w Rzeczypospolitej Polskiej z chorobami wrodzonymi objętymi badaniami przesiewowymi rodzi się średnio około 350 dzieci rocznie. Oznacza to, że prowadzone badania przesiewowe dla 30 chorób, obejmujące całą populację noworodków, pozwalają uratować około 350 dzieci rocznie. W ramach realizacji Programu, w latach 2015 - 2017, wykryto 1 078 noworodki z chorobami wrodzonymi objętymi badaniem przesiewowym. W latach 2019-2024 wykryto łącznie 2028 przypadków chorób wrodzonych. Po wprowadzeniu do Programu badań 6 kolejnych chorób szacuje się, że będą one wykrywane u następnych 30-35 osób. Należy podkreślić, że choroby te stanowią zagrożenie życia i zdrowia, jeżeli pozostaną nierozpoznane.

1.3. Opis obecnego postępowania

Program badań przesiewowych noworodków jest jedynym postępowaniem, które umożliwia wczesne wykrycie, zdiagnozowanie i leczenie kilkudziesięciu chorób wrodzonych, które zagrażają życiu, zaburzają rozwój i prowadzą do nieodwracalnych zmian neurologicznych oraz niepełnosprawności intelektualnej w stopniu ciężkim.

W państwach Unii Europejskiej wszystkie noworodki objęte są tymi badaniami. Liczba badanych chorób sięga obecnie w Europie 30, a w USA w niektórych stanach dochodzi do 55 (przy czym obligatoryjnie we wszystkich stanach są badane 34 choroby). Postęp w świecie wymaga stałych prac nad przenoszeniem nowych rozwiązań na grunt naszego kraju oraz prowadzenia własnych prac badawczych. Program na lata 2015-2018 umożliwił objęcie badaniami przesiewowymi kolejnych chorób, w tym wrodzonego przerostu nadnerczy (WPN), argininobursztynurii (ASA),

argininemii (ARG), deficytu białka trójfunkcyjnego (TFP), tyrozynemii typu II i cytrulinemii typu II. Aktualnie w Rzeczypospolitej Polskiej, w ramach realizowanej edycji Programu na lata 2019 - 2026, wykonuje się badania przesiewowe noworodków dla całej populacji, które obejmują 30 chorób wrodzonych.

Program badań przesiewowych wpisuje się w cele Strategii Rozwoju Kapitału Ludzkiego: „Poprawa zdrowia obywateli oraz efektywności systemu opieki zdrowotnej”. Realizacja i rozwój badań przesiewowych plasuje Rzeczpospolitą Polską w systemie krajów rozwiniętych, w których badaniami przesiewowym objęte są całe populacje noworodków (Ryc. 1, 2 i 3). Biorąc pod uwagę systematyczny postęp w medycynie, badania przesiewowe wymagają przede wszystkim kontynuowania dla chorób już objętych programem, jak i objęcia w niedalekiej przyszłości kolejnych, które są już badane w wielu krajach, takich jak galaktozemia lub są wdrażane, np. ciężki wrodzony niedobór odporności (ang. SCID) czy inne rzadkie wady metabolizmu. W związku ze stałym rozwojem metod analitycznych, w tym diagnostyki genetycznej są konieczne prace nad optymalizacją procedur dla poprawy efektywności diagnostyki i leczenia.

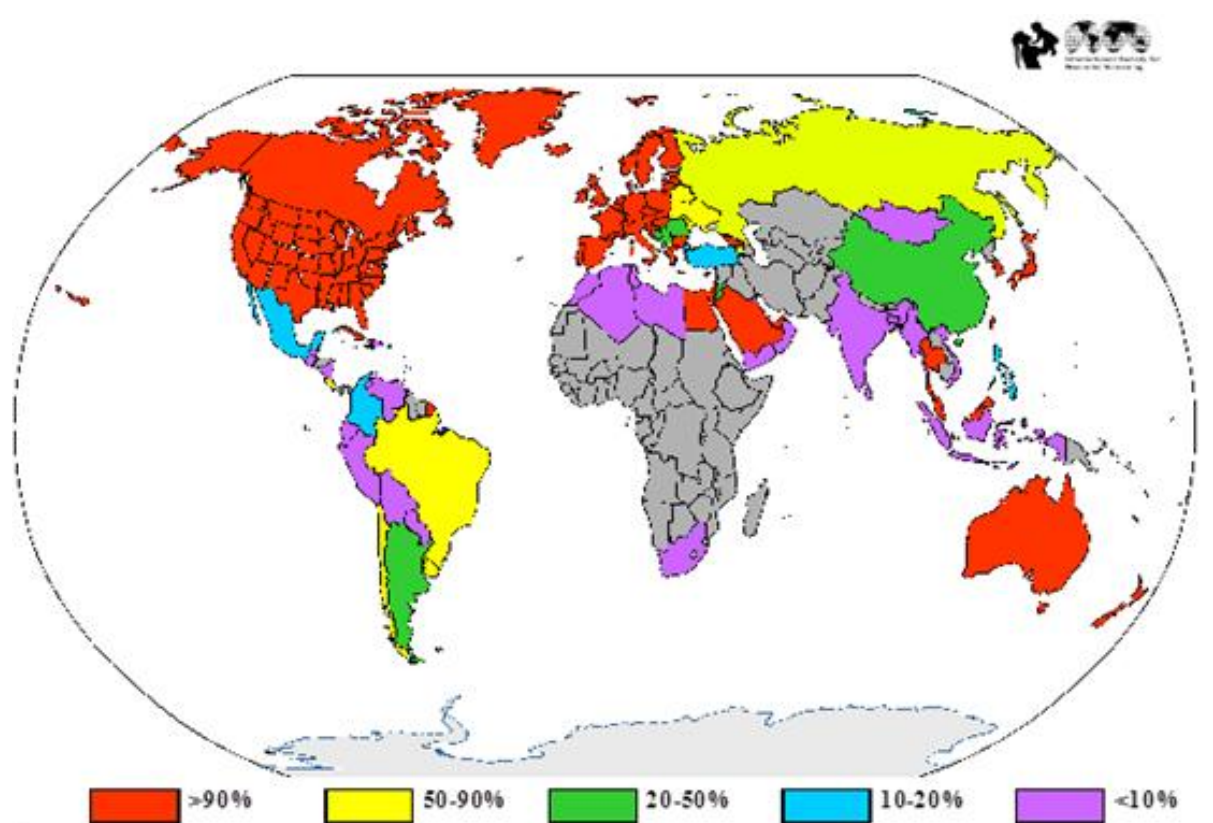
Efekt społeczny i korzyść ekonomiczna badań przesiewowych noworodków są niekwestionowane na całym świecie, m.in. dlatego, że we wszystkich krajach Unii Europejskiej badania przesiewowe są realizowane jako program stały, finansowany przez resort zdrowia danego kraju. Koszt wykrycia choroby u 1 dziecka w badaniu przesiewowym odpowiada kosztom utrzymania osoby z niepełnosprawnością intelektualną w zakładzie opieki przez okres 2 - 3 lat. Dzieci chore wykryte w badaniach przesiewowych i wcześniej leczone uzyskują prawidłowy rozwój psychiczny i fizyczny i/lub znaczną poprawę jakości życia.

Zarówno fenyloketonuria (PKU), wrodzona niedoczynność tarczycy (WNT), mukowiscydoza (CF), wrodzony przerost nadnerczy (WPN), deficyt biotynidazy (BIOT), wrodzone wady metabolizmu (WWM), jak i rdzeniowy zanik mięśni (SMA) spełniają kryteria WHO dla populacyjnych badań przesiewowych. Kontynuacja badań pozwoli wykorzystać istniejące laboratoria badań przesiewowych, które są wyposażone w jednakową aparaturę medyczną, sprzęt informatyczny oraz oprogramowanie, a także pracują zgodnie z jednolitymi procedurami. Pozwoli to również na wykorzystanie dotychczasowych doświadczeń osób wykonujących badania, tj. techników laboratoryjnych, lekarzy, pielęgniarek, położnych a także osób odpowiedzialnych za prawidłowy przepływ informacji między szpitalami, a laboratoriami i klinikami.

Doświadczenia z dotychczasowej realizacji badań przesiewowych stanowią bazę do dalszej modyfikacji i ewentualnego poszerzenia w przyszłości badań w Rzeczypospolitej Polskiej,

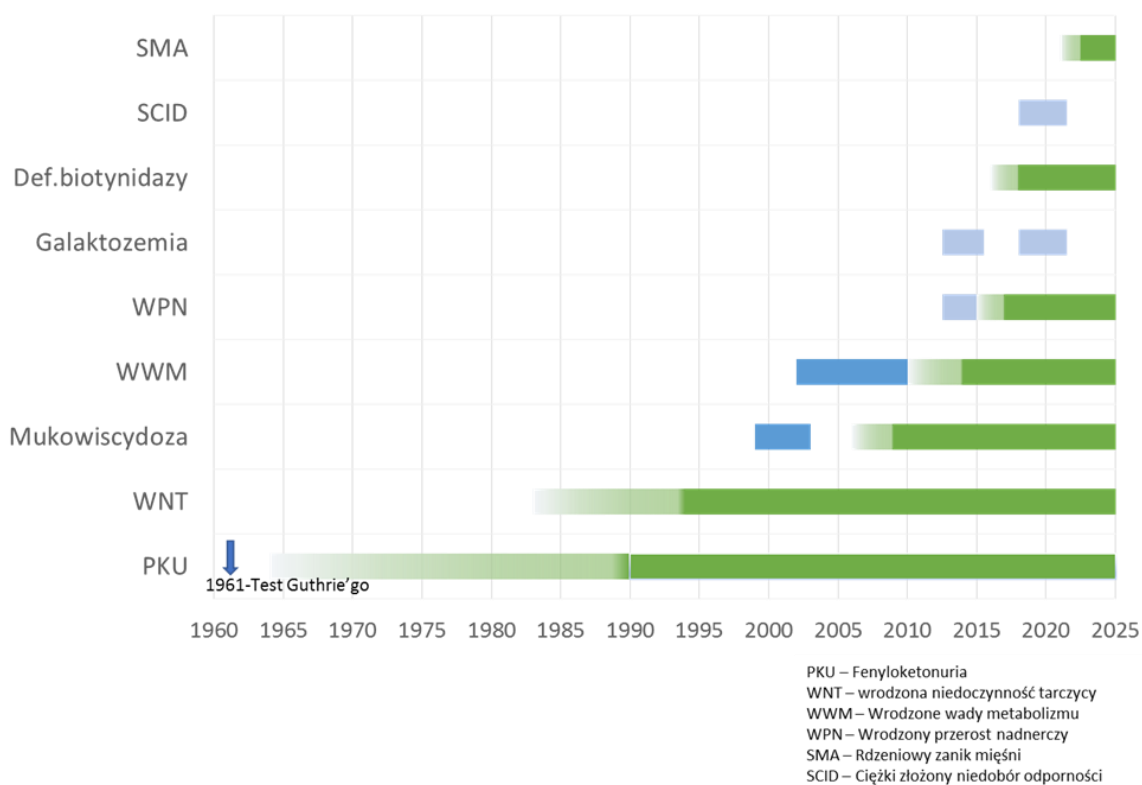
zgodnie z trendem światowym. Program jest oparty na dotychczasowym schemacie organizacyjnym, który zostanie poszerzony o dodatkowe zadania i nowe testy, celem optymalizacji całej procedury. Zostanie wykorzystana elektroniczna transmisja danych z utworzeniem centralnej bazy danych w systemie „real time”.

Mimo szerokiego katalogu chorób objętymi badaniami przesiewowymi, jest zasadne, aby w przyszłości objęto badaniem kolejne choroby, które są wykrywane w innych krajach rozwiniętych oraz utworzenie kompleksowego, wielozadaniowego modelu organizacji badań przesiewowych, w celu zapewnienia zarówno diagnostyki jak i efektywnego leczenia przez standaryzację procedur, a także monitorowanie krótko oraz długoterminowe.

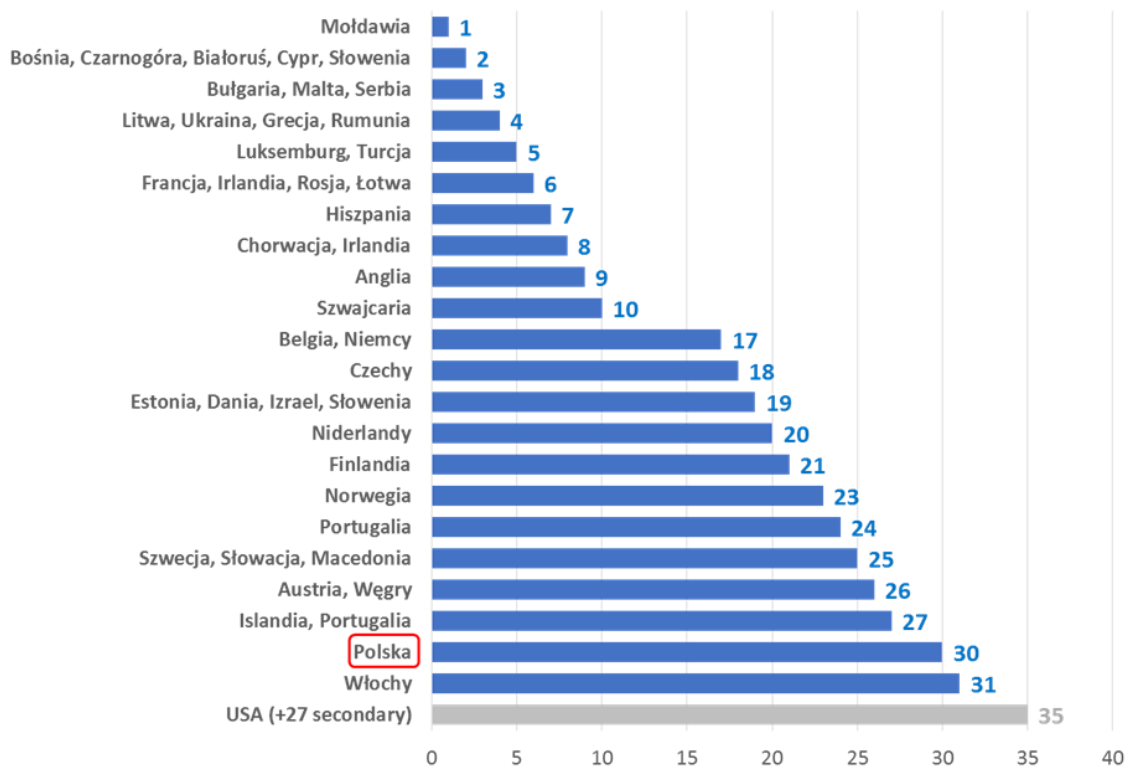


Ryc. 1 Procent noworodków objętych badaniami przesiewowymi w świecie według danych International Society for Newborn Screening (ISNS).

Ryc. 2 Rozwój badań przesiewowych w Rzeczypospolitej Polskiej.



Ryc. 3. Badania przesiewowe noworodków - porównanie Rzeczypospolitej Polskiej z innymi krajami.



Badania przesiewowe noworodków są rozwijane w Rzeczypospolitej Polskiej, podobnie jak w innych krajach Unii Europejskiej, USA, Kanadzie i wielu innych krajach. W związku z finansowaniem ze środków z budżetu państwa prace badawcze i wdrożeniowe doprowadziły do ujednolicenia metod badań przesiewowych oraz utworzenia sieci współpracujących ze sobą ośrodków przesiewowych, podlegających kontroli jakości. W całym kraju funkcjonuje obecnie jednolity system organizacyjny oparty o komputerowy rejestr wszystkich noworodków, dzięki temu badaniem objęte jest prawie 100% populacji. Badania są wykonywane w wyspecjalizowanych laboratoriach badań przesiewowych spełniających warunki realizacji zadań wynikających z Programu w zakresie personelu, wyposażenia i warunków lokalowych. Współpracują w ramach jednolitej bazy danych i jednolitej procedury wykonania badań pod nadzorem IMiD.

Laboratoria przesiewowe wskazane przez IMiD:

1. Szpital Dziecięcy Polanki im. Macieja Płazyńskiego w Gdańsku
Pracownia Badań Przesiewowych Noworodków
ul. Polanki 119
80-308 GDAŃSK
2. Zespół Wojewódzkich Przychodni Specjalistycznych
Pracownia Badań Przesiewowych
ul. Powstańców 31
40-038 KATOWICE
3. Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie
Pracownia Badań Przesiewowych i Błędów Metabolicznych
ul. Wielicka 265
30-663 KRAKÓW
4. Specjalistyczny Zespół Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem
Pracownia Badań Przesiewowych
ul. Nowowiejskiego 22/24
61-732 POZNAN
5. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu
Pracownia Badań Przesiewowych
ul. Poświęcka 8
51-128 WROCŁAW

Postępowanie diagnostyczne jest prowadzone przez wytypowane kliniki i poradnie, do których bezpośrednio są kierowane noworodki z podejrzeniem jednej z badanych chorób wrodzonych. Dane z poszczególnych laboratoriów są przekazywane do IMiD, co pozwala na pełną kontrolę procedury przesiewowej przez rejestr i nadzór nad obiegiem próbek krwi. W trakcie realizacji programu badań przesiewowych opracowano i wdrożono sukcesywnie badanie w kierunku 30 chorób wrodzonych, jest to liczba zbliżona do innych krajów europejskich, które idą w ślad za wiodącymi w tej dziedzinie Stanami Zjednoczonymi, w których niektóre stany badają 55 chorób.

Trudności w uzyskiwaniu świadczeń.

Choroby objęte badaniami przesiewowymi należą do szczególnej grupy chorób rzadkich ponieważ wymagają rozpoznania w pierwszych dniach lub tygodniach po urodzeniu w celu bezzwłocznego włączenia leczenia, przed rozwojem nieodwracalnych zmian prowadzących do ciężkiej niepełnosprawności (PKU, WNT, SMA) lub ochrony przed stanem zagrożenia życia (MSUD, WPN, MCAD i inne). Dlatego jest konieczne prowadzenie badań przesiewowych noworodków, jako wczesnej profilaktyki specyficznej grupy chorób rzadkich.

W ostatnim dziesięcioleciu w krajach wiodących, liczba chorób wrodzonych objętych badaniami przesiewowym zwiększyła się wielokrotnie. Ze względu na ograniczenia finansowe kolejne badania są wdrażane sukcesywnie. Kolejna wersja programu pozwoli na kontynuację dotychczas wprowadzonych badań przesiewowych, opracowanie norm własnych dla ostatnio wprowadzonych testów, modyfikację algorytmów analitycznych w celu poprawy czułości, a zwłaszcza specyficzności testów, tj. minimalizacji odsetka wyników fałszywie dodatnich. Ponadto przygotowanie wprowadzenia następnych testów, które obecnie nie są badane w Rzeczypospolitej Polskiej albo są w fazie badań pilotażowych.

Rządowy program badań przesiewowych noworodków na lata 2019 – 2026 zapewni wykonanie badań przesiewowych dla całej populacji noworodków, wstępną diagnostykę potwierdzającą z wdrożeniem leczenia oraz monitorowanie leczenia.

Wprowadzone zostaną istotne zmiany organizacyjne mające na celu skrócenie czasu od urodzenia dziecka do uzyskania diagnozy, w tym transportu prób krwi ze szpitali przez system kurierski, wprowadzenie szybszych testów potwierdzających pierwszy etap badania przesiewowego i ograniczenie badań powtórnych. Wdrożenie nowego wielozadaniowego programu komputerowego do kompleksowego zarządzania całą procedurą badań w Rzeczypospolitej Polskiej z jednolitą bazą danych, zapewni stałą, bezpieczną, elektroniczną komunikację wszystkich laboratoriów przesiewowych, monitorowanie etapów diagnostyki i leczenia, kontrole jakości, generowanie statystyki badań oraz ocenę efektywności Programu, zgodnie z rekomendacją ekspertów EUNENBS (ang. European Union Network of Experts on Newborn Screening) (1, 3).

Zmiany organizacyjne oraz ewentualne wprowadzanie w kolejnych edycjach Programu badań kolejnych chorób odbywać się będzie z wykorzystaniem posiadanej aparatury pomiarowej (luminometry, kolorymetry, spektrometry tandemowej spektrometrii mas (MS/MS), chromatografy cieczowe (HPLC), chromatografy gazowe z detekcją spektrometrem mas (GC/MS)) i sprzętu laboratoryjnego (wycinarki do prób krwi, czytniki kodów, dozowniki i pipety automatyczne, itp.) oraz sprzętu komputerowego z oprogramowaniem.

II. Cele programu polityki zdrowotnej i mierniki efektywności jego realizacji

2.1. Cel główny

Celem głównym programu polityki zdrowotnej pn. *Rządowy program badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2026* jest obniżenie umieralności noworodków, niemowląt i dzieci z powodu chorób wrodzonych oraz zapobieganie ciężkiemu i trwałemu upośledzeniu fizycznemu i intelektualnemu, wynikającemu z tych chorób.

2.2. Cele szczegółowe:

Do celów szczegółowych zalicza się:

- 1) wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia (w tym monitoring) 30 chorób wrodzonych objętych badaniem przesiewowym przez prowadzenie:
 - a) badań przesiewowych w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy (WNT),
 - b) badań przesiewowych w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy (WPN),
 - c) badań przesiewowych w kierunku mukowiscydozy (CF),
 - d) badań przesiewowych w kierunku fenylketonurii (PKU),
 - e) badań przesiewowych w kierunku deficytu biotynidazy (BIOT),
 - f) badań przesiewowych w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA):
 - skrócenie czasu od urodzenia dziecka do uzyskania pozytywnego wyniku genetycznego badania w kierunku SMA oraz
 - czasu od urodzenia do rozpoczęcia leczenia w kierunku SMA,
 - g) badań przesiewowych w kierunku rzadkich wad metabolizmu metodą MS/MS (WWM);
- 2) podniesienie kwalifikacji personelu medycznego na temat badań przesiewowych przez publikacje w czasopiśmie i realizację szkoleń dla kadry medycznej;
- 3) obniżenie kosztów leczenia i opieki nad dziećmi z chorobami wrodzonymi;
- 4) upowszechnianie wiedzy o badaniach przesiewowych w społeczeństwie;
- 5) opracowanie i wdrożenie nowego modelu zintegrowanych badań przesiewowych, który obejmuje:
 - a) wprowadzenie nowego programu do zarządzania realizacją badań przesiewowych, w tym wprowadzenie możliwości śledzenia kolejnych etapów badań na przeznaczonej temu stronie internetowej, z zachowaniem ochrony danych i ochroną przed nieuprawnionym dostępem,

- b) wykonywanie badań biochemicznych w zakresie diagnostyki i monitorowania leczenia chorób wykrytych w badaniach przesiewowych,
- c) wykonanie badań pilotażowych, walidację i wdrożenie nowych testów przesiewowych,
- d) monitorowanie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni do rejestru leczonych przedobjawowo,
- e) upowszechnienie rekomendacji dla postępowania diagnostyczno-leczniczego dla wrodzonych wad metabolizmu wykrywanych metodą MS/MS,
- f) poszerzenie i modernizację komunikacji elektronicznej do pracy „on-line”,
- g) prowadzenie monitorowania leczenia wrodzonych wad metabolizmu (WWM) w 1. r. ż. – rejestr leczonych.

2.3. Mierniki efektywności realizacji programu polityki zdrowotnej

1. Jako miernik efektywności dla celu pierwszego, który odnosi się do wczesnego rozpoznania i wdrożenia leczenia 30 chorób wrodzonych objętych badaniem przesiewowym, przyjęto liczbę noworodków wykrytych w badaniach przesiewowych z chorobami wrodzonymi, objętymi zakresem badań przesiewowych i skierowanych do dalszego leczenia.
2. Dla celu drugiego, dotyczącego podniesienia kwalifikacji personelu medycznego na temat badań przesiewowych przez realizację szkoleń dla kadry medycznej przyjęto liczbę personelu medycznego (z podziałem na wykonywany zawód) przeszkolonego w ramach Programu.
3. Z uwagi na trudności związane z oszacowaniem kosztów, które zostaną obniżone dzięki wczesnemu wykryciu choroby, jako miernik efektywności ekonomicznej przyjęto analizę kosztów dla dwóch chorób z badanego panelu – fenyloketonurii i wrodzonej niedoczynności tarczycy (w latach 2015-2017 wykryto łącznie 490 chorych). Jeżeli choroby te nie zostaną wykryte w pierwszym miesiącu życia w badaniach przesiewowych, prowadzą do upośledzenia umysłowego w stopniu ciężkim, które uniemożliwia samodzielne funkcjonowanie i powoduje konieczność opieki pielęgnacyjnej oraz utrzymania przez całe życie. Przeżywalność tych chorych jest taka sama jak zdrowych osób.

Tab. 2. Bilans badań przesiewowych w latach 2015 – 2017.

Choroba wrodzona	Liczba badanych Noworodków	Liczba wykrytych chorych	Koszt badań przesiewowych w okresie 3 lat	Koszt wykrycia 1 chorego noworodka
Fenyloketonuria (PKU)	1 143 000	173	8 441 499,45 zł	48 794,79 zł
Wrodzona niedoczynność tarczycy (WNT)	1 143 000	317	10 252 845,18 zł	32 343,36 zł
-	2 286 000	490	18 694 344,63 zł	38 151,72 zł

Średni koszt wykrycia choroby w badaniach przesiewowych 1 dziecka z PKU lub WNT, zagrożonego upośledzeniem umysłowym w stopniu ciężkim, wyniósł w omawianym okresie:

18 694 344,63 zł / 490 chorych = 38 151,72 zł.

Kalkulacja bilansu koszt badań przesiewowych / koszt opieki osoby niepełnosprawnej opiera się na następujących założeniach: dzieci chore nie wykryte w przesiewie trafiają do domów pomocy społecznej (założenie przyjęte dla potrzeb niniejszej kalkulacji). Przyjmując, iż średni wiek przekazania dziecka do domu pomocy wynosi 5 lat (do tego czasu koszt ponoszą rodzice, a nie Skarb Państwa). Średnie dalsze trwanie życia osoby urodzonej w 2016 r. wynosi 77,9 lat (48). 77,9 lat – 5 lat opieka domowa = 72,9 lat utrzymania w domu pomocy społecznej. Średni koszt roczny dla 1 chorego w 2015 r. należy przyjąć na poziomie 21 768 zł (49).

Koszt wykrycia jednego chorego odpowiada kosztom pobytu chorego w domu pomocy społecznej w okresie krótszym niż 2 lata. Koszt utrzymania 1 chorego przez całe życie wyniesie średnio: 72,9 lat x 21 768 zł/rok = 1 586 887,20 zł.

W okresie roku, podczas badań przesiewowych, wykrywa się średnio (w okresie 2015-2017) 163 chorych na fenyloketonurię i wrodzoną niedoczynność tarczycy łącznie. W przypadku ich niewykrycia, koszt utrzymania ww. chorych przez całe życie (ok. 72,9 lat) wynosi 258 662 614,00 zł. Biorąc pod uwagę, iż przeciętny roczny koszt edycji Programu badań przesiewowych na lata 2019 – 2022 wynosił ok. 38 000 000 zł, roczne oszczędności dla budżetu państwa wynoszą ok. 220 662 614 zł. Alternatywnie, przyjmując tylko 1 406 zł – koszt miesięczny świadczenia pielęgnacyjnego przyznanego dla opiekuna osoby niepełnosprawnej (w 2017 r.) - koszt roczny opieki dla 1 chorego

wyniesie 16 872 zł, a w ciągu całego życia (ok. 72,9 lat) – 1 229 968,80 zł (50). Dla 163 chorych wykrytych rocznie z PKU i WNT, koszt opieki w ciągu 72,9 lat wyniesie 200 484 914 zł. Odejmując średni roczny koszt programu badań przesiewowych (38 000 000 zł) oszczędność dla budżetu państwa wynoszą ok. 162 484 914 zł rocznie.

Oszczędności związane z wykryciem 490 chorych w latach 2015-2017 wynoszą od 3 (lata) x 162 484 914 = 487 454 742 zł, w przypadku gdyby wszyscy pozostawali pod opieką rodziny, do 3 x 220 662 614 = 661 987 842 zł, gdyby wszyscy chorzy pozostawali w domach pomocy społecznej.

Należy mieć na uwadze, iż powyższych wyliczeń nie można traktować jako szczegółowych danych na temat oszczędności wynikających z realizacji Programu. Celem wyliczeń jest przedstawienie orientacyjnej skali kosztów, które Skarb Państwa może ponieść w przypadku zaprzestania wykonywania badań przesiewowych. Ponadto, przedstawione wyliczenia nie obejmują kluczowych aspektów takich jak wysokość inflacji, lub waloryzacji świadczeń, otrzymywanych innych świadczeń/zasiłków przyznawanych osobom niepełnosprawnym lub ich opiekunom, kosztów wykrycia i leczenia choroby, itd. Należy także wskazać, iż przedstawione obliczenia odnoszą się tylko do 2 chorób z 30, które wykrywa się w ramach prowadzonego Programu. Uśrednione wartości odnoszą się do ogółu społeczeństwa, niemniej jednak, wysokość potencjalnie zaoszczędzonych środków jednoznacznie wskazuje korzyści dla stanu zdrowia ludności, a także dla Skarbu Państwa.

W zakresie badań przesiewowych w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA), należy podkreślić, że wraz ze wzrostem wykrywalności chorych z SMA, wzrośnie liczba pacjentów diagnozowanych przedobjawowo lub we wczesnym stadium rozwoju choroby. W związku z powyższym możliwe będzie wcześniejsze wdrożenie leczenia u pacjentów, którzy zdiagnozowani byłiby w późniejszym okresie po wystąpieniu objawów. Oznacza to, że wprowadzenie badań przesiewowych w kierunku SMA nie zwiększy liczby diagnozowanych pacjentów, którym należy podać leczenie, a tylko przyspieszy diagnozę, zdecydowanie poprawiając rokowanie tej grupy chorych.

W ciągu pierwszych 14 miesięcy funkcjonowania badań przesiewowych w kierunku SMA zbadano ok. 250 tysięcy noworodków. U 36 stwierdzono obecność homozygotycznej delekcji eksonu 7 genu *SMN1* potwierdzając rdzeniowy zanik mięśni. Częstość występowania SMA w populacji polskiej wynosi zatem ok. 1/7000, co jest zbliżone z wcześniej oszacowaną zachorowalnością. U 27 noworodków wdrożono leczenie w ramach programu lekowego lub badania klinicznego, zaś pozostałe pozostają w

obserwacji, a leczenie zostanie włączone po stwierdzeniu pogorszenia stanu dziecka. Dotychczasowa kwalifikacja pacjentów do terapii Nusinersenem obejmowała dzieci zdiagnozowane objawowo w różnym wieku w związku z wprowadzeniem leczenia od 2019 r. (kumulacja; przed 2019 r. leczenie było niedostępne w Rzeczypospolitej Polskiej). W związku z brakiem danych dotyczących leczenia SMA w Polsce, nie jest możliwe przeprowadzenie pełnej analizy efektywności kosztowej i oszacowanie wydatków, które zostaną obniżone dzięki wczesnemu wykryciu rdzeniowego zaniku mięśni (ze względu na za krótki okres wdrożenia badań przesiewowych), dlatego podstawę stanowić mogą analizy i podjęte decyzje w sprawie wprowadzenia badań przesiewowych w krajach z bardziej zaawansowanym programem przesiewowym oraz prowadzących leczenie dłużej.

Większość przypadków rdzeniowego zaniku mięśni to postaci ciężkie, których objawy kliniczne pojawiają się już w pierwszych miesiącach życia, a moment potwierdzenia rozpoznania klinicznego badaniem genetycznym zależy od dostępności do badań, w tym ich finansowania oraz doświadczenia ośrodka prowadzącego pacjenta. Opóźnienie rozpoznania choroby wiąże się z wystąpieniem zmian o charakterze neurodegeneracyjnym, których cofnięcie nie jest możliwe nawet z zastosowaniem leczenia celowanego. Dzięki wprowadzeniu badań przesiewowych noworodków w kierunku SMA możliwe będzie znaczne skrócenie czasu od urodzenia do zdiagnozowania choroby wrodzonej (na podstawie badań genetycznych, w dwustopniowym teście przesiewowym – RT-PCR i MLPA), a więc szybkie rozpoznanie oraz natychmiastowe wdrożenie leczenia choroby. Rozpoczęcie leczenia w okresie przedobjawowym umożliwia zatrzymanie procesu degeneracji (obumierania) motoneuronów rdzenia kręgowego, które w konsekwencji prowadzi do unieruchomienia oraz niewydolności oddechowej i śmierci (54, 55). Zgodnie z wynikami badania klinicznego NURTURE (56 czas obserwacji pacjentów 2,9 lat) przedobjawowe wprowadzenie leczenia ma wysoką efektywność i u większości dzieci zapobiega wystąpieniu ciężkich objawów klinicznych czy wręcz przedwczesnej śmierci pacjentów. Żadne z dzieci włączonych do badania po upływie 2,9 roku od włączenia leczenia nie wymagało ciągłej wentylacji mechanicznej, wszystkie osiągnęły zdolność do samodzielnego siedzenia, zaś znacząca większość zdolność chodzenia z pomocą drugiej osoby (92%) lub samodzielnego chodzenia (88%). Dla porównania, dzieci z typem I SMA wymagają ciągłej wentylacji lub umierają w średnim wieku 1,2 roku.

Wdrożenie badań przesiewowych jest także ekonomicznie uzasadnione w przypadku, gdy dostępne jest finansowanie leczenia z wykorzystaniem leków sierocych (61). Wyliczono, że w przypadku pacjentów SMA koszt roku życia bez progresji choroby jest niższy w przypadku dzieci, u których rdzeniowy zanik mięśni zidentyfikowano w trakcie badań przesiewowych w porównaniu do pacjentów zdiagnozowanych po wystąpieniu objawów klinicznych. Dlatego wczesne rozpoznanie i szybkie wdrożenie leczenia przyczynowego zatrzymuje lub nawet cofa postęp choroby, ponadto zapobiega lub znacznie redukuje nasilenie objawów choroby. Dodatkowo wczesna interwencja zapobiega śmierci dzieci lub ich ciężkiej niepełnosprawności. Wpływa istotnie na zmniejszenie niepełnosprawności i w znacznej części pozwoli uzyskać prawidłowy rozwój dzieci chorych na SMA. Dzieci, które nigdy nie siedziały, wymagały oddechu wspomaganego, karmienia dojelitowego, będą mogły przyjąć postawę siedzącą, samodzielnie oddychać oraz jeść; pacjenci, którzy nie chodzili lub tracili tę umiejętność w przebiegu choroby, będą zdolni do samodzielnej egzystencji, pracy i samoobsługi, jak również chodzenia. Wpłynie to znacząco na zmniejszenie kosztów leczenia objawowego (m.in. opieka wielospecjalistyczna, hospitalizacje związane z leczeniem powikłań, oddech wspomagany, żywienie dojelitowe, rehabilitacja, leczenie ortopedyczne) oraz obniżenie kosztów społecznych (opieka nad pacjentem niepełnosprawnym ruchowo, renty). Niestety w związku z faktem, iż rdzeniowy zanik mięśni, zaliczany do grupy chorób układu mięśniowo-szkieletowego, ze względu na częstość występowania (choroba rzadka <1/2000 urodzeń) nie znajduje się w grupie zaburzeń powodujących najbardziej znaczący wzrost wskaźnika DALY (lata życia skorygowane niesprawnością) dla wszystkich chorób oraz grupy chorób układu mięśniowo – szkieletowego. Jednocześnie należy podkreślić, iż najcięższe postacie rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) znacząco wpływają na liczbę lat życia utraconych wskutek przedwczesnej śmierci lub uszczerbku na zdrowiu z powodu tej choroby, w związku z szybkim wystąpieniem jej objawów klinicznych.

4. Jako miernik efektywności dla celu czwartego przyjęto liczbę wyprodukowanych materiałów informacyjnych na temat badań przesiewowych, liczbę szpitali, do których materiały te zostały rozesłane oraz liczbę wejść na stronę internetową Programu.

5. Dla punktu piątego miernikiem efektywności będzie:

1) czas transportu próbki krwi ze szpitala do laboratorium na następny dzień roboczy (duże miasta), do 3 dni roboczych (małe miejscowości) dla co najmniej 80% oddziałów do końca 2019 r. wprowadzenie dla opiekunów prawnych noworodków możliwości monitorowania

etapów badań przesiewowych ich dziecka na stronie internetowej z zabezpieczeniem przed nieuprawnionym dostępem i zapewniającą adekwatną ochronę danych osobowych, do końca 2024 r. oraz przeprowadzenie walidacji nowych testów przesiewowych do końca 2026 r.;

2) dla jednostek chorobowych objętych badaniami pilotażowymi określenie wartości predykcyjnej dodatniej PPV (ang. Positive predictive value). PPV jest wskaźnikiem który mówi, jaka jest proporcja wyników dodatnich testu, które faktycznie oznaczają obecność choroby, czyli określa, jak duże jest prawdopodobieństwo, że pacjent, który otrzymał pozytywny wynik testu, rzeczywiście jest chory. PPV jest wyrażane jako procent lub wartość od 0 do 1;

3) dla badań przesiewowych w kierunku SMA, którego celem jest wczesne, przedobjawowe wykrycie chorych dzieci, stosowana będzie ocena porównawcza:

- czasu (liczba dni) od urodzenia dziecka do diagnozy (data wydania wyniku testu genetycznego), przed wprowadzeniem badań przesiewowych oraz po ich wprowadzeniu. Wskaźnik w liczbach średniej liczby dni oraz jej procentowy spadek. Docelowo wynik genetycznego badania przesiewowego powinien być wydawany do 7 dni roboczych od rejestracji (dostarczenia próbki krwi na bibule);

4) opracowanie i upowszechnianie rekomendacji dla postępowania diagnostyczno-leczniczego dla wrodzonych wad metabolizmu wykrywanych metodą MS/MS do końca 2026 r.;

5) poszerzenie pracy laboratoriów przesiewowych „on-line” do końca 2024 r.;

6) prowadzenie monitorowania leczenia wrodzonych wad metabolizmu (WWM) w1. r. ż. – rejestr leczonych do końca 2020 r.

W ramach programu „Strateg” dla celu 4. *Poprawa zdrowia obywateli oraz efektywności systemu opieki zdrowotnej* przyjęto, jako wskaźnik udział procentowy liczby noworodków objętych badaniami przesiewowym w ogólnej liczbie noworodków w danym roku kalendarzowym.

III. Charakterystyka populacji docelowej oraz interwencji

3.1. Populacja docelowa

Program polityki zdrowotnej pn. *Rządowy program badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2026*, podobnie jak poprzednie edycje, jest skierowany do wszystkich dzieci urodzonych w Rzeczypospolitej Polskiej, bez względu na narodowość opiekunów prawnych oraz status ubezpieczenia.

Liczba dzieci objętych badaniami przesiewowymi w głównej mierze jest uzależniona od liczby urodzeń w danym roku. W Programie pierwotnie założono, że w każdym roku, tj. od 2019 r. do 2026 r. Program obejmie ok. 350 tys. dzieci – łącznie ok. 2,8 mln noworodków. Następnie zaktualizowano założenia dla lat 2023-2026, w których przyjęto liczbę urodzeń w tych latach na poziomie 275 tys. Z uwagi na dalszą tendencję spadkową liczby urodzeń w Polsce, wskaźnik ten dla lat 2025-2026 ustalono ostatecznie na poziomie 251 tys.

3.2. Kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej oraz kryteria wyłączenia z programu polityki zdrowotnej

Każdy opiekun prawny dziecka przed wykonaniem badania zostanie poinformowany przez personel medyczny o planowanych badaniach przesiewowych i otrzyma ulotkę informacyjną na ten temat. W ramach działań promocyjnych, na każdy oddział położniczo-ginekologiczny zostaną dostarczone materiały promocyjno-informujące (ulotki i plakat) o Programie i jego założeniach.

Kryterium włączającym do udziału w Programie jest urodzenie dziecka w Polsce. Podejmowane interwencje w ramach Programu przewidują objęcie badaniem w pierwszych dobach życia każdego dziecka.

Kryterium wyłączającym z udziału w Programie jest brak zgody na wykonanie badania przesiewowego wyrażonego na piśmie przez matkę/opiekuna prawnego dziecka.

3.3. Planowane interwencje

W ramach Programu są planowane następujące interwencje:

- 1) badania przesiewowe w kierunku:
 - a) wrodzonej niedoczynności tarczycy,
 - b) fenyloketonurii,
 - c) mukowiscydozy,
 - d) rzadkich wad metabolizmu – MS/MS,

- e) wrodzonego przerostu nadnerczy,
 - f) rdzeniowego zaniku mięśni,
 - g) deficytu biotynidazy;
- 2) badania przesiewowe pilotażowe w kierunku:
- a) ciężkich złożonych niedoborów odporności (SCID),
 - b) galaktozemii,
 - c) choroby Pompe'go,
 - d) choroby Fabry'ego,
 - e) choroby Gaucher'a,
 - f) mukopolisacharydozy I,

ad. 2 a) Ciężkie złożone niedobory odporności (SCID)

Planowane jest wprowadzenie podwójnego testu obejmującego SCID i SMA. Walidacja testu podwójnego SMA/SCID jest na tyle zaawansowana, że pozwoli na wstrzymanie wykonywania badań SMA testem pojedynczym (jak to ma miejsce obecnie w ramach Programu) i w przypadku partii prób krwi testowanej pilotażowo wykonywanie badań zestawem SMA/SCID. Po zakończeniu pilotażu jest planowane sukcesywne wdrożenie testu SMA/SCID dla całej populacji i zakończenie testowania za pomocą testu pojedynczego.

ad. 2 b) Galaktozemia

Planowane jest wykorzystanie komercyjnych testów do badania przesiewowego w kierunku galaktozemii – test do oznaczania enzymu GALT oraz całkowitej galaktozy GAL. Oba oznaczenia są wykorzystywane w celu uzyskania wysokiej czułości specyficzności oraz różnicowania typów galaktozemii.

ad. 2 c-f) Lizosomalne choroby spichrzeniowe

W okresie pilotażowym jest planowane wykonanie badań dla 4 chorób, a decyzja czy wprowadzić komplet 4 chorób powinna zostać podjęta po zakończeniu badań pilotażowych i walidacji. W przypadku chorób spichrzeniowych jest konieczne przeprowadzanie kilkustopniowych testów weryfikacyjnych w celu potwierdzenia diagnozy. Precyzyjna weryfikacja pozwala na eliminację wyników fałszywie dodatnich i natychmiastowe rozpoczęcie enzymatycznej terapii zastępczej oraz innych interwencji terapeutycznych od momentu postawienia diagnozy.

Aby badania pilotażowe były rzetelne i kompleksowe, niezbędne jest opracowanie i wdrożenie dodatkowych metod diagnostycznych. Badania pilotażowe umożliwią opracowanie wspólnie z klinicystami i genetykami algorytmu analitycznodiagnostycznego, aby zapewnić odpowiednie postępowanie terapeutyczne dla pacjentów oraz wsparcie i poradnictwo genetyczne dla rodzin dotkniętych chorobą.

W 2025 r. zaplanowano wykonanie w ramach pilotażu: 70 tys. badań w kierunku SMA/SCID, 75 tys. badań w kierunku galaktozemii oraz 75 tys. badań w kierunku lizosomalnych chorób spichrzeniowych. Ze względu na to, że choroby objęte pilotażem należą do grupy schorzeń bardzo rzadkich, zasadne okazało się zwiększenie badanej próby i objęcie badaniami całej populacji przynajmniej w I półroczu 2026 r. w celu przeprowadzenia optymalizacji algorytmów diagnostycznych, wprowadzenia modyfikacji po wykonaniu testów oraz uzyskania wystarczającej liczby danych statystycznych.

W kosztorysie na 2026 r., w przypadku pozytywnych wyników pilotażu, zabezpieczono środki na wykonanie 251 tys. badań w kierunku SMA/SCID, 251 tys. badań w kierunku galaktozemii oraz 251 tys. badań w kierunku lizosomalnych chorób spichrzeniowych, analogicznie do liczby badań planowanych do wykonania w ramach realizowanego dotychczas programu obejmującego 30 chorób.

Charakterystykę powyższych chorób przedstawiono w części *1.1. Opis problemu zdrowotnego*.

- 3) prowadzenie rejestru noworodków – baza danych noworodków, u których wykonano badanie przesiewowe oraz baza umożliwiająca monitorowanie leczenia chorych;
- 4) przeprowadzenie szkoleń oraz udział pracowników IMiD w konferencjach naukowych o tematyce związanej z badaniami przesiewowymi;
- 5) prowadzenie działalności promocyjnej prowadzonych badań przesiewowych.

Badania przesiewowe w Rzeczypospolitej Polskiej realizują laboratoria, które są wyposażone w ujednolicony system diagnostyczny: aparaturę, sprzęt laboratoryjny i komputerowy oraz specjalistyczne oprogramowanie. Testy przesiewowe są wykonywane zgodnie z procedurą opracowaną przez IMiD. Testy diagnostyczne są kupowane dla całego kraju w drodze centralnego przetargu realizowanego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Krew noworodków do badań jest pobierana we wszystkich szpitalach niezależnie od formy organizacyjno-prawnej podmiotów leczniczych, a także w przypadku porodów

domowych. Na podstawie badań laboratoryjnych noworodki, u których podejrzewa się chorobę, są wzywane do wytypowanej kliniki lub specjalistycznej poradni. Wszystkie dane rodzica i noworodka oraz wyniki badań laboratoryjnych są rejestrowane w centralnym rejestrze i archiwizowane zgodnie z wymogami dokumentacji medycznej oraz zabezpieczone zgodnie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi ochrony danych osobowych tj. rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. Urz. UE L nr 119 z 4 maja 2016 r., s. 1, z późn. zm.) oraz ustawą z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U z 2019 r. poz. 1781). Drugim etapem badań przesiewowych jest diagnostyka potwierdzająca i różnicowa wykonywana w specjalistycznym laboratorium oraz ocena kliniczna przez lekarza specjalistę. Trzeci etap, obejmuje badania specjalistyczne, badania kontrolne oraz monitorowanie leczenia rejestrowane w bazie przesiewowej.

Ogólny sposób realizacji zadań:

- 1) realizator Programu, zawrze umowy z akredytowanymi przy IMiD laboratoriami przesiewowymi na wykonywanie badań w ustalonych rejonach kraju;
- 2) badania przesiewowe noworodków będą wykonywane w całym kraju zgodnie z Programem oraz rekomendacjami IMiD i przyjętymi standardami diagnostyczno-leczniczymi;
- 3) realizacja Programu jest oparta o specjalistyczny program komputerowy, zarządzający logistyką badań, w którym są rejestrowane wszystkie operacje procedury diagnostycznej;
- 4) stosuje się jednakowe testy diagnostyczne, aparaturę pomiarową, zasady oceny wyników, postępowanie diagnostyczno-lecznicze oraz dokumentację i sprawozdawczość;
- 5) badaniami przesiewowymi będą objęte wszystkie noworodki urodzone w Rzeczypospolitej Polskiej z wyłączeniem przypadków pisemnej odmowy zgody na badania przesiewowe wyrażonej przez rodzica lub opiekuna prawnego dziecka.

Badania w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni wprowadzane były od 2021 r., zaczynając od województwa mazowieckiego oraz następnie sukcesywnie w pozostałych województwach takich jak: lubelskie, łódzkie, podlaskie, warmińsko-mazurskie, zachodniopomorskie, pomorskie, kujawsko – pomorskie, lubuskie, wielkopolskie. Natomiast w 2022 r. badanie wprowadzone zostało w pozostałych województwach.

Harmonogram wprowadzania badań przesiewowych w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) ze względów organizacyjnych zakładał stopniowe wdrażanie na terenie całego kraju. Wynikało to z ograniczeń organizacyjnych m.in. konieczności zakupu odpowiedniego sprzętu, zatrudnienia i przeszkolenia personelu do wykonywania badań, wdrożenia i optymalizacji organizacji pracy zgodnie z GLP, umożliwiającej w końcowej fazie badanie całej populacji noworodków. Wskazanie konkretnej liczby noworodków wynikało z szacowanej liczby urodzeń na dany rok i planu wdrożeń w poszczególnych województwach. Do czasu wprowadzenia badań przesiewowych na terenie całego kraju do leczenia była kwalifikowana analogiczna liczba dzieci rocznie, tj. ok. 50 przypadków – część z badań przesiewowych (przedobjawowe), a część z diagnostyki klinicznej (objawowe).

Do udziału w badaniach przesiewowych nie są tworzone określone kryteria doboru pacjentów, podstawowym i jedynym wymogiem jest zgoda rodzica albo opiekuna prawnego na pobranie krwi do badań przesiewowych.

Diagnostyka specjalistyczna i monitorowanie leczenia - celowość i zasady realizacji

Następnymi etapami po badaniu populacyjnym w etapie pierwszym jest ustalenie ostatecznego rozpoznania, rozpoczęcie właściwego leczenia, monitorowanego w dłuższym okresie. Zgodnie z definicją badań przesiewowych noworodków celem badań jest wczesne wykrycie choroby co zapobiega lub znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia poważnych powikłań, a więc również redukuje odsetek zgonów noworodków i niemowląt. Analiza tych wskaźników oraz przebiegu choroby wykrytej w badaniach przesiewowych pozwala na całkowitą ocenę efektywności programu. O skuteczności programu badań przesiewowych świadczy więc nie tylko liczba rozpoznanych przypadków chorób wrodzonych, ale przede wszystkim możliwość zapobiegania klinicznemu ujawnieniu się choroby wraz z jej odległymi skutkami. Dlatego program badań przesiewowych pozwalający na wysunięcie podejrzenia określonej choroby wymaga sprawnie działającego systemu, który obejmuje również badania potwierdzające dane podejrzenie, a także zapewnia monitorowanie leczenia w ramach zarówno krótkoterminowej obserwacji w pierwszych latach życia, jak i długoterminowej, tj. w całym wieku rozwojowym (29, 32, 42). Ogólny sposób diagnostyki chorób wrodzonych objętych badaniami przesiewowymi (w tym również badaniami pilotażowymi) przedstawia się następująco:

- 1) badania przesiewowe: pobranie krwi na bibułę, transport bibuły przesiewowej do laboratorium, wykonanie badań laboratoryjnych;
- 2) badania weryfikujące/potwierdzające – w przypadku podejrzenia wrodzonej wady metabolizmu;

- 3) ustalenie wstępnego rozpoznania – z określeniem niezbędnego postępowania terapeutycznego, konsultacja specjalisty pediatrii metabolicznej, poinformowanie rodziny o chorobie;
- 4) wstępne zalecenia terapeutyczne z parametrami monitorowania choroby i wskazaniem kompleksowej opieki wielospecjalistycznej;
- 5) prospektywna analiza wyników badań przesiewowych (wczesnego rozpoznania i przebiegu krótko- i długoterminowego choroby).

Problemy praktyczne na poszczególnych etapach:

1. Brak zgody na wykonywanie badań przesiewowych, zwłaszcza na badania molekularne (SMA, CF), uniemożliwiają wykonanie badań lub znacznie opóźniają jego wykonanie.
2. Przy intensywnym leczeniu farmakologicznym lub ciężkim stanie dziecka można otrzymać wyniki fałszywie dodatnie w kierunku WPN czy WWM.
3. Obecność nieprawidłowych metabolitów w badaniu przesiewowym u noworodka może mieć wtórne podłoże związane tylko z zaburzeniami z okresu prenatalnego lub okołoporodowego (np. wcześniactwo, niska masa urodzeniowa, sposób żywienia, stosowane leki, schorzenia u matki). Wówczas niezbędne jest powtórzenie analiz i/lub przeprowadzenie dodatkowych testów. W przypadku podejrzenia wrodzonej wady metabolizmu niezbędne jest wykonanie dodatkowych badań biochemicznych, takich jak:
 - 1) profil kwasów organicznych w moczu metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią masową (GC-MS);
 - 2) oznaczenie stężenia aminokwasów metodą ilościową w osoczu;
 - 3) oznaczenie aktywności enzymu, którego niedobór jest podstawą rozpoznania choroby;
 - 4) badania molekularne – zidentyfikowanie mutacji patogennych w analizie DNA (konieczne celem ostatecznego potwierdzenia rozpoznania).

W przypadku nieprawidłowego wyniku badania przesiewowego noworodków, sugerującego podejrzenie wrodzonej wady metabolizmu, jest niezbędne pilne wykonanie diagnostyki weryfikującej, która w większości przypadków stanowi diagnostykę potwierdzającą wysunięte podejrzenie. Na tym etapie w badania przesiewowe noworodków są zaangażowani, poza diagnostami laboratoryjnymi, lekarze specjaliści w dziedzinie pediatrii metabolicznej, a także specjaliści w dziedzinie laboratoryjnej diagnostyki genetycznej. W zależności od podejrzenia danej jednostki chorobowej, są przeprowadzane analizy laboratoryjne w celu potwierdzenia lub

wykluczenia choroby.

W niektórych sytuacjach, np. wykrycia podwyższonego stężenia C5OH, jest niezbędne przeprowadzenie diagnostyki różnicowej w kierunku kilku wrodzonych wad metabolizmu: 3- metylokrotonyloglicynurii, deficytu wielu karboksylaz, deficytu beta-ketotiolazy, acydurii 3- hydroksy 3-metyloglutarowej czy acydurii 3-metyloglutakonowej typu I.

W niektórych przypadkach nieprawidłowy wynik badania przesiewowego noworodków jest spowodowany ciężkim stanem klinicznym pacjenta i/lub stosowanym leczeniem (głównie farmakoterapią), co wymaga różnicowania pomiędzy pierwotną wrodzoną wadą metabolizmu, a wtórnym pochodzeniem wykrywanych w badaniu przesiewowym patologicznych metabolitów.

Brak objawów klinicznych u noworodka, co wynika z przedobjawowej identyfikacji wrodzonej wady metabolizmu, wymaga specjalistycznej wiedzy, pozwalającej na ustalenie rozpoznania. W niektórych przypadkach, tj. wątpliwych co do rozpoznania na poziomie biochemicznym, oraz wówczas gdy należy określić postać choroby, jest konieczna analiza DNA dziecka. Badania potwierdzające są wykonywane po wezwaniu pacjenta do Specjalistycznej Poradni lub Kliniki. W takim przypadku laboratorium w którym wykonano badanie przesiewowe kontaktuje się z lekarzem specjalistą w dziedzinie pediatrii metabolicznej lub z pediatrą posiadającym doświadczenie w opiece nad pacjentami z wrodzonymi wadami metabolizmu (z uwzględnieniem zasad ochrony danych osobowych) w pobliżu miejsca zamieszkania pacjenta. Lekarz ten otrzymuje faksem lub e-mailem kopię wyniku badania przesiewowego wraz z ankietą zależną od typu wykrytego zaburzenia (załącznik nr 2, 4, 5 i 7). Następnie przesyła wypełnioną ankietę wraz z materiałem biologicznym pobranym od dziecka do Zakładu Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej IMiD na badania potwierdzające.

4. Po ustaleniu rozpoznania choroby wykrytej w badaniu przesiewowym noworodków na podstawie wyników badań, o który mowa wyżej, specjalista pediatrii metabolicznej (lub lekarz pediatra w porozumieniu ze specjalistą), określa wskazania co do trybu leczenia, udziela informacji matce lub opiekunom prawnym pacjenta o specyfice choroby i zaplanowanym postępowaniu.

5. Od tego momentu pacjent pozostaje pod stałą opieką ośrodka specjalistycznego, który jest odpowiedzialny za koordynację kompleksowej opieki wielospecjalistycznej dopasowanej do danego pacjenta, w tym za monitorowanie długoterminowe (follow-up) (Tab. 8). Po 12 m.ż.dziecka lekarz prowadzący przekazuje wypełnioną ankietę monitorowania leczenia u pacjenta zależną od typu zidentyfikowanej choroby (załącznik nr 3 i 6).

Szczegółowy opis planowanych interwencji znajduje się w części 4.1. *Etapy programu polityki*

zdrowotnej i działania podejmowane w ramach etapów.

W przypadku badań pilotażowych obowiązuje ogólna zasada postępowania w odniesieniu do dzieci z pozytywnym wynikiem testu przesiewowego. Polega ona na bezzwłocznym skierowaniu do lekarza specjalisty, który może zlecić dalsze badania diagnostyczne, w tym genetyczne lub molekularne. Szczegółowe algorytmy postępowania dla poszczególnych chorób uwzględnionych w badaniu pilotażowym zostaną opracowane w pierwszym etapie projektu. Będzie on obejmował walidację testów, ustalenie norm oraz określenie wartości predykcyjnej dodatniej (PPV).

Promowanie współpracy między różnymi instytucjami i organizacjami.

Realizacja oraz doskonalenie Programu wymaga współpracy z doświadczonymi ekspertami i instytucjami, a także z towarzystwami naukowymi (Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu, Polskie Towarzystwo Fenylketonurii, Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy oraz Polskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych, Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka, International Society for Neonatal Screening (ISNS) i inne), które stanowią istotną pomoc dla ośrodków przesiewowych wraz z organizacjami rodziców, jak np.: „Ars Vivendi” czy „Matio” oraz z organizacjami pacjenckimi (Fundacja SMA, Fundacja Pomocy Chorym na Zanik Mięśni, Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo- Mięśniowych).

3.4. Sposób udzielania świadczeń zdrowotnych w ramach programu polityki zdrowotnej

Finansowanie badań przesiewowych noworodków w zakresie katalogu chorób określonych w Programie odbywa się w 100% ze środków Programu będących w dyspozycji ministra właściwego do spraw zdrowia, w ramach części 46 – Zdrowie, dział 851 – Ochrona zdrowia, rozdział 85149 – Programy polityki zdrowotnej.

Ewentualna dalsza diagnostyka i leczenie danego schorzenia odbywa się na warunkach określonych w ustawie z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461).

3.5. Sposób zakończenia udziału w programie polityki zdrowotnej

W przypadku noworodków, u których nie wykryto choroby, udział w Programie kończy się w momencie wykonania badania i analizy jego wyniku. W przypadku noworodków, u których stwierdzono podejrzenie choroby, udział w Programie trwa do momentu ustalenia ostatecznej diagnozy (potwierdzenia choroby lub jej wykluczenia). Noworodkom, u których potwierdzono

diagnozę, w ramach Programu finansuje się badania kontrolne, które mają na celu ocenić skuteczność prowadzonej terapii. W wyjątkowych przypadkach, badania kontrolne są wykonywane do 18. r. ż.

W przypadku wykrycia podejrzenia choroby, rodzic/opiekun prawny dziecka jest o tym fakcie niezwłocznie informowany (telefonicznie lub listownie – w zależności od rozpoznania). Każdy opiekun otrzymuje wsparcie w zakresie wskazania do jakiej placówki medycznej może się zgłosić celem potwierdzenia diagnozy i rozpoczęcia leczenia. W przypadku braku zgody na wykonanie badania przesiewowego w pierwszych dobach życia, realizator podejmuje próbę wykonania badania po wypisie dziecka ze szpitala. W tym celu, do rodziców/opiekunów prawnych dziecka jest wysyłany list obejmujący informację o istocie realizacji badań przesiewowych (załącznik nr 8) wraz z bibułą (na którą należy pobrać próbkę krwi, a następnie należy odesłać do nadawcy) oraz oświadczeniem o udzieleniu zgody na badania przesiewowe (którą należy podpisać i odesłać do nadawcy).

Możliwość ponownego wykorzystania programu w przyszłości lub kontynuowanie jego realizacji przez inne jednostki.

Badania przesiewowe noworodków nie należą do badań standardowych, dla których wypracowano stałe normy i standardy diagnostyczne oraz lecznicze, lecz ciągle rozwijanym specjalistycznym działem chemii klinicznej, czego dowodem są setki publikacji naukowych oraz specjalistyczne konferencje poświęcone metodyce i technice przesiewowej jak i poszczególnym chorobom, np. mukowiscydozie, ukazujące się rokrocznie. Z tego względu badania przesiewowe jako działanie profilaktyczne, ważne zwłaszcza dla przyszłych rodziców, powinny być zakwalifikowane jako stałe działanie profilaktyczne w ochronie zdrowia, a ze względu na konieczność nadążania za szybkim postępem w świecie powinny być prowadzone w dotychczasowej formie organizacyjnej, jako program polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia. Program powinien być kontynuowany w kolejnych latach.

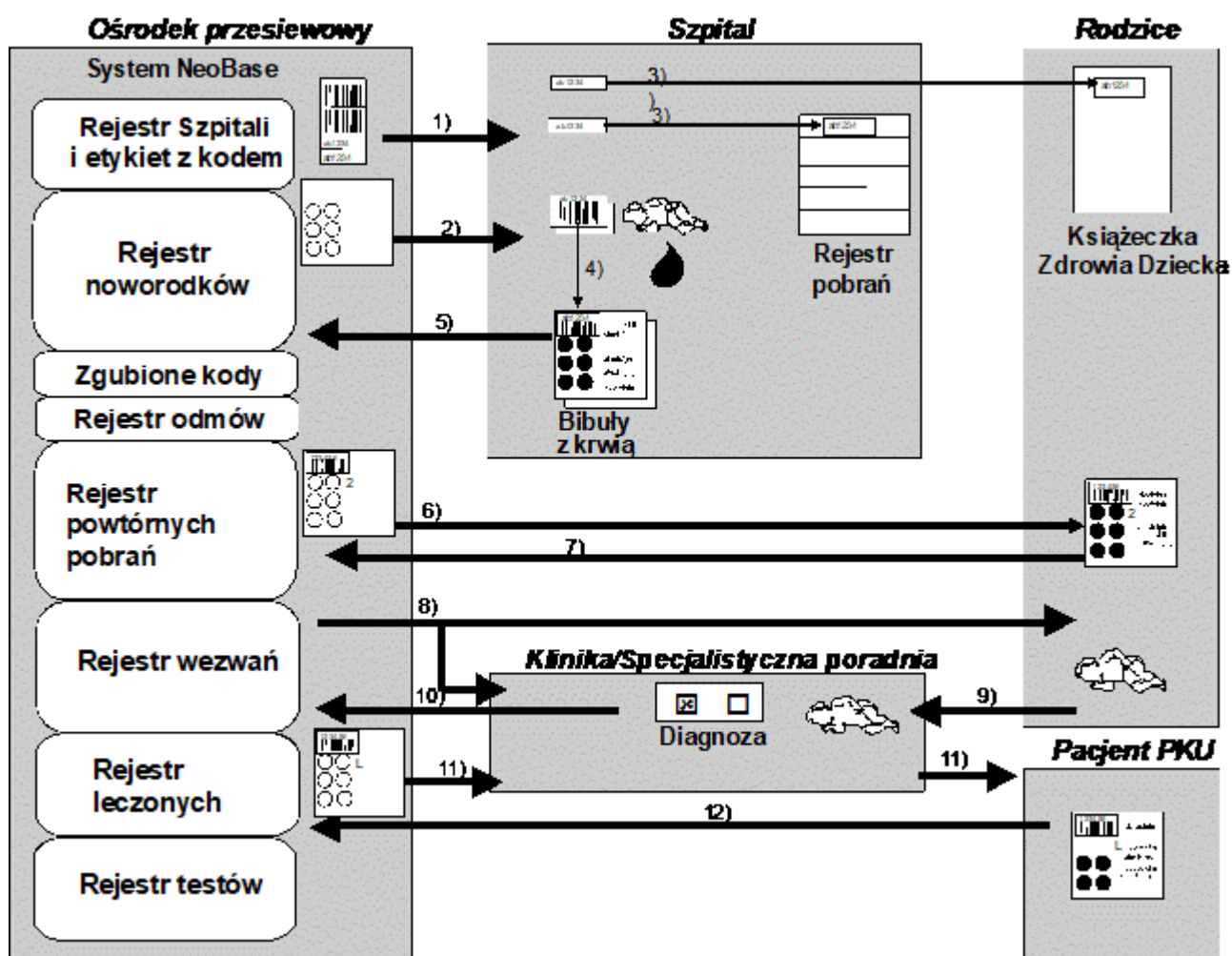
IV. Organizacja programu polityki zdrowotnej

4.1. Etapy programu polityki zdrowotnej i działania podejmowane w ramach etapów

W Rzeczypospolitej Polskiej badania przesiewowe są oparte na systemie opracowanym w IMiD. Bazuje on na pełnej komputerowej kontroli wszystkich etapów przesiewu (odpowiednie oprogramowanie), począwszy od pobierania próbek krwi na bibułę aż do finalnej diagnozy lekarza prowadzącego diagnostykę potwierdzającą, a w następnym etapie badania kontrolne i

monitorowanie leczenia. Podstawą bezpieczeństwa systemu jest wprowadzenie dzielonych etykiet z kodem paskowym oraz standardowych bibułek do pobrań, które są dostarczane przez producentów zestawów diagnostycznych.

Ryc. 4. Ogólny schemat obiegu etykiet i bibułek w badaniach przesiewowych



Legenda:

- 1) wysyłka etykiet z kodem (kody rejestrowane wg szpitali i oddziałów);
- 2) wysyłka czystych bibułek do pobrań krwi;
- 3) wklejenie etykietek (część bez kodu paskowego) do szpitalnego rejestru pobrań i do Książeczki Zdrowia Dziecka;
- 4) naklejenie etykiet z kodem paskowym na bibuły do pobrań;
- 5) odesłanie bibuły z wysuszoną krwią do laboratorium przesiewowego (lub informacji o kodzie);
- 6) wysyłka do rodziców czystej bibuły z kodem paskowym na powtórne pobranie krwi;

- 7) odesłanie pobranej bibuły (lub odmowy pobrania) do laboratorium;
- 8) wezwanie noworodka do Kliniki lub Poradni Specjalistycznej (informacja do rodziców i do lekarza w Klinice lub Poradni Specjalistycznej);
- 9) zgłoszenie się rodziców z dzieckiem do Kliniki lub Poradni Specjalistycznej;
- 10) odesłanie przez lekarza z Kliniki lub Poradni Specjalistycznej informacji o wizycie dziecka i wstępnej diagnozie;
- 11) monitorowanie leczenia – przekazanie czystych bibuł z kodami podczas wizyty kontrolnej;
- 12) monitorowanie leczenia – przesłanie pobranej bibuły do laboratorium.

Wprowadzenie – w zakresie odpowiedniego oprogramowania

Odpowiednie oprogramowanie do przeprowadzenia badań przesiewowych to aplikacja komputerowa zapewniająca kompleksową obsługę organizacji i zarządzania badaniami przesiewowymi noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej. Za pomocą programu są rejestrowane dane noworodków oraz wyniki badań wykonywanych w ramach badań przesiewowych. Program umożliwia tworzenie testów analitycznych, pomiar tych testów na podłączonych analizatorach i wykonanie obliczeń wyników oraz kwalifikację tych wyników. Po zakończeniu testów program narzuca i kontroluje właściwe postępowanie diagnostyczne w przypadku podejrzenia jednej z wykrywanych chorób. Program rejestruje i kontroluje również czynności wykonywane w celu prawidłowego i pełnego wykonania badań przesiewowych dla każdego noworodka urodzonego w Polsce. Pierwsza wersja programu powstała w 1993 r. i obejmowała tylko analizę w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy. Przez następne lata program był sukcesywnie rozwijany i dostosowywany do zmieniających się badań przesiewowych.

Nowe oprogramowanie pracuje na podstawie architektury klient-serwer co pozwala na rozdzielenie zadań fizycznego przechowywania danych (odczyt/zapis/archiwizacja/kontrola dostępu/kontrola integralności) wykonywanego na serwerze baz danych od zadania prezentacji (wyświetlania/wprowadzania/drukowania) danych, wykonywanego przez oprogramowanie klienta.

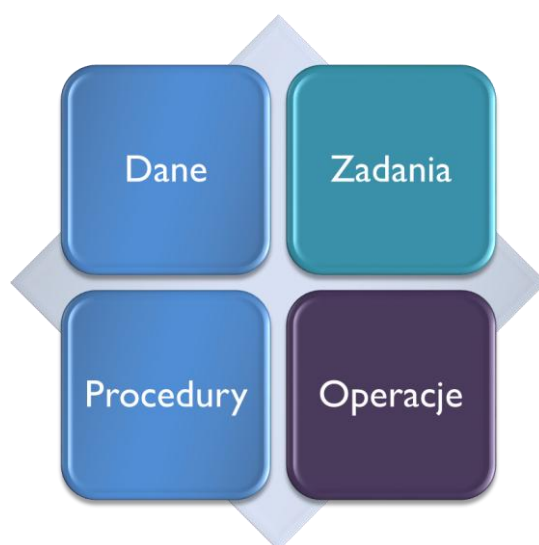
Zadaniem serwera baz danych jest tylko fizyczny odczyt, zapis i utrzymanie integralności danych przesyłanych lub żądanych przez klientów oraz archiwizacja tych danych. Serwer danych pilnuje również uprawnień danego klienta do dostępu do danych. Każdy użytkownik łączący się z serwerem musi mieć odpowiednie uprawnienia nadane przez administratora danych (np. lokalizacja, czas połączenia, itp.). Dla każdego użytkownika jest przydzielany również określony zakres dostępnych danych i określony zakres dostępnych operacji na danych (np. użytkownik może tylko odczytywać dane bez możliwości ich zmiany, użytkownik może odczytać nazwisko

ale może mieć zablokowany odczyt adresu).

Zadaniem klienta jest przyjmowanie danych od użytkowników oraz ich prezentacja zgodnie z powiązaniem i znaczeniem w rzeczywistości, którą dane te modelują. Klient sprawdza również poprawność i logiczną spójność danych wprowadzanych przez użytkowników przed ich przesłaniem do serwera. Ponadto, klient sprawdza także uprawnienia użytkowników do dostępu do określonych kategorii danych. Szczególnym rodzajem klienta jest pośrednik, którego zadaniem jest transformacja i agregacja danych przed przesłaniem do następnego klienta (tzw. cienkiego klienta – „cienkiego”, nie obciążonego wiedzą o logice danych, np. z poziomu przeglądarki internetowej), który służy już tylko do prezentacji tych danych. Taka architektura pozwala na stosunkowo łatwe rozszerzanie programu o dodatkową funkcjonalność, np. dostęp lekarzy do danych leczonych dzieci.

Do komunikacji pomiędzy serwerem a klientami używany jest protokół TCP/IP standardowo wykorzystywany w obecnych sieciach internetowych i intranetowych. Pozwala to na dostęp do danych z dowolnego miejsca z zachowaniem zasad bezpieczeństwa przez szyfrowanie transmisji danych (protokół SSL, VPN), co daje pewność, że dane przekazywane w trakcie pracy programu nie zostaną przechwycone i wykorzystane przez osoby nieuprawnione.

Ryc. 5. Główne elementy programu i ich cechy:



1. Dane:

- 1) modelują rzeczywiste obiekty uczestniczące w badaniach przesiewowych;
- 2) mają atrybuty i właściwości;
- 3) mogą być powiązane ze sobą za pomocą hierarchii lub relacji;

- 4) dane są przechowywane w bazie danych;
- 5) przykładowe dane:
 - a) etykiety z kodem,
 - b) bibuły (dane noworodków):
 - wyniki wykonanych badań,
 - c) protokoły testów (dane testów analitycznych wykonywanych w laboratoriach),
 - d) analizy (dane definiujące analizy wykonywane w laboratoriach) – analizy są nadrzędne w stosunku do:
 - zestawy odczynników (informacja o odczynnikach służących do wykonywania i ewaluacji testów),
 - normy (dane określające sposób klasyfikacji wyników badań),
 - matryce (dane określające sposób tworzenia testów analitycznych),
 - e) laboratoria (dane laboratoriów wykonujących badania),
 - f) szpitale (dane oddziałów szpitalnych),
 - g) kliniki (dane klinik i poradni prowadzących diagnostykę weryfikacyjną).
2. Zadania:
 - 1) definiują czynności do wykonania lub wykonane w przeszłości;
 - 2) przypisane są do konkretnych danych (bibuły);
 - 3) mają określony czas startu i zakończenia;
 - 4) mogą zmieniać swój stan w czasie ich wykonywania;
 - 5) zadania to też są dane;
 - 6) mają określoną kolejność wykonywania;
 - 7) przykładowe zadania:
 - a) wykonaj analizy z powtórnego pobrania:
 - wyślij bibułę do rodziców,
 - czekaj na powrót bibuły,
 - wyślij potwierdzenie,
 - b) wyślij wezwanie do kliniki lub poradni:
 - czekaj na informację o wizycie,
 - czekaj na informację o diagnozie.
3. Procedury:
 - 1) czynności wykonywane dla pojedynczych danych lub dla grupy danych przechowywanych w bazie;
 - 2) procedury mogą zmieniać, usuwać lub tworzyć dane;
 - 3) procedury mogą rozpoczynać, zmieniać stan lub kończyć zadania;

- 4) przykładowe procedury:
 - a) sprawdź powtórne pobrania,
 - b) sprawdź kontrolne bibuły dla wcześniaków,
 - c) sprawdź bibuły zastępcze,
 - d) wyślij bibuły do rodziców,
 - e) wyślij potwierdzenie do rodziców,
 - f) wyślij ponaglenia do rodziców,
 - g) wyślij wezwania,
 - h) wyślij skierowania,
 - i) importuj dane z zewnątrz systemu,
 - j) kwalifikacja wsteczna wyników,
 - k) sprawdź zagubione kody.
- 4. Operacje:
 - 1) zmiana sposobu prezentacji danych;
 - 2) agregacja i wnioskowanie z danych:
 - a) operacje nie powodują zmiany danych wejściowych ale mogą tworzyć dane statystyczne;
 - 3) przykładowe operacje:
 - a) wydruk danych,
 - b) eksport danych do zewnętrznych systemów,
 - c) tworzenie raportów i rozliczeń.

Odpowiednie oprogramowanie gromadzi następujące typy danych:

- 1) rejestr osobowy:
 - a) dane noworodków i wyniki badań,
 - b) dane lekarzy;
- 2) rejestr medyczny:
 - a) kody na etykietach,
 - b) dane laboratoriów,
 - c) dane oddziałów szpitalnych,
 - d) dane klinik i poradni z diagnostyką weryfikacyjną i leczeniem chorych;
- 3) rejestr testów:
 - a) definicje i dane analiz wykonywanych podczas testów,
 - b) protokoły testów,
 - c) wyniki pomiarów na analizatorach,

- d) obliczenia i klasyfikacja wyników według norm;
- 4) rejestr diagnostyki weryfikacyjnej:
 - a) wezwania do Klinik,
 - b) wysyłka i badania dla powtórnych pobrań krwi,
 - c) skierowania na dodatkowe badania (np. molekularne),
 - d) finalna diagnoza i wyniki badań (LC/MS/MS, GC/MS, HPLC, Genetyka i inne) po wizycie dziecka w Klinice;
- 5) rejestr leczonych:
 - a) wyniki badań wykonanych w czasie kontroli przebiegu leczenia chorych;
- 6) rejestr kontroli jakości:
 - a) dane próbek kontrolnych,
 - b) wyniki badań wykonywanych dla próbek kontrolnych;
- 7) rejestr kompletności:
 - a) rejestr zgubionych etykiet z kodem,
 - b) rejestr zgodności przesyłanych bibuł;
- 8) rejestr statystyczny:
 - a) rozliczanie testów i zużycia odczynników,
 - b) podstawowe dane epidemiologiczne – rozkłady i statystyka wyników, statystyka danych okołoporodowych (rejestrowanych w programie),
 - c) rozliczenia z instytucjami zlecającymi i nadzorującymi badania;
- 9) rejestr dostępu:
 - a) dane pracowników laboratorium,
 - b) hasła i uprawnienia użytkowników programu.

Szczegółowy opis niektórych zadań oprogramowania przeznaczonego badaniom przesiewowym

- 1. Nadzór nad obiegiem etykiet z kodem:
 - 1.1. Wydruk niepowtarzalnych kodów na etykietach.
 - 1.2. Rejestracja kodów w programie z przypisaniem do laboratorium.
 - 1.3. Rejestracja wysyłki kodów do oddziałów szpitalnych.
 - 1.4. Rejestracja próbek krwi na bibule.
 - 1.5. Kontrola kompletności zwrotów kodów na bibule.
- 2. Rejestracja bibuł w laboratorium:
 - 2.1. Rejestracja danych z bibuły:
 - a) kontrola poprawności kodu:

- poprawny odczyt kodu kontrolowany jest przez użycie dodatkowego znaku kontrolnego w kodzie który sprawdzany jest przy odczycie, dodatkowo program sprawdza czy odczytany kod jest przypisany do szpitala,
 - b) weryfikacja poprawności wprowadzonych danych (pesel, masa ciała + wiek ciążowy, daty, itp.).
- 2.2. Weryfikacja przypisanych zadań:
- a) aktualizacja przypisanych zadań:
 - w momencie zapisywania program sprawdza wszystkie przypisane do bibuły zadania i odpowiednio uaktualnia stan tych zadań,
 - b) przypisywanie nowych zadań:
 - jeśli wprowadzona bibuła wymaga wykonania określonych zadań to program automatycznie tworzy te zadania i później pilnuje ich wykonania.
- 2.3. Zlecenie wykonania wymaganych badań:
- a) sprawdzenie listy potrzebnych analiz
 - program zleca tylko te analizy które są wymagane.
- 2.4. Aktualizacja relacji między bibułami:
- a) bibuły z powtórным pobraniem wysyłane do rodziców,
 - b) bibuły kontroli leczenia,
 - c) bibuły z powtórным pobraniem ze względu na niską masę urodzeniową.
3. Wykonanie testów przesiewowych:
- 3.1. Tworzenie protokołu testu:
- a) kontrola kodów i sterowanie wycinarką:
 - program całkowicie kontroluje proces wycinania (do płytek z kodem paskowym) przez sprawdzanie kodu bibuły i narzucenie wymaganej kolejności bibuł (krzywa wzorcowa i kontrole) oraz przez bezpośrednie sterowanie wycinarkami,
 - b) tworzenie listy bibuł przekazywanych na badania molekularne:
 - automatyczne tworzenie listy (i późniejsza kontrola powrotu wyniku) zapewnia przesłanie wszystkich bibuł które wymagają dodatkowych badań weryfikacyjnych w zewnętrznych laboratoriach.
- 3.2. Pomiar na analizatorze:
- a) kontrola płytki i sterowanie aparatem pomiarowym:
 - płytki pomiarowe są oznaczone kodem paskowym co zapobiega zamianie płytek podczas pomiaru.
- 3.3. Importowanie widm masowych ze tandemowego spektrometru mas:

- a) oprogramowanie producenta sterujące spektrometrem zapewnia jedynie sterowanie procesem pomiaru, właściwa interpretacja wyników pomiarów odbywa się już w specjalnym oprogramowaniu.

3.4. Obliczenie stężeń szukanych substancji:

- a) aproksymacja krzywej standardowej:
 - automatyczna aproksymacja pozwala na szybkie i bezbłędne przekształcenie danych uzyskanych z aparatów pomiarowych na stężenia mierzonych substancji. Różne metody aproksymacji dla różnych analiz pozwalają na najlepsze (z najmniejszym błędem) obliczenie stężeń,
- b) przeliczenie widm na stężenia:
 - automatyczne przeliczanie widm pozwala na obliczenie stężeń dla ponad 20 różnych substancji (z jednego widma) oraz obliczenie ponad 80 parametrów pomocniczych,
- c) kontrola jakości testu.

3.5. Klasyfikacja wyników:

- a) wybranie wyników z podwyższonym prawdopodobieństwem choroby zgodnie z określonymi kryteriami:
 - program umożliwia stosowanie różnych algorytmów klasyfikacji zależnie od rodzaju analizy i zmiany rodzaju lub producenta odczynników,
- b) zlecenie odpowiednich zadań zależnie od klasyfikacji:
 - automatyczne zlecanie zadań przez program zapobiega zagubieniu wyników które wymagają dalszej weryfikacji. Program w dalszym etapie kontroluje kompletność wykonania zadań.

4. Procedury potestowe:

4.1. Wykonanie zadań zleconych w czasie klasyfikacji:

- a) zadanie wykonania analizy z powtórnego pobrania krwi:
 - w przypadku, gdy wynik badania przekracza normę w granicach błędu statystycznie ustalonego dla danego testu lub wynik badania jest niejednoznaczny (np. z powodu słabego nasączenia bibuły krwią) to jest wykonywana powtórna analiza kontrolna z nowej próbki krwi. Program umożliwia kontrolowanie uzyskania powtórnej bibuły i prawidłowego wykonania badań z tej nowej bibuły,
- b) zadanie wezwania do kliniki:
 - w przypadku, gdy wynik jest poza ustaloną normą (ponad przyjęty błąd kwalifikujący do powtórzenia badania) wtedy noworodek jest wzywany na

wizytę kontrolną do jednej ze specjalistycznych klinik – program kontroluje wysłanie wezwania i weryfikuje informację zwrotną uzyskaną po wizycie noworodka w klinice,

c) zadanie skierowania na dodatkowe badania:

– w przypadku niektórych analiz zamiast wezwania noworodka do kliniki są wykonywane dodatkowe badania weryfikacyjne (np. badania molekularne dla analizy IRT w mukowiscydozie, badanie profilu steroidowego dla analizy 17- OHP we wrodzonym przeroście nadnerczy). Noworodek jest wzywany dopiero wtedy, gdy badania weryfikacyjne również potwierdzą podejrzenie choroby – program kontroluje wykonanie tych badań i zapewnia kompletność wykonania wszystkich wymaganych etapów badań.

4.2. Kontrola prawidłowości przebiegu badań:

a) kontrola stanu wykonania zleconych zadań:

– kontrola powrotu bibuły z powtórным pobraniem,
– kontrola wysłania wezwania,
– kontrola zgłoszenia się dziecka w klinice,
– kontrola wykonania dodatkowych badań (np. molekularnych),

b) kontrola jakości badań na podstawie próbek kontroli wewnętrznej i zewnętrznej:

– do każdej płytki pomiarowej są dodawane próbki kontroli wewnętrznej oraz okresowo są dodawane próbki kontroli zewnętrznej (próbki dostarczane przez zewnętrzne instytucje inne niż producent odczynników np. CDC z USA) – program tworzy listę pomiarów dla tych próbek co umożliwia później sprawdzanie i monitorowanie długofalowych trendów w pomiarach.

4.3. Kontrola kompletności badań:

a) czy wszystkie kody dotarły do laboratorium:

– program kontroluje czy wszystkie kody wysłane do szpitali powróciły do laboratorium – zapobiega to ominięciu badań dla noworodków których bibuły zostały zagubione w czasie transportu próbek do laboratorium,

b) czy wszystkie kody zarejestrowane w laboratorium mają wykonany komplet badań przesiewowych:

– oprogramowanie przeznaczone badaniom przesiewowym kontroluje czy wszystkie bibuły mają wykony pełen zakres analiz przewidzianych w badaniach przesiewowych,
– sprawdzane jest wykonanie wszystkich analiz w laboratorium,

– sprawdzane jest również wykonanie kompletu analiz między laboratoriami (analiza MS/MS pobierana jest na oddzielnej bibule która jest wysyłana do IMD w Warszawie, natomiast druga bibuła jest przeznaczona na pozostałe analizy wykonywane w laboratoriach regionalnych) – w przypadku braku jednej z bibuł (zagubienie w transporcie) program kontroluje wykonanie brakujących analiz.

Podsumowanie

Odpowiednie oprogramowanie jest niezbędnym elementem badań przesiewowych w Rzeczypospolitej Polskiej. Program nie tylko umożliwia wykonywanie badań ale pozwala również na uniknięcie wielu błędów laboratoryjnych i ludzkich – które przy pracy bez oprogramowania są nieuniknione ze względu na bardzo dużą liczbę wykonywanych badań (od ok. 250 do ok. 400 tys. noworodków) razy 7 analiz co daje średnio 2.3 miliona badań rocznie łącznie z badaniami weryfikacyjnymi. W praktyce oznacza to wykonanie około 3-4 milionów oznaczeń).

IMiD – dotychczasowy realizator Programu zapewnił jednakową dla wszystkich laboratoriów aparaturę i sprzęt laboratoryjny niezbędny do wykonywania badań przesiewowych. Do niezbędnej aparatury należą wycinarki krążków z krwią pobraną na bibułę, wytrząsarki, płuczki, odciągarki krążków, aparaty pomiarowe. IMiD zapewniał obsługę serwisową (bieżąca konserwacja i naprawy) tych sprzętów oraz zapewnia aparaturę zamienną na czas napraw i przeglądów. IMiD prowadził również rejestr badań kontrolnych jakości pracy aparatów pomiarowych i wykonuje odpowiednie analizy statystyczne i porównawcze.

W IMiD wykonuje się również testy porównawcze i badawcze oraz odpowiednie analizy przed wprowadzeniem nowej aparatury i nowych testów analitycznych włącznie z prowadzeniem badań pilotażowych i badań do ustalenia zakresu norm.

Przygotowanie sprzętu komputerowego i oprogramowania.

IMiD dokonał również zakupu niezbędnego do badań przesiewowych sprzętu komputerowego i zapewnia niezbędną konserwację i naprawy. Komputery są przekazywane do wszystkich laboratoriów przesiewowych wraz z niezbędnym oprogramowaniem.

IMiD opracował także i rozwija oprogramowanie do zarządzania badaniami przesiewowymi. Oprogramowanie jest sukcesywnie przystosowywane do zmieniających się badań przesiewowych. Oprogramowanie przeznaczone do badań przesiewowych jest używane we wszystkich laboratoriach przesiewowych w kraju.

Przygotowanie teleinformatyczne

IMiD dokonał zakupu serwerów baz danych, a także prowadzi ich konserwację. Zabezpiecza również wykonywanie kopii zapasowych danych. IMiD utrzymuje również infrastrukturę sieci komputerowej koniecznej do połączenia wszystkich laboratoriów oraz tworzenie i serwis oprogramowania do transmisji danych. W IMiD dostępna jest również strona internetowa poświęcona badaniom przesiewowym noworodków.

W laboratoriach nieposiadających własnej sieci komputerowej IMiD przygotowuje i konserwuje odpowiednią sieć komputerową z okablowaniem i osprzętem sieciowym. IMiD w każdym laboratorium utworzył i konserwuje łącze do Internetu korzystające z sieci strukturalnej znajdującej się na terenie instytucji, której częścią jest laboratorium. Również IMiD zapewnia odpowiednią ochronę łącza przed atakami z zewnątrz.

Rozwój i prowadzenie badań potwierdzających.

IMiD prowadzi prace badawcze i wprowadza nowe testy służące wprowadzeniu dodatkowych badań diagnostycznych potwierdzających lub wykluczających chorobę. Badania są wykonywane metodą tandemowej spektrometrii mas (oznaczanie MMA, MCA, SUAC, profil steroidowy w WPN), metodą gazowej spektrometrii mas (GC/MS – profil metabolitów w moczu) i metodą HPLC (aminogram, oznaczanie aktywności enzymatycznej w niektórych wadach metabolizmu, itp.). W szczególnych przypadkach diagnostycznych dodatkowo wykonywane są badania molekularne.

Przygotowanie odczynników.

Wszystkie odczynniki używane do testów przesiewowych są zamawiane centralnie w drodze przetargu publicznego. Ze względu na krótki czas ważności odczynników IMiD jako realizator Programu w poprzednich latach kontrolował zużycie odczynników we wszystkich laboratoriach i uzgadniał bieżące zapotrzebowanie (liczby i czas przystania odczynników w dostawie) z producentami odczynników. Każda partia odczynników poddawana była kontroli w IMiD przez wykonanie odpowiednich testów. Po skontrolowaniu odczynniki zostawały przesyłane do ośrodków regionalnych.

Zewnętrzna kontrola jakości badań.

IMiD zapewnia również centralnie możliwość wykonywania badań z próbek kontrolnych dostępnych w różnych systemach zewnętrznej kontroli jakości badań (np. próbki z CDC – Centers for Disease Control and Prevention w USA). Probki po odpowiednim oznaczeniu (za pomocą etykiet z kodem paskowym) są dostarczane do wszystkich laboratoriów

przesiewowych. Po wykonaniu testów laboratoria odsyłają raport z wynikami uzyskanymi dla próbek kontrolnych. IMiD przekazuje te wyniki to organizatora kontroli jakości i po otrzymaniu zwrotnego raportu wykonuje odpowiednie analizy statystyczne dla wszystkich laboratoriów. Dzięki czemu zapewniona jest powtarzalność i zgodność wyników testów między laboratoriami.

Przygotowanie etykiet z identyfikatorem

Etykiety samoprzylepne z wydrukowanym kodem są używane do identyfikacji pobranej próbki krwi. Czyste etykiety są produkowane w wytwórni etykiet zgodnie z opracowaną w IMiD matrycą (matryca określa kształt i podział etykiety na części). Etykiety są nawijane w krążki po 1000 sztuk.

Drukowanie identyfikatora w postaci kodu paskowego i znakowego (siedem liter lub/i cyfr, przy czym ostatni znak jest znakiem kontrolnym) wykonywane jest tylko w IMiD na specjalnej drukarce do etykiet wyposażonej w automatyczną nawijkę. Drukowanie kodów i ich generowanie jest wykonywane przez oprogramowanie opracowane w IMiD zapewniające niepowtarzalność i ciągłość numeracji kodów. Część wydrukowanych etykiet pozostaje w IMiD, a część jest wysyłana do regionalnych ośrodków badań przesiewowych – informacja o wysłaniu etykiet do laboratorium jest rejestrowana w systemie.

Etykieta samoprzylepna składa się z kilku części. Części z kodem paskowym są naklejane w oddziałach noworodkowych szpitali na czyste bibuły przed pobraniem krwi. Jedna część z numerem bibuły ale bez kodu kreskowego zostaje wklejona do rejestru szpitalnego pobrań krwi do badań przesiewowych. Drugi odcinek bez kodu kreskowego jest wklejany do Książeczki Zdrowia Dziecka (zamiast tradycyjnego wpisu) i stanowi dowód pobrania próbki dla rodziców, lekarza, pielęgniarki lub położnej w czasie wizyty patronażowej. Kod wklejony do Książeczki Zdrowia Dziecka służy również do identyfikacji próbki w przypadku kontaktu rodziców lub opiekunów prawnych z ośrodkiem badań przesiewowych. Jednoznacznym identyfikatorem próbki i pacjenta jest kod nadany w szpitalu, dane osobowe wpisane na bibułę mogą zawierać błędy.

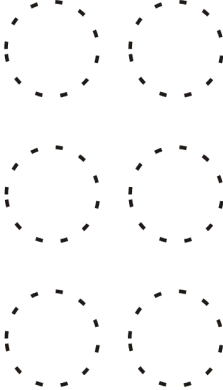
Ryc. 5 Etykieta z kodem paskowym



Wysyłka czystych bibuł i etykiet z kodem

Po wydrukowaniu etykiety są rejestrowane w IMiD, tak jak druki ścisłego zarachowania. Każda etykieta przed wysłaniem jest przypisana do właściwego oddziału noworodkowego lub ośrodka przesiewowego. Wszystkie dalsze operacje z próbką krwi dziecka pobraną na bibułę odbywają się pod kontrolą komputera z automatycznym odczytem kodów paskowych na bibule i na statywach w testach. Wraz z etykietami do oddziałów są wysyłane czyste bibuły do pobrania próbek krwi. Używana w Rzeczypospolitej Polskiej bibuła do badań, zapewnia bardzo dobrą nasiąkliwość i powtarzalność ilości nasączonej krwi. Czyste bibuły dostarczane były do IMiD i stąd dalej przekazywane do ośrodków regionalnych. Aktualny używany wzór bibuły przedstawiony jest poniżej.

Ryc. 6 Awers bibuły do pobierania krwi – na bibule zaznaczono miejsce na próbki krwi oraz na wpisanie danych rodzica/opiekuna prawnego i noworodka wraz z adresem do kontaktu.

 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

Ryc. 7 Rewers bibuły do pobierania krwi – zawiera deklaracje zgody na badania molekularne wykonywane jako dodatkowe badania weryfikujące podejrzenie choroby.

Whatman 903® 10534781 Rev.1 LOT XXXXXX/71 Whatman GmbH, Hahnstr.3 37585, Germany	CE
IVD REF	
Wyrażam zgodę na wykonanie, w ramach badań przesiewowych, diagnostycznych testów molekularnych z krwi pobranej na bibułę.	
_____ <i>Imię i nazwisko matki (prawnego opiekuna)</i>	
_____ <i>Data i czytelny podpis</i>	

Pobieranie próbek krwi od noworodka na bibułę.

Przed pobraniem krwi na bibułę rodzic/opiekun prawny powinien otrzymać ulotkę informacyjną dotyczącą badań przesiewowych noworodków, która wyjaśnia cel pobierania krwi i potrzebę udzielenia zgody na ewentualne badania molekularne. Zgodę na badania molekularne opiekun prawny wyraża podpisując się na rewersie bibuły na badania przesiewowe. W przypadku pytań dodatkowych lekarz powinien udzielić wszelkich dodatkowych informacji związanych z badaniami.

W przypadku odmowy pobrania krwi na badanie:

1. Lekarz z oddziału powinien odbyć z matką lub opiekunem prawnym dziecka rozmowę wyjaśniającą.
2. W razie odmowy podpisania zgody przez rodzica lub opiekuna prawnego lekarz wpisuje „Odmowa pobrania krwi i podpisu” i potwierdza własnoręcznym podpisem i pieczętą.
3. Rodzic lub opiekun prawny dziecka może też odmówić zgody na badanie molekularne. Wtedy laboratorium wykona pozostałe badania i w przypadku wyniku dodatniego testu wezwie opiekuna prawnego z dzieckiem do kliniki lub poradni (bez wykonania dodatkowej diagnostyki molekularnej).
4. W przypadku niepodpisania zgody na wykonanie badania przesiewowego w pierwszych dobach życia, realizator podejmuje próbę wykonania badania po wypisie dziecka ze szpitala. W tym celu do rodziców/opiekunów prawnych dziecka jest wysyłany list (załącznik nr 8) wraz z bibułą (na którą należy pobrać próbkę krwi, a następnie należy odesłać do nadawcy) oraz oświadczeniem o odmowie udzielenia zgody na badania przesiewowe (którą należy podpisać i odesłać do nadawcy).

Badanie przesiewowe wykonuje się z wysuszonej kropli krwi. Próbkę pobiera się zgodnie z instrukcją przekazaną do wszystkich oddziałów noworodkowych w Rzeczypospolitej Polskiej – na czystą bibułę nakleja się etykietę z kodem paskowym, wpisuje dane rodzica/opiekuna prawnego i dziecka, rodzic lub opiekun prawny podpisuje zgodę na badania molekularne i następnie nasącza się bibułę krwią z nakłutej pięty noworodka.

Po pobraniu krwi i jej wysuszeniu, bibuła wraz z naklejoną etykietą z kodem wysyłana jest do przypisanego szpitalowi laboratorium przesiewowego – przesyłanie bibuły odbywa się pocztą lub kurierem.

W przypadku przenoszenia noworodka do innego oddziału szpitalnego lub innego szpitala przed pobraniem krwi, wraz z noworodkiem jest przekazywana do nowego oddziału bibuła z kodem

(kod zawsze musi zostać nadany noworodkowi w szpitalu, w którym się urodził) oraz jest przekazywana informacja o braku pobrania. Dodatkowo informacja o przeniesieniu musi być przekazana do laboratorium. W nowym oddziale, który przyjął noworodka, krew jest pobierana na bibułę przekazaną wraz z noworodkiem, a w przypadku przekazania noworodka bez bibuły (lub z bibułą uszkodzoną) pobiera się krew na nową bibułę z kodem przypisanym do tego oddziału.

W przypadku zgonu dziecka przed pobraniem krwi, do laboratorium jest przekazywana czysta bibuła z naklejonym kodem i adnotacją o zgonie.

Jeśli rodzic lub opiekun prawny opuszcza oddział przed pobraniem krwi, oddział przekazuje rodzicowi/opiekunowi prawnemu bibułę z kodem z zaleceniem jak najszybszego pobrania oraz przesyła do laboratorium informację o wydaniu bibuły z kodem matce/opiekunowi prawnemu wraz z danymi rodzica/opiekuna prawnego.

W przypadku (nielicznych w kraju) porodów w domu, krew na bibułę (uzyskaną z laboratorium przesiewowego) jest pobierana przez położną i wysyłana do laboratorium bez kodu lub kodem przekazanym położnej przez laboratorium przesiewowe.

Transport prób krwi na bibule do laboratorium przesiewowego.

Planuje się, aby bibuły z próbkami krwi były transportowane przez firmę kurierską wyłonioną w postępowaniu o udzielenie zamówienia publicznego ze wszystkich szpitali do laboratoriów przesiewowych. Firma kurierska powinna zostać wybrana przez realizatora w ciągu 6 miesięcy od dnia podpisania umowy na realizację Programu. Do czasu wybrania firmy kurierskiej, transport próbek będzie realizowany na zasadach obowiązujących w edycji Programu w 2015 - 2018, gdzie próbki krwi na bibułach były przekazywane przez dany szpital za pośrednictwem zawartej umowy z przewoźnikiem. Należy wskazać, iż transport próbek w poprzednich edycjach dla całego kraju wynosił średnio 4 dni – gdzie, skrajnie najdłuższy czas transportu wynosił nawet 14 dni. Wydłużony czas transportu próbek krwi w zróżnicowanej temperaturze otoczenia pogarsza jakości próbek i może nieść za sobą błędne wyniki, a tym samym konieczność powtórzenia badania. Długi czas transportu powoduje również opóźnienie diagnostyki i włączenia leczenia w przypadku dzieci chorych.

Próbki krwi po wysuszeniu będą pakowane do specjalnej koperty z nadrukiem i adresem odbiorcy (laboratorium).

Próbki będą odbierane przez kurierów ze szpitali i dostarczane na następny dzień roboczy w godzinach porannych bezpośrednio do wyznaczonych laboratoriów za potwierdzeniem godziny i daty odbioru.

Rejestracja w laboratorium

Próbki krwi dostarczone do laboratorium muszą być jak najszybciej zarejestrowane w systemie komputerowym aby zminimalizować ryzyko zgubienia bibuły w laboratorium.

Rejestrację bibuły rozpoczyna się przez odczyt kodu z etykiety naklejonej na bibułę za pomocą czytnika kodów paskowych podłączonego do komputera, co zabezpiecza przed pomyłkami w odczycie kodu (jest sprawdzany ostatni siódmy znak będący znakiem kontrolnym kodu). Po odczycie identyfikatora, oprogramowanie odpowiednie do badań sprawdza czy odczytany kod jest przypisany do oddziału noworodkowego – tylko kody z przypisanym wcześniej oddziałem są uznawane za kody prawidłowe.

Jeśli odczytany identyfikator jest prawidłowy, system pozwala na wpisanie danych z bibuły. Dla wszystkich próbek są wpisywane informacje zapisane na bibule jako „Dane rodzica lub opiekuna prawnego” i „Dane dziecka”. Adres jest wpisywany po wykonaniu analiz tylko w przypadku gdy jest potrzebne wysłanie listów do rodziców. Dodatkowo podczas rejestracji jest wprowadzana informacja o udzieleniu zgody na badania molekularne.

Podczas rejestracji osoba wpisująca dane określa również jakość pobrania próbek krwi. Próbki z nieprawidłowym pobraniem (zbyt mało krwi, krew tylko z jednej strony bibuły, zalanie bibuły wodą lub inną cieczą, itp.) nie są przekazywane do badań i konieczne jest od razu wpisanie adresu aby do rodziców wysłać nową czystą bibułę na powtórne pobranie krwi. Do opiekuna prawnego dziecka jest wysyłana czysta bibuła z naklejonym identyfikatorem, dzięki czemu system może kontrolować czy bibuła wróciła od rodziców z pobraną krwią.

Po zarejestrowaniu próbki są przekazywane do wykonania testów przesiewowych.

Testy przesiewowe (Laboratorium)

Laboratorium jest obowiązane do bezzwłocznego wykonania testów przesiewowych. Praktycznie próbki są wstawiane do testu w dniu otrzymania. Laboratorium pracuje 6 dni w tygodniu. Analizy są wykonywane za pomocą testów ilościowych przeznaczonych do badań przesiewowych, zgodnie z instrukcją wytwórcy. Badanie metodą tandemowej spektrometrii mas (MS/MS) jest wykonywane metodą opracowaną i zwalidowaną w IMiD z wykorzystaniem odczynników, a nie komercyjnych testów. Wszystkie badania podlegają wewnętrznej i międzynarodowej kontroli jakości.

Wykonywanie testów jest podzielone na kilka etapów:

1. Wycinanie krążków próbek krwi z bibuły (średnica 3.5mm) do płytek z kodem paskowym pod nadzorem właściwego oprogramowania. Oprogramowanie steruje wycinarką i kontroluje jaką

bibuła może być wycięta do określonego dołka płytki pomiarowej. Do płytki wycinane są bibuły krzywej kalibrującej (wzorcowej), próbki kontroli wewnętrznej, próbki z bibuł noworodków, próbki z bibuł monitorowania leczenia oraz okresowe kontrole zewnętrzne (np. Atlanta CDC). Wszystkie wycinane próbki muszą zawierać kod paskowy, w tym standardy i kontrole wewnętrzne i zewnętrzne. Dane o płytce (numer płytki, identyfikatory bibuł i pozycja bibuły) w płytce są zapisywane w systemie. Osoba wycinająca dodatkowo kontroluje jakość pobrania krwi na bibule – w przypadku niewłaściwego pobrania krwi bibuła nie jest wycinana lecz do rodziców wysyłana jest nowa czysta bibuła na powtórne pobranie próbki krwi.

2. Pipetowanie (ekstrakcja) – nalewanie do dołków płytki roztworu ekstrakcyjnego.

3. Inkubacja – zależnie od testu inkubacja trwa od kilku do kilkunastu godzin.

4. Usuwanie krążków bibuł i płukanie – w zależności od testu krążki są usuwane z dołka za pomocą specjalnej pompy próżniowej (płytki z opłaszczeniem przeciwciałem) lub roztwór jest przenoszony do nowej płytki za pomocą ręcznej pipety.

5. Pipetowanie (w zależności od testu) roztworu stopującego reakcję.

6. Przygotowanie aparatów pomiarowych – wygrzewanie, płukanie wstępne, pomiary płytek wzorcowych dla kontroli jakości aparatu (wykonywane przed serią pomiarów). Wyniki pomiarów kontroli są zapisywane w systemie.

7a. Pomiar kolorymetryczny, luminometryczny i fluorymetryczny jest wykonywany na aparatach połączonych z komputerem. Mierzone płytki identyfikowane są przez kod umieszczony na płytce. Parametry pomiaru są programowane przez system a wyniki pomiaru są transmitowane bezpośrednio z aparatu do komputerowej bazy danych oprogramowania.

7b. Pomiary na tandemowym spektrometrze mas są importowane przez system za pomocą modułu analizującego zmierzone widma masowe, opracowanego w IMiD. Same widma masowe są mierzone za pomocą oprogramowania sterującego spektrometrem i układem dostarczania próbki dostarczonego przez producenta spektrometru.

Pomiar na tandemowym spektrometrze mas obejmuje:

1) sprawdzenie okresowe (raz w miesiącu lub częściej) – polega na kalibracji spektrometru za pomocą specjalnego roztworu – ustawia się czułość i rozdzielczość aparatu oraz kontroluje wykrywanie odpowiednich jonów kalibrujących;

2) sprawdzenie okresowe (raz w miesiącu lub częściej) – kontroluje się optymalne parametry pomiaru szukanych substancji (parametry zależne od konkretnego egzemplarza aparatu, np. czas dopływu próbki, parametry skupiania i rozbijania jonów);

- 3) przygotowanie okresowe roztworów ze standardami izotopowymi – rozpuszczenie z fazy stałej i dozowanie do próbek roztworu stężonego;
 - 4) kalibracja okresowa (około raz na dwa tygodnie) – wykonuje się również pomiar krzywych wzorcowych zawierających substancje charakterystyczne dla szukanych chorób – krzywa kalibrująca pozwala na przeliczenie zmierzonych na aparacie intensywności określonych jonów na stężenie szukanej substancji; wyniki kalibracji są wprowadzane do modułu analizującego widma masowe;
 - 5) wzorce analityczne – co pół roku są wykonywane w IMiD własne krzywe wzorcowe – we krwi są rozpuszczane odpowiednie liczby wzorców badanych substancji (w kilku stężeniach) i następnie krew jest nakraplana na czyste bibuły. Wzorcowe próbki krwi po wysuszeniu są przechowywane w temperaturze - 20°C, a następnie wycinane do testów. Wykonywane są oddzielne wzorce do przesiewu noworodkowego (aminokwasy + acylokarnityn) jak i dla badań weryfikacyjnych (krzywe MMA+MCA, krzywa SUAC, krzywa steroidowa);
 - 6) przygotowanie dzienne – rozcieńczanie roztworu stężonego do roztworu roboczego;
 - 7) przygotowanie dzienne aparatu składające się ze sprawdzenia i obsługi dziennej sprężarek powietrza (filtry, skraplacz, itp.), sprawdzenia wytwornic azotu (ciśnienie, filtry), sprawdzenie automatycznego dozownika i pomp fazy nośnej (czyszczeniem lub wymiana części zużywalnych zaworów, sprawdzenie przecieków), sprawdzenie i udrożnienie przewodów dostarczających próbki do spektrometru, czyszczenie i sprawdzenie układu jonizującego na spektrometrze;
 - 8) właściwy pomiar płytki z roztworem po ekstrakcji – zalanie płytki fazą nośną, zaprogramowanie pomiaru płytki w aplikacji sterującej;
 - 9) import do systemu zmierzonych widm masowych, ocena jakościowa zmierzonych intensywności jonów, obliczenie stężeń szukanych substancji.
8. Ewaluacja wyników pomiarów, czyli przeliczenie wartości surowych zliczeń z aparatu pomiarowego na stężenia szukanych substancji za pomocą odpowiednich metod aproksymacji (np. regresja liniowa ważona, spline - zależnie od testu) i automatyczna klasyfikacja uzyskanego wyniku (z uwzględnieniem wartości uzyskanych w poprzednich testach) do odpowiedniej grupy ryzyka występowania choroby. System klasyfikuje wyniki do czterech grup:
- 1) wartość graniczna, czyli uzyskany wynik jest blisko granicy normy lub wynik jest niepewny (tzn. duży rozrzut pojedynczych oznaczeń – $CV > 15\%$) – w takim przypadku bibuła jest klasyfikowana do powtórzenia w innej płytce; po powtórzeniu liczona jest wartość średnia i są odrzucane wartości odstające;

2) wynik w normie – bibuła nie wymaga dalszych badań;

3) wynik podwyższony – wynik jest poza normą ale prawdopodobieństwo wystąpienia choroby jest niskie; w takim przypadku system narzuca wykonanie powtórnego oznaczenia z nowej próbki krwi noworodka – do rodziców wysyłana jest nowa czysta bibuła na powtórne pobranie;

4) wynik patologiczny – wynik wskazuje na duże prawdopodobieństwo wystąpienia choroby i jest wymagana dalsza diagnostyka potwierdzająca, np. wezwanie noworodka do kliniki lub wykonanie badań genetycznych lub wykonanie dodatkowych badań metodą tandemowej spektrometrii mas; system narzuca wykonanie odpowiednich procedur (zależnie od testu) i monitoruje ich wykonanie.

9. Kontrola jakości wykonania testu – w każdej płytce są umieszczone próbki kontroli jakości służące do oceny prawidłowości wykonania testu. Kontrola jakości polega na sprawdzeniu uzyskanych wartości stężeń (zgodnie z zaleceniami producenta) i sprawdzenie okresowe (sprawdzenie trendów) zmian w wartościach stężeń próbek kontrolnych. W przypadku kontroli zewnętrznych dodatkowo uzyskane wartości są raportowane do odpowiednich instytucji organizujących kontrolę, które po zebraniu informacji z kilkudziesięciu laboratoriów odsyłają odpowiednie raporty.

10. Klasyfikacja wsteczna wyników jest wykonywana dla testu IRT (badanie w kierunku mukowiscydozy). Ze względu na dużą zmienność uzyskiwanych wyników (zależną od daty produkcji odczynników, laboratorium, pory roku) w teście IRT oprócz normy ilościowej wyrażonej w stężeniu IRT jest używana norma populacyjna wyrażona w percentylach z rozkładu wyników. Oznacza to, że z każdego tygodnia wybierany jest określony stały procent wyników o najwyższym stężeniu IRT – dla tych wybranych bibułek są wykonywane dodatkowe badania genetyczne.

W przypadku wprowadzonego badania w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni, które całkowicie jest oparte o badania genetyczne, technika wykonania badania będzie się różnić. Badanie jest wykonywane z wykorzystaniem komercyjnego zestawu, opartego o technikę PCR uzupełnioną o analizę krzywych topnienia produktów amplifikacji (RT-PCR-HRM) fragmentów genów *SMN1* i *SMN2*. Test umożliwia identyfikację 95 – 98% pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni z homozygotyczną delecją genu *SMN1*. Natomiast nie umożliwia dokładnego określenia liczby kopii genu *SMN1* i *SMN2*, z wyjątkiem sytuacji, gdy u osoby badanej brak jest kopii jednego z genów. Brak kopii genu *SMN1* jest wskazaniem do weryfikacji wyniku badania z wykorzystaniem rutynowego testu diagnostycznego (MLPA). Brak kopii genu *SMN2* nie będzie raportowany, gdyż nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby i ma charakter

polimorficzny – na podstawie badań przeprowadzonych dla populacji polskiej około 10% osób nie ma kopii genu *SMN2*(62).

Test wykorzystywany do badania został zwalidowany w ZGM IMiD z wykorzystaniem próbek DNA izolowanych z krwi obwodowej oraz z wysuszonych kropli krwi pobranych na bibułę do badań przesiewowych.

Metodologia testu: Do badania wykorzystywany jest preparat uzyskany z wysuszonych kropli krwi pobranych na bibułę (DBS), który przygotowujemy jest zgodnie z instrukcją producenta zestawu. Test oparty jest o amplifikację fragmentów eksonu 7 genów *SMN1* i *SMN2* oraz wykorzystanie sondy znakowanej barwnikiem fluorescencyjnym Cy5, która przyłącza się do amplifikowanego regionu. Po reakcji PCR, temperatura jest obniżana do 35°C, zaś sonda przyłącza się do amplikonów znajdujących się w mieszaninie reakcyjnej. Skutkuje to znacznym wzrostem fluorescencji w zakresie >600nm. Następnie temperatura mieszaniny reakcyjnej jest stopniowo podwyższana, związana sonda uwalniana, a tym samym fluorescencja maleje. Temperatura uwolnienia sondy (T_m – temperatura topnienia) zależy od sekwencji fragmentu, z którym się połączyła. W przypadku testu MC002 w pierwszej kolejności uwalniane są sondy związane z genem *SMN2*(56°C), a następnie z *SMN1*(63°C). Wykres poziomu fluorescencji jest analizowany przy użyciu oprogramowania aparatu do RT-PCR i przekształcany w wykres, na którym maksima krzywej odpowiadają temperaturom z najwyższym spadkiem fluorescencji. Obecność dwóch maksimów temperatury (56°C i 63°C) świadczy o obecności przynajmniej jednej kopii genów *SMN1* i *SMN2*. Brak maksimum w temperaturze 56°C lub 63°C oznacza odpowiednio: brak genu *SMN2* lub *SMN1*. Brak jakiegokolwiek maksimum na wykresie oznacza konieczność ponownego przeprowadzenia reakcji. Dodatkowo na tym wykresie może być obecny niski pik kontrolny (maksimum ok. 49°C), którego obecność wskazuje na prawidłowe przeprowadzenie testu i użycie odpowiedniej ilości DNA. Jeśli pik kontrolny jest wysoki i występuje jako jedyny, świadczy to o zbyt małej ilości DNA użytego do przeprowadzenia reakcji.

Do każdej reakcji amplifikacji stosowane są odpowiednie kontrole: dołączone do zestawu kontrola pozytywna SD075 (homozygotyczna delecja genu *SMN1*) i kontrola negatywna SD074 (obecne 1 kopia genu *SMN1* i 4 kopie genu *SMN2*). Każdorazowo jest także wykonywana kontrola czystości reakcji PCR (próbka bez DNA).

W teście opartym o technikę RT-PCR-HRM (pierwszym etapie badania przesiewowego) mogą pojawić się wyniki fałszywie pozytywne, co może wynikać z obecności rzadkich polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w obrębie sekwencji komplementarnej względem stosowanych starterów lub sond. Zgodnie z informacją zawartą w instrukcji do zestawu taka sytuacja może zdarzyć się w mniej niż 1/5000 próbek. Z tego powodu dla wszystkich próbek dających wynik

pozytywny, przeprowadzana jest weryfikacja wyniku z wykorzystaniem techniki MLPA (zestaw P021). Jest to podejście stosowane przez laboratoria zajmujące się badaniami przesiewowymi noworodków w kierunku SMA, jak również rekomendowane w protokole do testu przesiewowego (65-67, 71, 75, 76). W przypadkach wątpliwych (niski sygnał dla genu *SMN1* dodatkowo stosowany jest test z wykorzystaniem techniki PCR-ACRS, która była stosowana jako rutynowa technika diagnostyczna w przypadku podejrzenia SMA przed wdrożeniem testów opartych o technikę MLPA (62).

Wynik MLPA potwierdzający obecność homozygotycznej delecji eksonu 7 genu *SMN1* jest wskazaniem do wezwania pacjenta do ośrodka zajmującego się leczeniem SMA (lista ośrodków ustalona we współpracy z Zespołem Koordynacyjnym ds. leczenia chorych na rdzeniowy zanik mięśni) w celu oceny klinicznej noworodka oraz pobrania krwi żyłnej na badanie weryfikujące. Badanie wykonywane jest za pomocą testu MLPA z wykorzystaniem DNA izolowanego z krwi żyłnej. Odbywa się w Zakładzie Genetyki Medycznej IMiD, który ma ponad 20-letnie doświadczenie w diagnostyce molekularnej rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) oraz regularnie poddaje się testom kontroli jakości organizowanym przez European Molecular Genetics Quality Network (EMQN), z którego uzyskuje wyniki pozytywne potwierdzone certyfikatem jakości. Wynik badania natychmiast przekazywany jest do ośrodka kierującego, który w zależności od liczby kopii genu *SMN2*, wdraża odpowiednie postępowanie (leczenie lub obserwacja).

W przypadku rdzeniowego zaniku mięśni nie jest konieczne prowadzenie dodatkowych badań (biochemicznych lub molekularnych) monitorujących przebieg leczenia. W chwili obecnej dalsze śledzenie losów pacjenta opiera się na ocenie jego stanu klinicznego w trakcie kolejnych wizyt w ośrodku regionalnym.

Powiadamianie i wezwanie dziecka.

W przypadku, gdy jest wymagane wysłanie do rodzica lub opiekunów prawnych czystej bibuły na powtórne pobranie krwi (z powodu złego pobrania w szpitalu, zagubienia bibuły pobranej w szpitalu lub podwyższonego wyniku w teście przesiewowym), system umożliwia wprowadzenie adresu zamieszkania opiekuna używanego do korespondencji listownej – do opiekuna jest wysyłany list z informacją o konieczności pobrania krwi wraz z czystą bibułą i naklejoną etykietą z kodem paskowym. W sytuacji gdy wyniki badań powtórnych wykonanych z krwi pobranej na kolejną bibułę są w normie, do opiekunów prawnych dziecka wysyłana jest informacja o uzyskaniu z badań powtórnych wyników w normie i zakończeniu badań.

Do rodziców lub opiekunów prawnych jest wysyłana również prośba o wyrażenie zgody na badania genetyczne w przypadku, gdy potrzebne jest wykonanie badań genetycznych, a rodzic lub opiekun prawny nie wyraził zgody na bibułę pobraną w szpitalu.

Rodzic lub opiekunowie prawni dziecka mają możliwość uzyskania informacji telefonicznie, mailowo lub pisemnie o tym czy badania przesiewowe ich dziecka zostały wykonane (po ich zweryfikowaniu na podstawie numeru bibuły oraz dodatkowo peselu rodzica i daty i miejsca urodzenia dziecka). Po zweryfikowaniu i poinformowaniu rozmówcy o badaniach informacja z kim i kiedy została przeprowadzona rozmowa zostaje zapisana w komputerowej bazie przesiewowej.

Obecnie wezwania do Kliniki/Poradni Specjalistycznych na dalsze badania diagnostyczne są wykonywane telefonicznie (każdy kontakt z opiekunami prawnymi i lekarzami rejestrowany jest w systemie). W szczególnych sytuacjach związanych z realizacją programu badań przesiewowych, jak na przykład konieczność wezwania dziecka do dalszej diagnostyki, uprawniony pracownik laboratorium przesiewowego przekazuje telefonicznie informację o konieczności pilnej weryfikacji nieprawidłowego wyniku badania lekarzowi współpracującemu w ramach realizacji badań przesiewowych. Do odpowiedniej Kliniki lub Poradni Specjalistycznej, do której jest wzywany rodzic lub opiekun prawny z noworodkiem, przekazywana jest telefonicznie informacja (po zweryfikowaniu lekarza przekazywane są dane dotyczące pacjenta), a następnie jest kierowana korespondencja (listem, faksem lub mailem) z danymi dziecka i uzyskanymi wynikami badań stanowiących podstawę podejrzenia choroby. Dodatkowo do lekarza w Klinice/lub Poradni Specjalistycznej jest kierowany formularz zwrotny, na którym lekarz obowiązany jest podać do laboratorium datę zgłoszenia się rodziców lub opiekunów prawnych i informację o wykonanych badaniach oraz diagnozie wstępnej (wynika to z obowiązku monitorowania programu przesiewowego). Dopiero po wprowadzeniu tych informacji do systemu następuje zakończenie procedury badań przesiewowych noworodka i ewentualnie rozpoczyna się etap monitorowania przebiegu leczenia dziecka, który trwa do 18. r. ż.

Kontrola komputerowa obiegu prób krwi i diagnostyki potwierdzającej.

Właściwe oprogramowanie zapewnia pełną kontrolę procedury przesiewowej przez rejestr i nadzór zwrotu etykiet (próbek krwi), automatyczne śledzenie próbki w laboratorium, kontrolę etapów przesiewu od urodzin do wyniku testu oraz diagnozy i rozpoczęcia leczenia.

W przypadku wysyłania do rodzica lub opiekuna prawnego czystej bibuły na powtórne pobranie próbki krwi system monitoruje (na podstawie kodu paskowego) czy wysłana bibuła powróciła do laboratorium. Jeśli bibuła nie wraca w określonym czasie to następuje etap ponagłania rodzica lub opiekuna prawnego do przysłania bibuły (telefonicznie i/lub listownie) lub w przypadku zagubienia albo zniszczenia bibuły jest ponawiana procedura wysłania nowej czystej bibuły aż do uzyskania nowej próbki krwi lub do uzyskania pisemnej odmowy pobrania próbki

krwi. W przypadku odmowy pobrania krwi fakt ten jest rejestrowany w systemie i system zaprzestaje monitorowania próbki.

W przypadku braku zgody na badanie molekularne, na rewersie bibuły przesiewowej, która uniemożliwia wykonanie badania w kierunku SMA, po skierowaniu prośby o przekazanie pisemnie zgody lub odmowy, czas oczekiwania na odpowiedź wynosi 3 miesiące. Po tym okresie w systemie jest automatycznie likwidowana flaga „czeka na wykonanie”.

Zgodnie z przyjętą w Rzeczypospolitej Polskiej procedurą, gdy masa urodzeniowa noworodka jest niższa niż 1500 g jest wymagane powtórne pobranie krwi w wieku około 1 miesiąca życia, przed opuszczeniem szpitala (zależnie od ciężaru urodzenia i stanu dziecka). Nadeślanie powtórnego pobrania jest monitorowane w systemie.

Okresowo jest monitorowane w systemie kompletność kodów zwróconych ze szpitala do laboratorium. W przypadku powstania nieciągłości w numeracji kodów program umożliwia wyszukiwanie brakujących kodów. Każdy brakujący kod musi być wyjaśniony (telefonicznie) z oddziałem noworodkowym, do którego kod został wysłany. W przypadku zniszczenia kodu (lub bibuły z kodem) bez przypisania do noworodka, informacja o zniszczeniu kodu jest wprowadzana do systemu. W przypadku przesłania kodu do innego oddziału następuje uzgodnienie z nowym oddziałem czasu pobrania próbki krwi noworodka. W przypadku, gdy brakujący kod został wydany matce/opiekunowi prawnemu bez pobrania na oddziale to dane rodzica/opiekuna wprowadzane są do systemu i następnie system monitoruje dostarczenie tego kodu lub umożliwia wysłanie do rodzica/opiekuna nowej czystej bibuły z kodem.

System kontroluje również kompletność badań wykonanych u noworodka, czyli czy noworodek miał wykonany pełen zakres badań. Oznacza to, że jest sprawdzane czy oprócz badań wykonanych w ośrodku regionalnym ten sam noworodek ma wykonane badanie metodą tandemowej spektrometrii mas.

System generuje również listę próbek krwi przekazywanych na badania genetyczne wykonywanych w specjalistycznym laboratorium. Po przekazaniu listy na badania genetyczne system pozwala na wprowadzenie wyników znalezionych mutacji i monitoruje czy badanie genetyczne zostało wykonane.

Monitorowanie leczenia

System umożliwia prowadzenie rejestru leczonych noworodków wykrytych w trakcie badań przesiewowych jak i pacjentów starszych, urodzonych przed wprowadzeniem systemu. Do każdego leczonego przypisywana jest pula kodów naklejonych na bibułę przy kolejnej wizycie w poradni. Rodzice lub pacjent może następnie te bibuły przysyłać bezpośrednio do laboratorium

przesiewowego, które wykona odpowiednie testy – bibuły włączane są do rutynowych testów przesiewowych, dzięki czemu czas oczekiwania na wynik jest skrócony do minimum. Po wykonaniu testów wynik badania jest odsyłany do lekarza zlecającego.

Szczególne monitorowanie leczenia obejmuje pacjentów z fenyloketonurią (PKU), u których oznaczany jest poziom fenyloalaniny, w celu kontroli diety i odpowiedniej korekty przez dietetyka.

Przesiew selektywny

System umożliwia również rejestrowanie i analizę próbek nadsyłanych w ramach tzw. selektywnych badań przesiewowych w kierunku wrodzonych wad metabolicznych. Próbkę są przysyłane do laboratorium w postaci próbki krwi na bibule. Bibuły te, po oklejeniu specjalnym kodem paskowym, są rejestrowane w systemie i następnie są analizowane w rutynowych testach przesiewowych.

Analiza statystyczna.

Właściwe oprogramowanie umożliwia podstawowe analizy statystyczne, dotyczące czasu pobierania próbek krwi na oddziale, czasu transportu próbek do laboratorium, częstości wysyłania próbek przez poszczególne szpitale. Możliwa jest statystyka dla każdego oddziału noworodkowego, co ma szczególne znaczenie dla szczegółowej dokumentacji ze względu na istotność tych badań. Po wykonaniu badań jest możliwe generowanie rozkładu wszystkich lub wybranych wyników w celu weryfikacji poprawności badań i monitorowania zmian populacyjnych.

Baza danych

Rejestr noworodków jest oparty o unikatowy identyfikator połączony z peselem rodzica/opiekuna prawnego, który jest nadawany w momencie pobierania krwi na bibułę. Ten system umożliwia gromadzenie innych danych o dziecku zanim zostanie nadany PESEL, co ma miejsce w drugim lub trzecim miesiącu życia. Ponadto system umożliwia łączenie danych z innymi rejestrami, takimi jak karta analizy okołoporodowej i rejestr wad rozwojowych w celu poszerzenia dostępu do informacji dla lekarzy prowadzących diagnostykę potwierdzającą w badaniach przesiewowych oraz do celów analiz epidemiologicznych. W przyszłości rejestr ten może być podstawą dla rejestracji np.: wad wrodzonych u noworodków urodzonych przedwcześnie (Hbd < 37 tygodnia) oraz badań epidemiologicznych.

Tab. 3 Markery w badaniach wrodzonych wad metabolizmu

I.p.	Wada metabolizmu	Marker MS/MS	Marker GC/MS	Enzym odpowiadający za chorobę
1	Fenylketonuria/ Hiperfenyloalaninemia (PKU/HPA)	Phe, Phe/Tyr	Kwas fenylomlekowy Kwas fenylpirogroonowy	Hydrosylaza fenyloalaniny (<i>deficyt PAH</i>) Reduktaza dihydropterydynowa (<i>deficyt DHPR</i>) Cyklohydrolaza I guanozynotryfosforanu (<i>deficyt GTP-CH</i>) Syntetaza 6-piogronylo- tetrahydropterynowa (<i>deficyt PTPS</i>)
2	Choroba Syropu Klonowego (MSUD)	Leu/ Ileu, Val	Rozgałęzione keto- i hydroksy kwasy np.: Kwas 2- hydroksyzowalerianowy, Kwas 2-ketoizokaproinowy, 2-keto-3- metylowalerianowy	Kompleks dehydrogenazy rozgałęzionych α - ketokwasów (BCKDH)
3	Homocystynuria (HCY)	Met/Hcy	Brak	β -syntetaza cystationiny (<i>klasyczna Homocystynuria</i>) Reduktaza metylenotetrahydrofolan u (<i>deficyt MTHFR</i>) Defekt i zaburzenia syntezy MeCbl
4	Cytrulinemia typu II, (CIT II, deficyt cytryny)	Cit, Met	Brak	Transporter Asp-Glu
5	Cytrulinemia typu I, (CIT I)	Cit, Arg	Brak	Syntetaza argininobursztynianowa
6	Argininemia	Arg	Kwas orotowy	Arginaza
7	Tyrozynemia typu I (TYR I)	Tyr	Bursztynoloaceton	Fumaryloacetoacetaza (FAH)

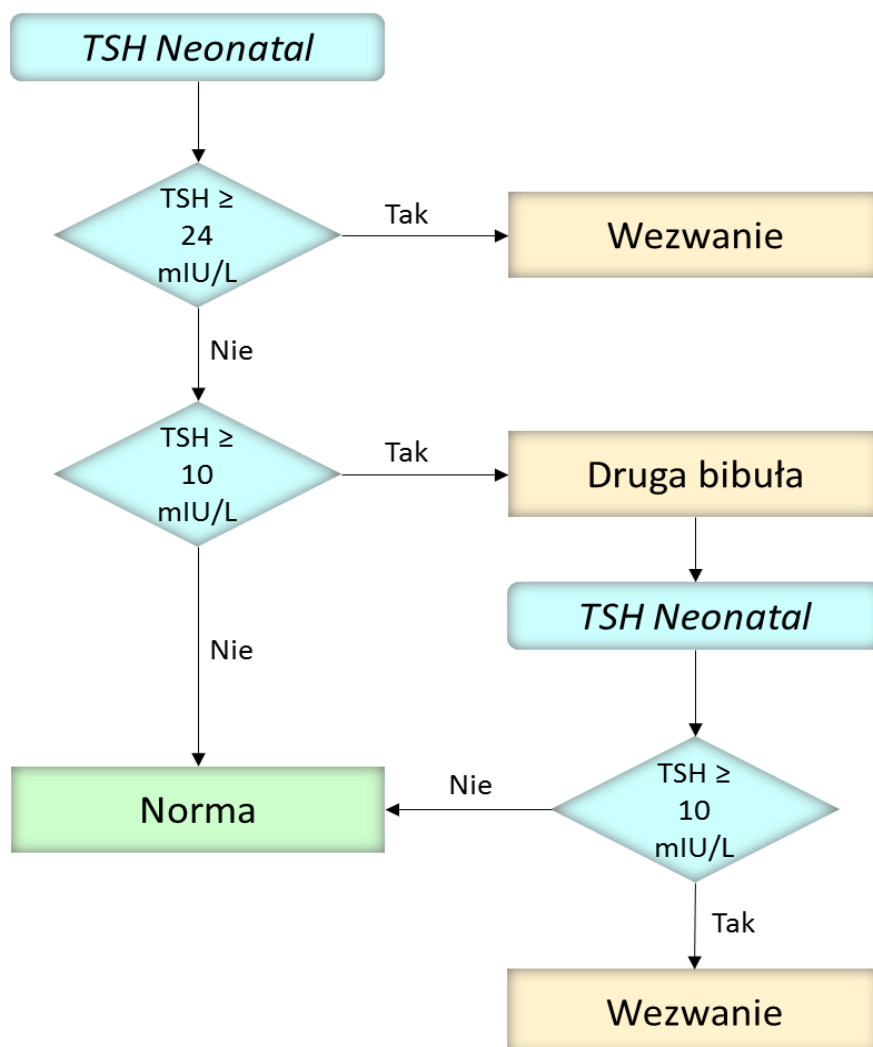
8	Tyrozynemia typu II	Tyr, Phe	4-hydroksyfenylo–pirogronian, -mleczan	3-aminotransferaza
9	Deficyt MCAD	C8, C10, C10:1, C6	Heksanyloglicyna, Suberyloglicyna	Dehydrogenaza acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych
10	Deficyt LCHAD	C16-OH, C18:1OH, C18-OH	Kwas 3-OH-adypinowy, 3-OH-oktanodikarboksylowy, 3-OH-sebacydowy, 3-OH-dodekanodikarboksylowy	Dehydrogenaza 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych
11	Deficyt MTP (mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego)	C16-OH, C18:1OH, C18-OH	Kwasy dikarboksylowe C6 – C14	Mitochondrialne białko trójfunkcyjne (MTP): hydrataza LCEH, dehydrogenaza LCHAD, oksotiolaza LCKAT
12	Deficyt VLCAD	C14:1, C14, C16	Kwasy dikarboksylowe C6 – C14	Dehydrogenaza acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych
13	Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA (GA II, MADD)	C4, C5, C8:1, C8, C12, C14, C16, C5DC	Kwas etylomalonowy, glutarowy, 2-OH-glutarowy	Flawoproteina przenosząca elektrony (ETF) Oksydoreduktaza ETF:koenzym Q (ETF-QO)
14	Deficyt CPT I	C0, C2	Brak	Transferaza palmityno-karnitynowa I (CPT1)
15	Deficyt CPT II	C16, C18:1, C18	Brak	Transferaza palmityno-karnitynowa II (CPT2)
16	Deficyt translokazy karnityny (CACT)	C16, C18:1, C18	Brak	Translokaza karnityny (CACT)
17	Deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny, CUD)	C0	Brak	Transporter karnityny (białko OCTN2)

18	Deficyt wielu karboksylaz (MCD)	C0 – C16	Kwas mlekowy, 3-OH-izowalerianowy, 3-OH-propionowy, metylocytrynowy, 3-metylokrotonyloglicyna	Syntetaza holokarboksylazy (HCS) Biotynidaza (BTD)
19	Acyduria glutarowa typu I (GAI)	C5DC	Kwas glutarowy i 3-OH-glutarowy	Dehydrogenaza glutarylo-CoA (GCDH)
20	Acyduria propionowa (PA)	C3	Kwas 3-OH-propionowy i metylocytrynowy, propionyloglicyna,	Karboksylaza propionylo-CoA (PCC)
21	Acyduria metylomalonowa (MMA)	C3	Kwas metylomalonowy	Mutaza metylomalonylo-CoA (MUT) Zaburzenia metabolizmu witaminy B12 Niedobór witaminy B12
22	Acyduria izowalerianowa (IVA)	C5	Kwas 3-OH-izowalerianowy, izowaleroglicyna	Dehydrogenaza izowalerylo-CoA (IVD)
23	Deficyt liazy HMG	C5-OH	3-OH-3-metyloglutarowy, metyloglutakonowy,	Liaza 3-OH-3-metyloglutarylo-CoA (HMG-CoA)
24	3-metylokrotonyloglicynuria (3-MCC)	C5-OH	3-metylokrotonyloglicyna, 3-OH-izowalerianowy	Karboksylaza 3-metylokrotonylo-CoA (MCC)
25	Acyduria arginobursztynianowa (ASL)	Cit, Arg	Brak	Liaza argininobursztynianu (ASL)
26	Deficyt biotynidazy	Biotynidaza C5-OH,	3-metylokrotonylo-glicyna, kwas 3-hydroksypropionowy, kwas metylocytrynowy	Biotynidaza

ALGORYTMY BADAŃ PRZESIEWOWYCH

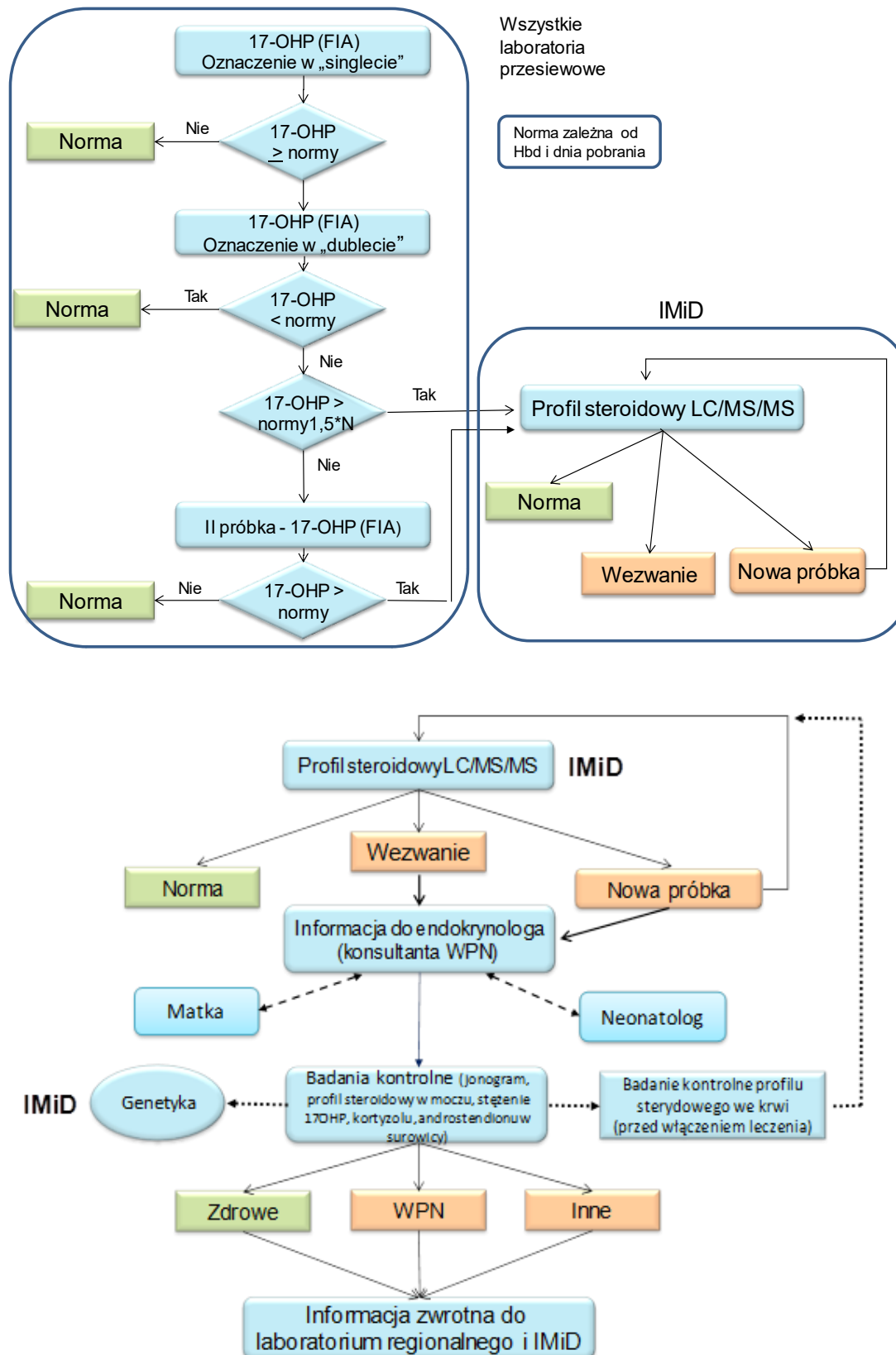
1. Wrodzona niedoczynność tarczycy

Ryc. 8 Klasyfikacja wyników badań przesiewowych w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy (WNT).

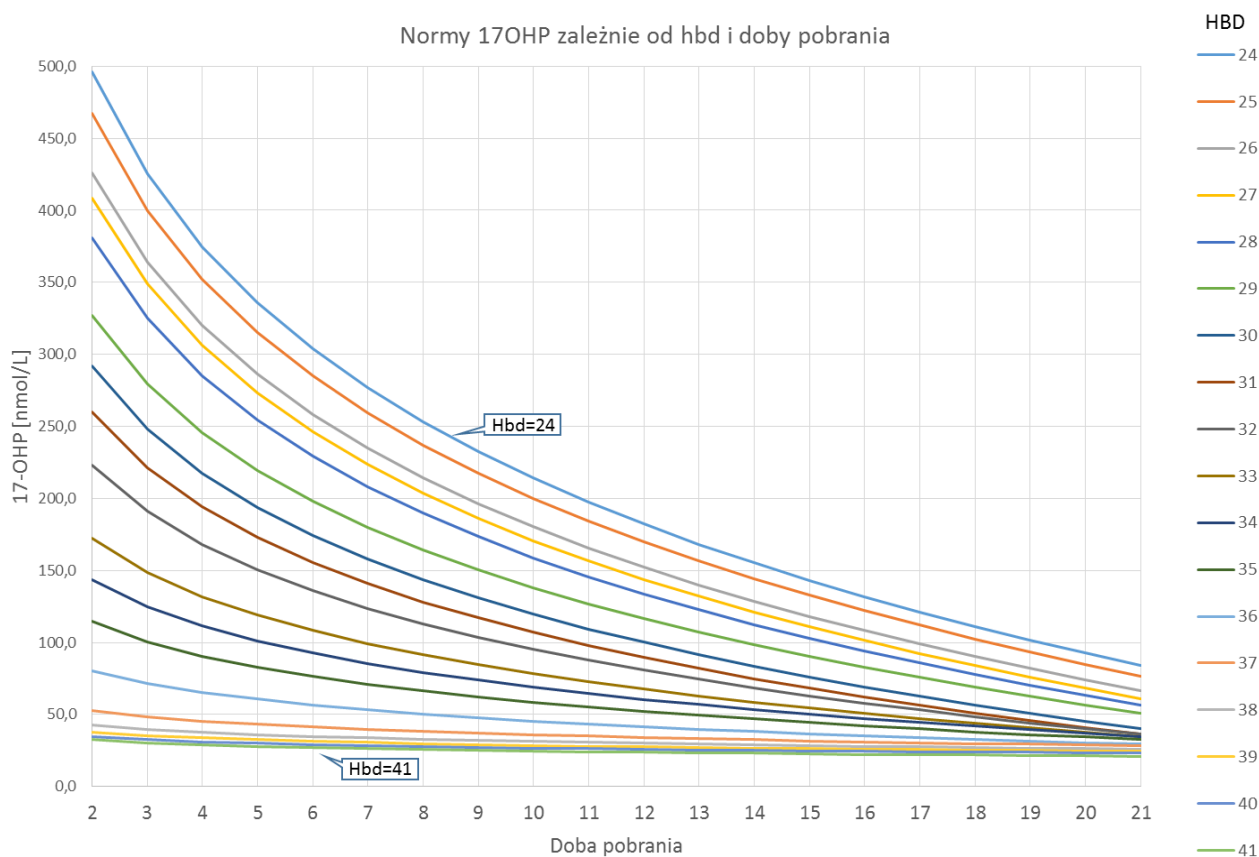


2. Wrodzony przerost nadnerczy

Ryc. 9 Klasyfikacja wyników badań przesiewowych w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy (WPN) = deficytu 21-hidroksylazy steroidowej.



Ryc. 10 Zakresy norm dla 17-OHP opracowane w 2022 w ZBPiDM IMiD.



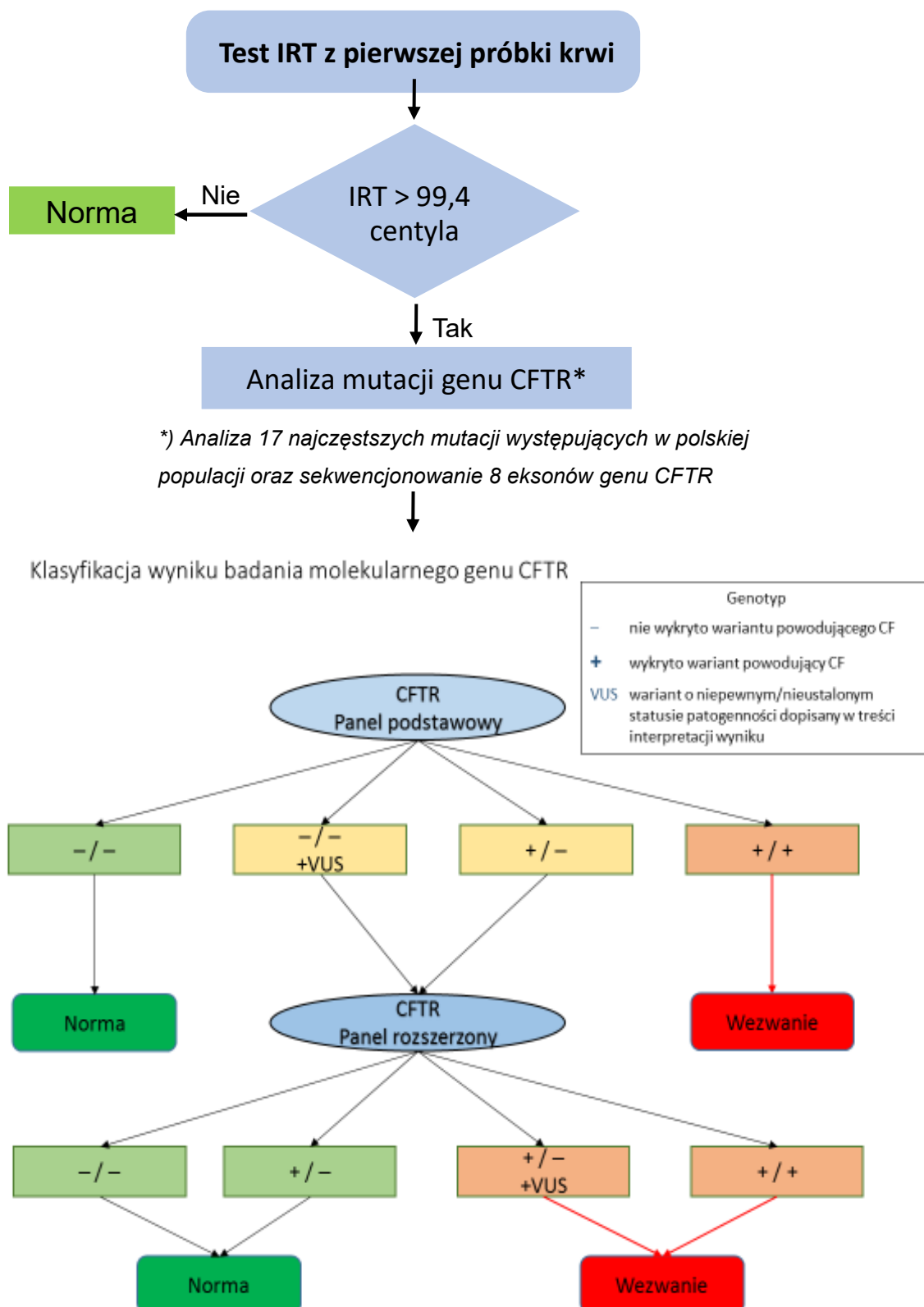
Tab. 4 Profil steroidowy oznaczany metodą LC/MS/MS w II etapie badania przesiewowego.

Oznaczany steroid	Norma [nmol/L]*
17-OHP	0,1-10
KORTYZOL	11,0-500
21-DEOKSYKORTYZOL	<5,9
11-DEOKSYKORTYZOL	< 85,2
ANDROSTENDION	1,7-32,6
Pomocnicze stosunki stężeń	
(17-OHP+Androstendion) / Kortyzol	<1,95
(17-OHP+21Deoksykort.) / Kortyzol	< 1,95

*Normy własne, mogą ulec zmianie.

3. Mukowiscydoza

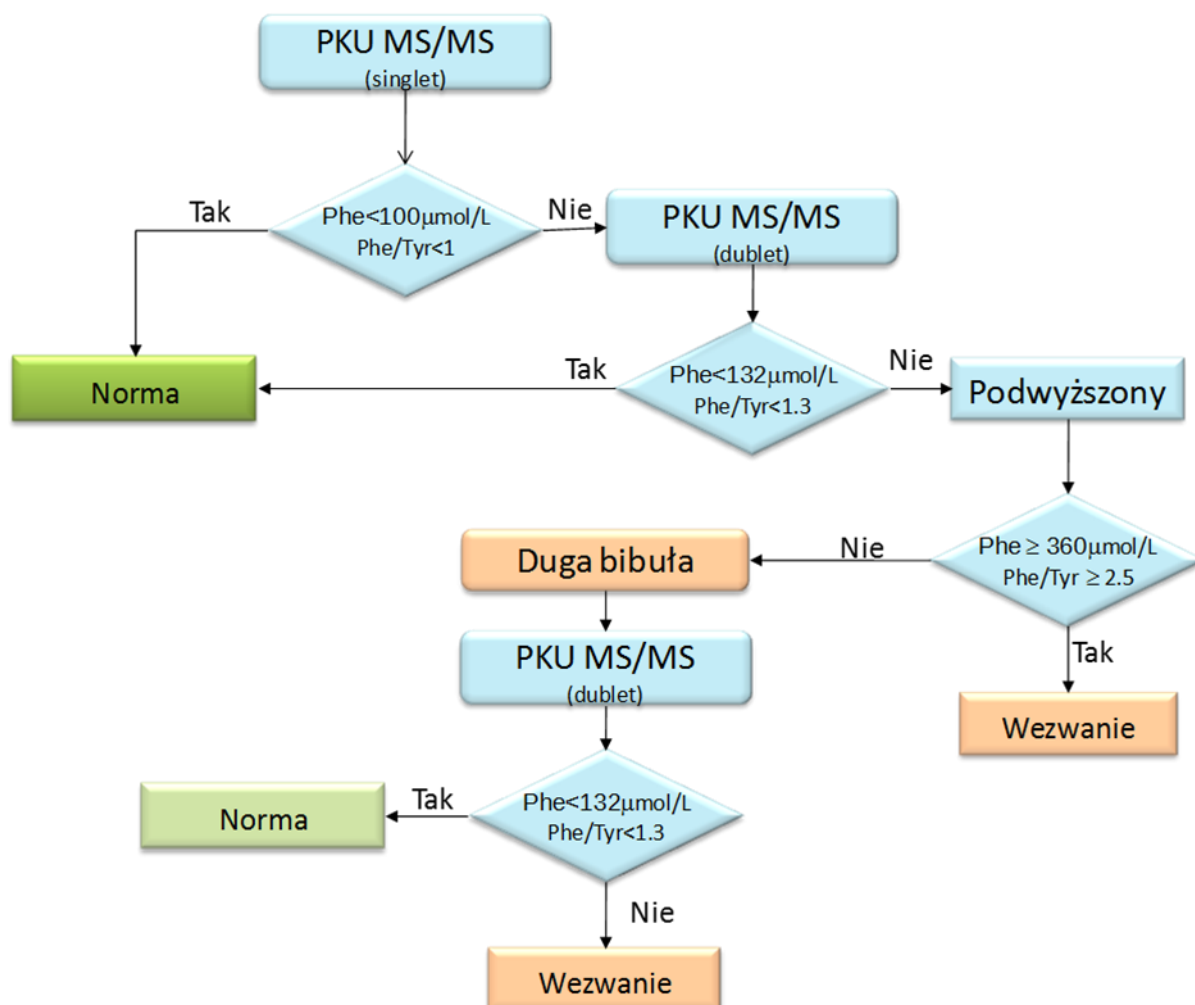
Ryc. 11 Kwalifikacja wyników badań przesiewowych w kierunku mukowiscydozy - algorytm decyzyjny dla badania przesiewowego w kierunku CF



Zmiany zostały wprowadzone w celu przyspieszenia procesu oraz znacznego zmniejszenia liczby dzieci kierowanych do Poradni Mukowiscydozy na dalszą diagnostykę. Najważniejszą zmianą jest rezygnacja z wzywania dzieci z wynikiem badania genu CFTR określonym jako (+/-), czyli z wykrytym jednym wariantem patogennym. To wykluczenie zredukowało liczbę dzieci kierowanych na dalsze badania o ponad 2/3. Podstawą tej decyzji była analiza wyników badań przesiewowych 5 355 018 noworodków, spośród których do poradni wezwano 2900 z wykrytym jednym wariantem (68%) oraz 1340 z dwoma wariantami patogennymi (32%). U żadnego noworodka z wynikiem (+/-) nie stwierdzono mukowiscydozy po dalszej diagnostyce w Poradni Mukowiscydozy. Zmiana została wprowadzona po uzyskaniu zgody Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy.

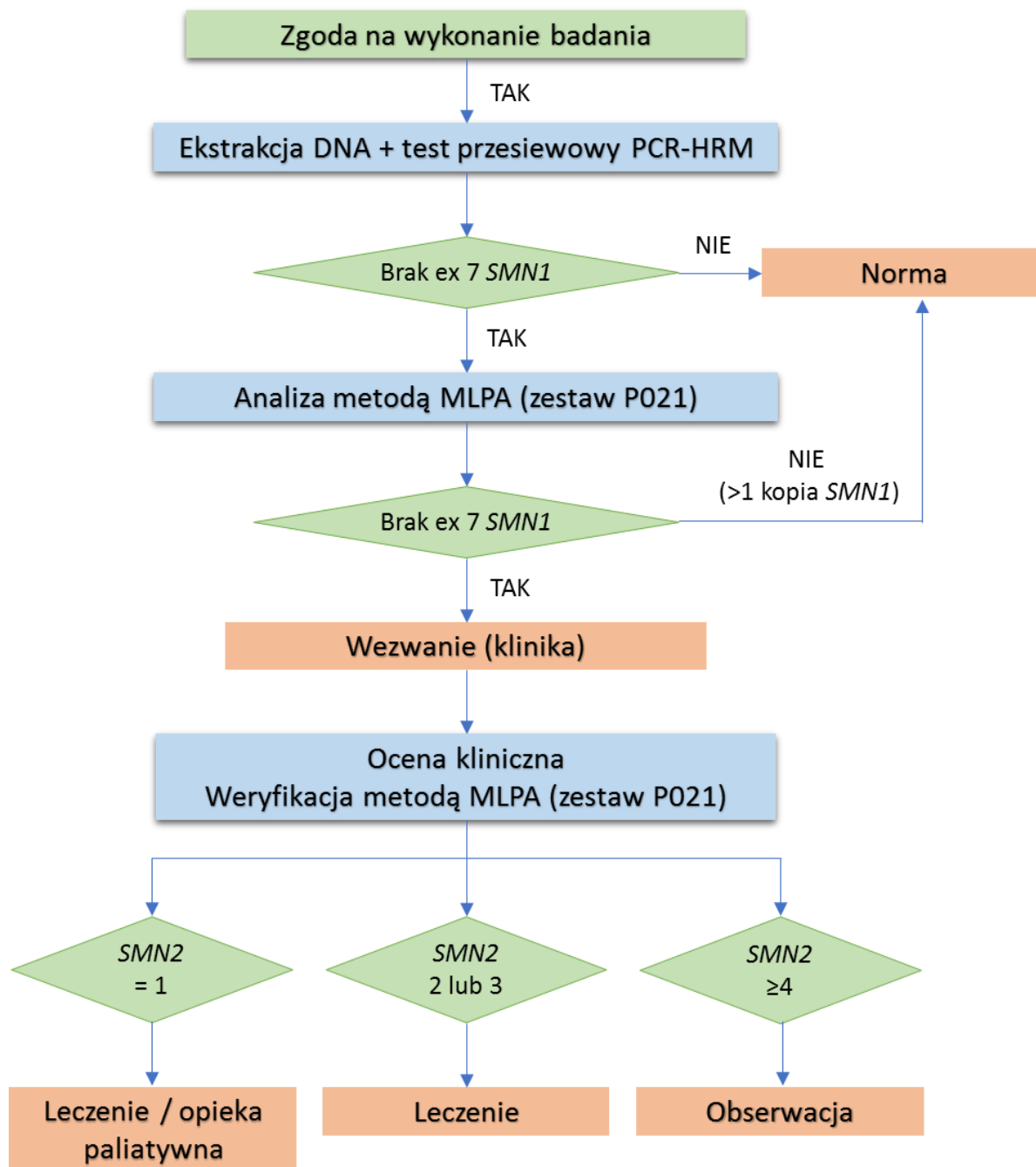
4. Fenylketonuria

Ryc. 12 Klasyfikacja wyników badań przesiewowych w kierunku fenylketonurii (PKU).



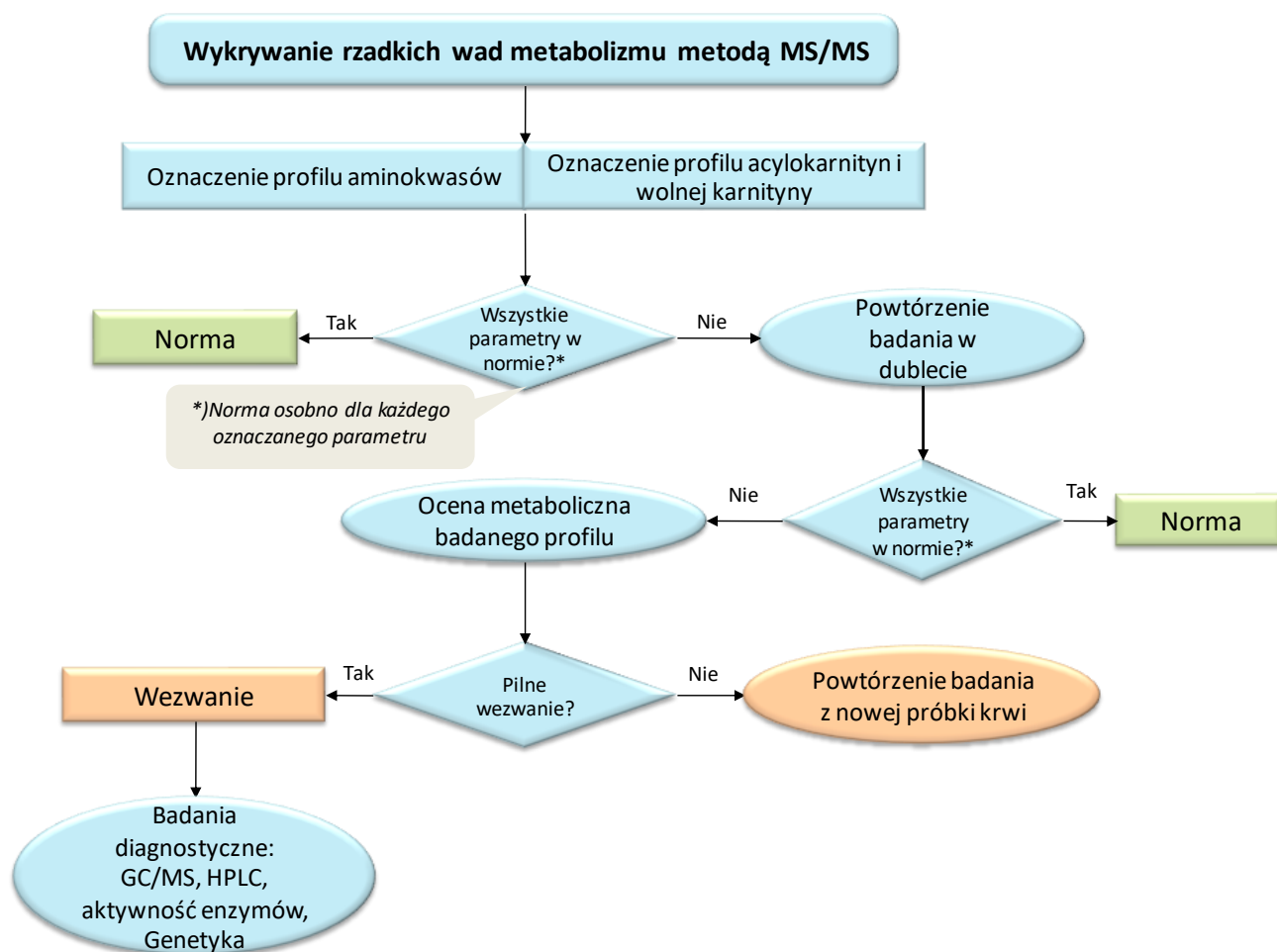
5. Rdzeniowy zanik mięśni

Ryc. 13 Klasyfikacja wyników badań przesiewowych w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni.



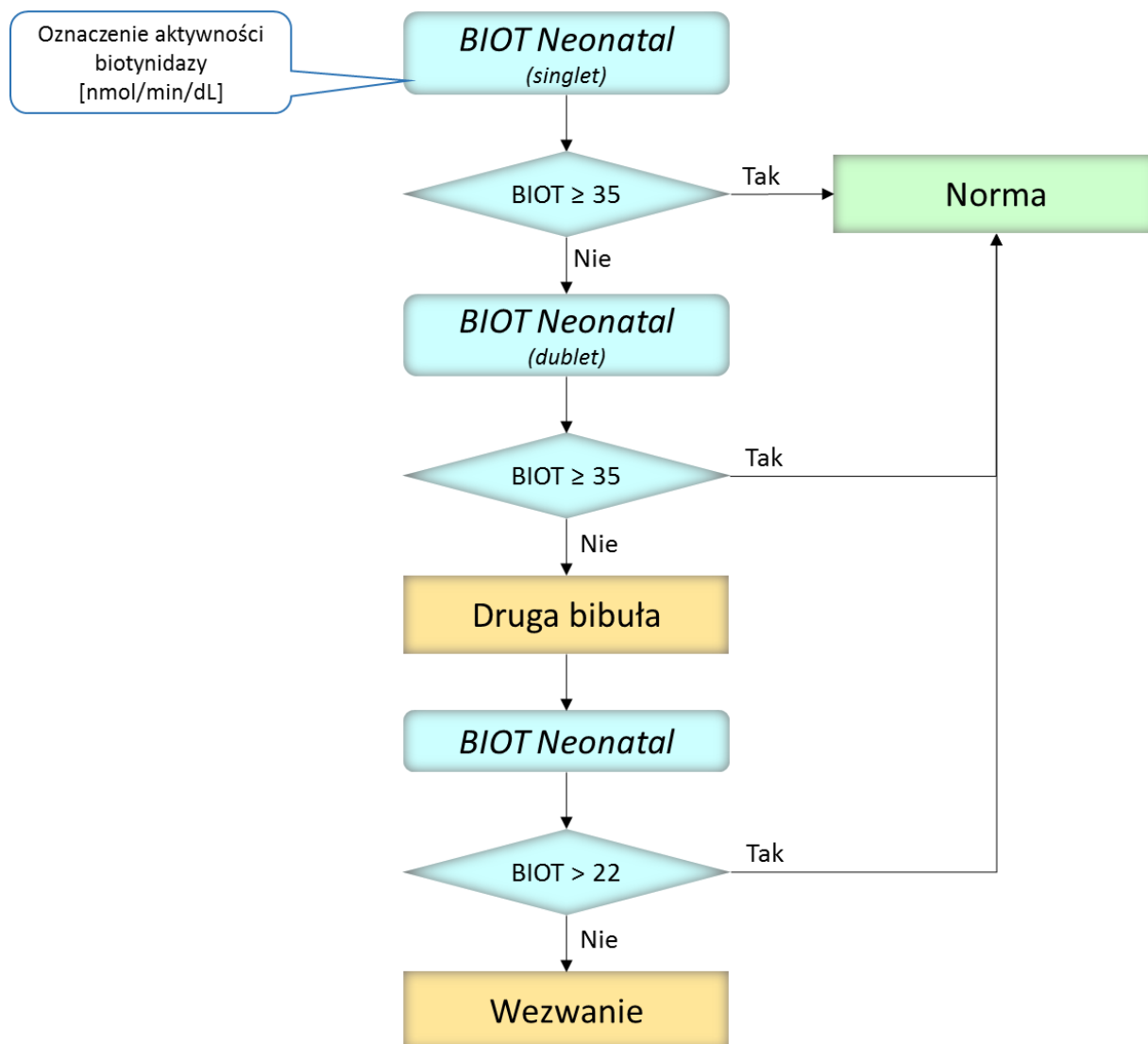
6. Rzadkie wady metabolizmu

Ryc. 14 Ogólny algorytm klasyfikacji wyniku dla wykrywania rzadkich wad metabolizmu (MS/MS).



7. Deficyt biotynidazy

Ryc. 15 Klasyfikacja badania przesiewowego w kierunku deficytu biotynidazy.



Tab. 5 Badania potwierdzające/weryfikujące podejrzenie choroby.

	Choroby objęte badaniami przesiewowymi	Skrót	Aminokwasy w osoczu (HPLC)	Metabolity w moczu (GC/MS)	Aktywność enzymatyczna (leukocyty, fibroblasty)	Analiza mutacji (DNA)
1	Wrodzona niedoczynność tarczycy	WNT	Oznaczanie FT3, FT4, TSH w surowicy krwi			
2	Wrodzony przerost nadnerczy	WPN	Elektrolity w surowicy krwi. Badania hormonalne. Profil steroidów w moczu.			
3	Mukowiscydoza	CF	Oznaczanie stężenia elektrolitów w pocie			
4	Fenylketonuria / Hiperfeniloalaninemia	PKU/HPA	X	X		X
5	Rdzeniowy zanik mięśni	SMA				X
6	Deficyt biotynidazy	BIO		X	X	X
7	Choroba syropu klonowego	MSUD	X	X		X
8	Homocystynuria	HCY	X	X		X
9	Acyduria argininowo-bursztynianowa	ASA	X			X
10	Cytrulinemia typu I (CIT-I)	CIT I	X	X		X
11	Cytrulinemia typu II (CIT-II)	CIT II	X	X		X
12	Tyrozynemia (przejściowa noworodkowa, typu I)	TYR I	X	X		X
13	Tyrozynemia typu II	TYR II	X	X		X
14	Deficyt MCAD	MCADD		X	X	X
15	Deficyt LCHAD	LCHADD		X		X
16	Deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego	MTP		X	X	X
17	Deficyt VLCAD	VLCADD		X	X	X
18	Deficyt CPT I	CPT I			X	X
19	Deficyt CPT II	CPT II			X	X
20	Deficyt translokazy karnityny	CACT				X
21	Deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny)	CTD (CUD)				X

22	Acyduria glutarowa I	GA I	X	X		X
23	Acyduria glutarowa typu II (Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA)	GA II (MADD)		X		X
24	Deficyt B-ketotiolazy	BKT		X		X
25	Acyduria propionowa	PA	X	X		X
26	Acyduria metylomalonowa	MMA	X	X		X
27	Acyduria izowalerianowa	IVA	X	X		X
28	3-metylokrotonyloglicynuria	MCC		X		X
29	Deficyt wielu karboksylaz	MCD		X		X
30	Deficyt liazy 3-hydroksy-3- metyloglutarylo-CoA	HMGA	X	X		X

Szczegółowy plan monitorowania dla poszczególnych grup wrodzonych wad metabolizmu przedstawia tabela 6.

Tab.6 Plan monitorowania leczenia długoterminowego (*follow-up*) dla zaburzeń spalania tłuszczów i zaburzeń metabolizmu aminokwasów.

Badania laboratoryjne	Zaburzenia spalania kwasów tłuszczowych		Zaburzenia metabolizmu aminokwasów		
	W 1 r.ż. 1 - 2 x w miesiącu*	Po 1 r.ż. 1 x na 3 m-ce	W 1 r.ż. 1 - 2 x w miesiącu*	W 2-3 r.ż. 1 x na 3 m-ce	Po 3 r.ż. 1 x na 6m-cy
GC/MS	X		X		X
MS/MS	X	X	X	X	
Aminoacidogram			X	X	X

* Również w czasie dekompensacji metabolicznej

Monitorowanie leczenia fenyloketonurii

wg Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria (47).

Diagnostyka:

We wszystkich przypadkach hiperfenyloalaninemii należy przeprowadzić diagnostykę różnicową z wykluczeniem deficytów BH₄. Konieczne jest oznaczenie stężenia pteryn (mocz, sucha kropla krwi) oraz aktywności DHPR (sucha kropla). Niektórzy pacjenci z GTPCH mogą w okresie noworodkowym mieć prawidłowe stężenia Phe.

W przypadku, gdy uzyskanie w/w wyników zajmuje dłuższy okres, można przeprowadzić 24-godzinny test obciążenia z BH₄. (przypadki deficytów BH₄ lub pacjenci z BH₄ wrażliwymi wariantami deficytów w aktywności PAH). Próbkę do badań należy pobrać przed rozpoczęciem testu obciążenia z BH₄.

Badanie molekularne nie jest niezbędne w rozpoznawaniu PKU ale może istotnie pomóc w określeniu stopnia dysfunkcji białka, określeniu resztkowej aktywności enzymu i w konsekwencji – w przewidywaniu spodziewanego fenotypu metabolicznego pacjenta. Pozwala także na określenie potencjalnej wrażliwości na BH₄ u pacjentów z BH₄ wrażliwymi wariantami deficytów PAH.

Klasyfikacja PKU:

W celu utrzymania rekomendowanych dla poszczególnych przedziałów wieku stężeń Phe, deficyty w aktywności PAH dzieli się na:

- nie wymagające leczenia,
- wymagające leczenia dietetycznego, BH₄ lub obu.

Leczenie:

- leczenie powinno rozpocząć się tak szybko, jak to tylko możliwe, optymalnie przed 10 dniem życia,
- nie ma potrzeby wprowadzanie leczenia, jeżeli stężenia Phe < 360 µmol/l,
- aby uzyskać pewność, że stężenia Phe nie przekroczą wartości 360 µmol/l, badania kontrolne powinny być wykonywane do końca 1 roku życia,
- wszyscy pacjenci ze stężeniami Phe ≥ 360 µmol/l wymagają leczenia,
- chorzy ze stężeniami Phe bez leczenia w granicach 360-600 µmol/l powinni być monitorowani do 12 roku życia,
- z uwagi na ryzyko późnych powikłań PKU, wszyscy dorośli chorzy powinni być systematycznie monitorowani w specjalistycznych ośrodkach metabolicznych.

Tab.7 Rekomendowane zakresy stężeń Phe w poszczególnych przedziałach wieku.

	Wiek	Stężenia Phe $\mu\text{mol/l}$
1	0-12 r.ż.	120-360
2	Powyżej 12 r.ż.	120-600
3	Planowanie ciąży	120-360
4	W trakcie ciąży	120-360

Tab. 8 Minimalna częstota badań stężenia Phe.

	Wiek	Częstota badania stężenia Phe we krwi
1	1 r.ż.	1 raz na tydzień
2	1-12 r.ż.	1 raz na 2 tygodnie
3	Powyżej 12 r.ż.	1 raz w miesiącu
4	W okresie przedkoncepcyjnym	1 razy w tygodniu
5	W trakcie ciąży	2 razy w tygodniu
Częściej w zależności od wskazań: zmiana leczenia, wskazania kliniczne, problemy z przestrzeganiem zaleceń dotyczących leczenia		

Tab. 9 Minimalna częstość wizyt w Poradni Chorób Metabolicznych (Poradni Fenylketonurii) pacjentów z dobrym poziomem wyrównania metabolicznego PKU.

	Wiek	Częstość wizyt w Poradni
1	1. r. ż.	1 raz na 2 miesiące
2	1-18 r. ż.	1 raz na 6 miesięcy
3	Powyżej 18. r. ż.	1 raz na 12 miesięcy
4	W trakcie ciąży	1 razy na trymestr*
Częściej w zależności od wskazań: zmiana leczenia, wskazania kliniczne, zmiana okoliczności socjalnych (zmiana szkoły, pracy, opuszczenie domu rodzinnego), problemy z przestrzeganiem zaleceń dotyczących leczenia		

* przy założeniu stałego kontaktu (np. telefonicznego) z dietetykiem lub lekarzem w zakresie kontrolnych stężeń Phe. Wizyty ciężarnych częstsze w zależności od wskazań.

Wg. w/w europejskich rekomendacji:

- 1) czas pomiędzy pobraniem krwi a uzyskaniem przez pacjenta wyniku stężenia Phe powinien być krótszy niż 5 dni;
- 2) wszyscy pacjenci z PKU powinni być leczeni i kontrolowani w specjalistycznych ośrodkach zajmujących się diagnostyką i leczeniem wrodzonych wad metabolizmu;
- 3) optymalnie pacjenci dorośli z PKU powinni być leczeni w ośrodkach dla osób dorosłych, z rozpoczęciem stopniowego przechodzenia pod opiekę tego typu ośrodków już w okresie adolescencji;
- 4) wszyscy pacjenci z PKU powinni mieć możliwość opieki ze strony lekarza, specjalisty ds. medycyny metabolicznej (w Polsce pediatrii metabolicznej), dietetyka i psychologa.

Program przesiewowych badań noworodków wymaga pełnej integracji wszystkich komponentów systemu począwszy od pobrania próbki do badań, a skończywszy na ocenie odległych skutków choroby. Taka strategia postępowania okazuje się być nie tylko skuteczna ale też opłacalna w aspekcie finansowym.

Tab. 10 Monitorowanie leczenia fenylketonurii

	0-12 r.ż.	12-18 r.ż.	≥18 r.ż. z wyjątkiem matczynej PKU	Matczyna PKU
Ocena stanu odżywienia	Ocena dzienniczka żywieniowego, pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała, BMI), ocena klinicznych objawów niedoborów mikroelementów i ewentualnie Phe – w trakcie każdej wizyty w Poradni	Ocena dzienniczka żywieniowego, pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała, BMI), ocena klinicznych objawów niedoborów mikroelementów i ewentualnie Phe – w trakcie każdej wizyty w Poradni	Ocena dzienniczka żywieniowego, pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała, BMI), ocena klinicznych objawów niedoborów mikroelementów i ewentualnie Phe – co 12-24 miesiące	Ocena dzienniczka żywieniowego i pomiar masy ciała w trakcie każdej wizyty w Poradni
Ocena wyrównania metabolicznego	Częstość pomiarów stężeń Phe, jak w tabl. 9 Aminogram w osoczu – 1 raz w roku	Częstość pomiarów stężeń Phe, jak w tabl. 9 Aminogram w osoczu – 1 raz w roku	Częstość pomiarów stężeń Phe, jak w tabl. 9 Aminogram w osoczu – 1 raz w roku	Częstość pomiarów stężeń Phe, jak w tabl. 9 Aminogram w osoczu – w okresie przedkonceptyjnym
Ocena biochemiczna	1 raz w roku: stężenie homocysteiny, kwasu metylomalonowego lub obu; średnia objętość krwinki (MCV), stężenie ferrytyny, innych mikroelementów (witamin, Ca, Zn, Sel) oraz hormonów (PTH) w zależności od wskazań klinicznych	1 raz w roku: stężenie homocysteiny, kwasu metylomalonowego lub obu; średnia objętość krwinki (MCV), stężenie ferrytyny, innych mikroelementów (witamin, Ca, Zn, Sel) oraz hormonów (PTH) w zależności od wskazań klinicznych	1 raz w roku: stężenie homocysteiny, kwasu metylomalonowego lub obu; średnia objętość krwinki (MCV), stężenie ferrytyny, innych mikroelementów (witamin, Ca, Zn, Sel) oraz hormonów (PTH) w zależności od wskazań klinicznych	W okresie przedkonceptyjnym: kwas foliowy, wit. B12, stężenie homocysteiny, kwasu metylomalonowego lub obu; morfologia krwi, W trakcie trwania ciąży – w zależności od wskazań klinicznych
Ocena gęstości mineralnej kości	Tylko w wypadku wskazań klinicznych lub w sytuacji, gdy pacjent pochodzi z grupy ryzyka choroby kości	Pierwsze badanie DEXA powinno być wykonane w okresie późnej adolescencji, jeżeli wynik DEXA jest nieprawidłowy - wskazane powtórzenie badania po roku (z lub bez zmian w leczeniu). Jeżeli wynik jest nadal zaniżony (ale	Wykonanie badania zalecane w każdym przypadku wskazań klinicznych lub w przypadku, gdy pacjent pochodzi z grupy ryzyka choroby kości	Badanie nie jest wskazane

		stabilny) – ponowna kontrola za 1 rok. Jeżeli wynik jest prawidłowy – nie ma potrzeby powtarzania badań. Wykonanie badania zalecane w każdym przypadku wskazań klinicznych.		
--	--	--	--	--

4.2. Warunki realizacji programu polityki zdrowotnej dotyczące personelu, wyposażenia i warunków lokalowych

Zgodnie z art. 48b ust. 1a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych wybór realizatorów lub realizatora programu polityki zdrowotnej opracowanego przez ministra właściwego do spraw zdrowia może nastąpić bez przeprowadzania konkursu ofert jeśli m.in. *program polityki zdrowotnej może być realizowany tylko przez ograniczoną liczbę realizatorów z przyczyn o obiektywnym charakterze i nie jest to wynikiem celowego zawężenia kryteriów lub warunków realizacji programu oraz nie istnieje rozsądne rozwiązanie alternatywne lub rozwiązanie zastępcze.*

Mając na uwadze, iż od początku wprowadzania badań przesiewowych noworodków w Polsce, podmiotem wiodącym oraz posiadającym największy dorobek naukowy w zakresie przedmiotowym zadań realizowanych w ramach Programu jest IMiD, na podstawie art. 48b ust. 1a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych decyzją Ministra Zdrowia wskazuje się ww. Instytut jako realizatora programu polityki zdrowotnej pn. *Rządowy program badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2026.*

Należy zaznaczyć, iż IMiD posiada:

- 1) laboratoria badań przesiewowych w kierunku diagnostyki fenyloketonurii, wrodzonej niedoczynności tarczycy, wrodzonego przerostu nadnerczy, mukowiscydozy, rdzeniowego zaniku mięśni, deficytu biotynidazy oraz wrodzonych wad metabolizmu metodą tandemowej spektrometrii mas (MS/MS) w Rzeczypospolitej Polskiej, (umożliwiając jednocześnie monitoring badanych chorób przez zawarte umowy współpracy z innymi laboratoriami);

- 2) doświadczenie w organizacji i wykonywaniu badań przesiewowych noworodków w kierunku fenylketonurii, wrodzonej niedoczynności tarczycy, wrodzonego przerostu nadnerczy, mukowiscydozy, rdzeniowego zaniku mięśni, deficytu biotynidazy oraz wrodzonych wad metabolizmu metodą tandemowej spektrometrii mas (MS/MS);
- 3) doświadczenie w prowadzeniu centralnego rejestru noworodków objętych badaniami przesiewowymi z zastosowaniem kodowanej, elektronicznej transmisji danych z ośrodków biorących udział w Programie, z zabezpieczeniem danych, zgodnie z aktualnie obowiązującymi aktami prawnymi;
- 4) bazę i kadrę diagnostów i klinicystów, umożliwiającą realizację Programu.

Do zadań wskazanego realizatora w ramach Programu należeć będzie:

- 1) prowadzenie krajowego rejestru badań przesiewowych noworodków na podstawie jednej bazy danych dostępnej online dla wszystkich laboratoriów przesiewowych, z zapewnieniem ochrony danych osobowych;
- 2) prowadzenie nadzoru nad badaniami przesiewowymi dla całego kraju;
- 3) prowadzenie, we współpracy z innymi ośrodkami, prac naukowo-badawczych w celu przygotowania do wdrożenia badań przesiewowych dla kolejnych chorób dla całej populacji;
- 4) zapewnienie specjalistycznej diagnostyki potwierdzającej u dzieci wzywanych z chorobami wrodzonymi oraz kontroli leczenia zgodnie z przyjętym planem;
- 5) monitorowanie ciągłości opieki/leczenia nad dziećmi wykrytymi i zdiagnozowanymi w badaniu przesiewowym;
- 6) prowadzenie szkoleń dla lekarzy i diagnostów laboratoryjnych i techników w zakresie metod prowadzenia badań przesiewowych oraz diagnostyki i leczenia dzieci wykrytych tymi badaniami.

V. Sposób monitorowania i ewaluacji programu polityki zdrowotnej

5.1. Monitorowanie

Monitorowanie zadań Programu odbywa się w cyklu miesięcznym oraz kwartalnym w formie sprawozdań merytoryczno-finansowych przekazywanych przez realizatora do komórki organizacyjnej Ministerstwa Zdrowia odpowiadającej za nadzór nad Programem.

- 1) sprawozdania miesięczne uwzględniać powinny:
 - a) liczbę przeprowadzonych poszczególnych badań przesiewowych oraz ich koszt,

- b) liczbę zakupionych testów i odczynników niezbędnych do przeprowadzenia badań z przedłożeniem przez realizatora ich kosztu oraz dokumentów potwierdzających zakup;
- 2) sprawozdania kwartalne uwzględniać powinny informacje z zakresu zadań związanych z koordynacją Programu, w tym:
- a) liczbę noworodków, u których wykryto daną chorobę w ramach badań prowadzonych ze środków Programu,
 - b) liczbę odmów wykonania badania przesiewowego z uwzględnieniem powodu odmowy (przyczyny odmowy powinny zostać ustandaryzowane przez Realizatora),
 - c) liczbę zorganizowanych lub przeprowadzonych szkoleń przez pracowników IMID– z uwzględnieniem liczby osób biorących w szkoleniach oraz wskazaniem wykonywanego zawodu,
 - d) liczbę konferencji w których udział czynny brali pracownicy Instytutu – z uwzględnieniem nazwy wydarzenia, terminu i miejsca,
 - e) informacje na temat podjętych działań promocyjnych o tematyce badań przesiewowych – z uwzględnieniem liczby oraz rodzaju wyprodukowanych materiałów oraz liczby szpitali, do których materiały te zostały rozdysponowane;
- 3) informacje o wszelkich problemach i innych okolicznościach, które pojawiły się w trakcie organizacji badań i mogły zakłócić prawidłową realizację zadań zaplanowanych w ramach Programu; sprawozdania roczne uwzględniać powinny informacje z zakresu zadań związanych z koordynacją Programu, w tym dodatkowo:
- a) informacje na temat okresowego ankietowania losowej populacji kobiet rodzących,
 - b) informacje na temat uwag, propozycji i skarg rodziców/ opiekunów prawnych przesyłanych na wskazany adres mailowy (również adres pocztowy).

Zakłada się, iż maksymalny udział procentowy kosztów pośrednich w całkowitym koszcie realizacji zadań wynosi 15%. Przez koszty pośrednie rozumie się koszty zarządzania realizacją zadania (koszty obsługi kadrowej, finansowej, administracyjnej, sekretariatu, obsługi prawnej). Koszty te zostaną odpowiednio określone w zawartej umowie.

Ponadto, realizator zostanie zobowiązany umową do prowadzenia odrębnej ewidencji księgowej co umożliwi zachowanie zasady przejrzystości wydatkowania środków publicznych.

5.2. Ewaluacja

Ewaluacja Programu będzie opierać się na liczbie przeprowadzonych badań przesiewowych w porównaniu do liczby urodzeń z uwzględnieniem liczby odmów wykonania badania oraz liczby wykrytych chorób w badaniach przesiewowych w danym roku kalendarzowym. Docelową wartością będzie utrzymanie poziomu z lat ubiegłych, gdzie objęto badaniami 99,99% populacji noworodków w każdym roku realizacji Programu.

Ewaluacja Programu w kontekście badań przesiewowych w kierunku SMA będzie opierać się na:

1. Ocenie różnicy wieku postawienia diagnozy w okresie sprzed i po wprowadzeniu SMA do przesiewu.

Dane literaturowe wskazują, że opóźnienie w rozpoznaniu rdzeniowego zaniku mięśni wynosi odpowiednio 3,6 miesiąca w przypadku SMA1, 14,3 miesiąca w przypadku SMA2 i 43,6 miesiąca w przypadku SMA3. Oznacza to, że choroba jest rozpoznawana w zaawansowanym stadium, w którym doszło do nieodwracalnych zmian w obrębie obwodowego układu nerwowego. Tym samym potencjalny efekt terapii jest znacznie obniżony.

W ramach programu oceniany będzie wiek postawienia diagnozy wstępnej (szacowany okres wyniku badania przesiewowego 10 doba życia) i ostatecznej (szacowany okres uzyskania wyniku weryfikującego metodą MLPA z drugiego pobrania- 18 doba życia)

2. Ocenie różnicy w liczbie diagnozowanych przypadków SMA.

W latach 2011-2015 w kraju zdiagnozowano 240 pacjentów chorych na SMA. W 2015 r. rdzeniowy zanik mięśni rozpoznano u 54 pacjentów (70). W ramach Programu Badań Przesiewowych identyfikowane będą wszystkie noworodki z obualleliczną delecją eksonu 7 genu *SMN1* (czyli około 98% pacjentów chorych na SMA). Umożliwi to rzeczywistą ocenę epidemiologii SMA w Polsce.

Ewaluacja Programu w kontekście pilotażowych badań przesiewowych obejmie ocenę efektywności poszczególnych interwencji oraz sposobu ich realizacji. Miernikiem tej oceny będzie skuteczność diagnostyczna testów, w tym czułość, swoistość oraz wartość predykcyjna (PPV). Dodatkowo, zostanie oceniona efektywność kosztowa, uwzględniając między innymi koszt wykrycia chorego dziecka oraz koszty związane z dodatkowymi badaniami diagnostycznymi. Na podstawie wyników ewaluacji można będzie zdecydować, czy pilotażowe badania przesiewowe w kierunku SCID, galaktozemii i wybranych chorób lizosomalnych powinny stać się standardem w badaniach populacyjnych.

Celem programu badań przesiewowych noworodków jest wczesna diagnoza i umożliwienie wprowadzenia wczesnego leczenia. Wczesna diagnoza sama w sobie nie modyfikuje przebiegu choroby. Przebieg choroby modyfikuje wczesna diagnoza razem z wczesnym wprowadzeniem leczenia. Celem badań przesiewowych nie jest ocena efektywności leczenia. Efektywność leczenia oceniana jest niezależnie, np. w przypadku SMA - w ramach Programu Lekowego Ministerstwa Zdrowia „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” B102.

Na ocenę sukcesu Programu składać się będzie również liczba personelu medycznego, która została przeszkolona oraz liczba konferencji o tematyce badań przesiewowych, podczas których swój czynny udział brali pracownicy IMiD.

Sukcesem realizowanej edycji Programu badań przesiewowych noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej będzie również skrócenie średniego czasu transportu próbki krwi ze szpitala do laboratorium (dostawa przesyłki na następny dzień roboczy), który dla całego kraju średnio wynosi 4 dni oraz opracowanie i wdrożenie nowego modelu zintegrowanych badań przesiewowych.

VI. Budżet programu polityki zdrowotnej

6.1. Koszty jednostkowe oraz całkowite

PROGNOZOWANY KOSZTORYS REALIZACJI RZĄDOWEGO PROGRAMU BADAŃ PRZESIEWOWYCH NOWORODKÓW NA 2019 R. (wydatki bieżące)¹

Koszty laboratoryjne:			
Lp.	Rodzaj badania	Koszt jednostkowy (bez kosztu testów) w zł	Łączny koszt badań w zł
1	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy (400 tys. badań)	9,86	3 944 000
2	Badania przesiewowe w kierunku Fenylketonurii (423 tys. badań)	7,74	3 274 020
3	Badania przesiewowe w kierunku mukowiscydozy (400 tys. badań)	11,77	4 708 000
4	Badania przesiewowe w kierunku rzadkich wad metabolizmu - MS/MS (400 tys. badań)	13,13	5 252 000
5	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy (400 tys. badań)	8,33	3 332 000
6	Badania przesiewowe w kierunku deficytu biotynidazy (400 tys. badań)	3,27	1 308 000
Razem:			21 818 020
Koszt testów diagnostycznych i odczynników (zawiera VAT 8% lub 23%):			
7	Koszt testów diagnostycznych i odczynników do badań przesiewowych noworodków zgodnie z Programem		11 706 580
Koszty ogólnokrajowe oraz koordynacja i monitorowanie programu:			
8	Prowadzenie rejestru noworodków - baza danych, baza monitorowania leczenia chorych leczonych wykrytych w badaniach przesiewowych (Centralny Rejestr Badań Przesiewowych Noworodków)		66 755
9	Korespondencja, przesyłki, łączność elektroniczna		27 216
10	Szkolenia, konferencje, delegacje krajowe		31 837
11	Opracowanie treści oraz grafiki na stronę internetową oraz do materiałów edukacyjnych		28 756
12	Koszty osobowe		156 618
13	Opracowanie oraz druk ulotek, materiałów informacyjnych, plakatów, instrukcji, etykiet z kodem.		179 725
14	Transport próbek krwi ze szpitali do ośrodków przesiewowych w całym kraju (ok. 170 tys. przesyłek w roku)		2 200 000
Razem:			2 690 907
Koszt całkowity badań przesiewowych w 2019 r.			36 215 507

¹ W 2019 r. plan finansowy programu po zmianach wynosił 32 013 626,00 zł, a wykonanie 32 003 882,00 zł.

**PROGNOZOWANY KOSZTORYS REALIZACJI RZĄDOWEGO PROGRAMU BADAŃ
PRZESIEWOWYCH NOWORODKÓW NA 2020 R. (wydatki bieżące)²**

Koszty laboratoryjne:			
Lp.	Rodzaj badania	Koszt jednostkowy (bez kosztu testów) w zł	Łączny koszt badań w zł
1	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy (400 tys. badań)	10,15	4 060 000
2	Badania przesiewowe w kierunku Fenylketonurii (423 tys. badań)	7,96	3 367 080
3	Badania przesiewowe w kierunku mukowiscydozy (400 tys. badań)	12,11	4 844 000
4	Badania przesiewowe w kierunku rzadkich wad metabolizmu - MS/MS (400 tys. badań)	13,51	5 404 000
5	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy (400 tys. badań)	8,57	3 428 000
6	Badania przesiewowe w kierunku deficytu biotynidazy (400 tys. badań)	3,36	1 344 000
Razem:			22 447 080
Koszt testów diagnostycznych i odczynników (zawiera VAT 8% lub 23%):			
7	Koszt testów diagnostycznych i odczynników do badań przesiewowych noworodków zgodnie z Programem		12 046 071
Koszty ogólnokrajowe oraz koordynacja i monitorowanie programu:			
8	Prowadzenie rejestru noworodków - baza danych, baza monitorowania leczenia chorych leczonych wykrytych w badaniach przesiewowych (Centralny Rejestr Badań Przesiewowych Noworodków)		68 691
9	Korespondencja, przesyłki, łączność elektroniczna		28 005
10	Szkolenia, konferencje, delegacje krajowe		32 760
11	Strona internetowa, materiały edukacyjne		29 590
12	Koszty osobowe		161 160
13	Druk ulotek, materiałów informacyjnych, plakatów, instrukcji, etykiet z kodem.		184 937
14	Transport próbek krwi ze szpitali do ośrodków przesiewowych w całym kraju (ok. 170 tys. przesyłek w roku)		2 263 800
Razem:			2 768 943
Koszt całkowity badań przesiewowych w 2020 r.			37 262 094

² W 2020 r. plan finansowy programu po zmianach wynosił 33 592 458,00 zł, a wykonanie: 33 395 400,77 zł.

PROGNOZOWANY KOSZTORYS REALIZACJI RZĄDOWEGO PROGRAMU BADAŃ PRZESIEWOWYCH NOWORODKÓW NA 2021 R. (wydatki bieżące)³

Koszty laboratoryjne:			
Lp.	Rodzaj badania	Koszt jednostkowy (bez kosztu testów) w zł	Łączny koszt badań w zł
1	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy (400 tys. badań)	10,44	4 176 000
2	Badania przesiewowe w kierunku Fenylketonurii (423 tys. badań)	8,19	3 464 370
3	Badania przesiewowe w kierunku mukowiscydozy (400 tys. badań)	12,46	4 984 000
4	Badania przesiewowe w kierunku rzadkich wad metabolizmu - MS/MS (400 tys. badań)	13,90	5 560 000
5	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy (400 tys. badań)	8,82	3 528 000
6	Badania przesiewowe w kierunku deficytu biotynidazy (400 tys. badań)	3,46	1 384 000
Razem:			23 096 370
Koszt testów diagnostycznych i odczynników na rok 2021 r. i I kwartał 2022 r. (Zawiera VAT 8% lub 23%):			
7	Koszt testów diagnostycznych i odczynników do badań przesiewowych noworodków zgodnie z Programem		12 395 407
Koszty ogólnokrajowe oraz koordynacja i monitorowanie programu:			
8	Prowadzenie rejestru noworodków		70 683
9	Korespondencja, przesyłki, łączność elektroniczna		28 817
10	Szkolenia, konferencje, delegacje krajowe		33 710
11	Opracowanie treści oraz grafiki na stronę internetową oraz do materiałów informacyjnych		30 448
12	Koszty osobowe		165 834
13	Opracowanie oraz druk ulotek, materiałów informacyjnych, plakatów, instrukcji, etykiet z kodem.		190 300
14	Transport próbek krwi ze szpitali do ośrodków przesiewowych w całym kraju		2 329 450
Razem:			2 849 242
Koszt całkowity badań przesiewowych w 2021 r.			38 341 019

³ W 2021 r. plan finansowy po zmianie wyniósł 39 625 330,00 zł, a wykonanie: 39 594 766,65 zł (w tym plan wydatków niewygasających z końcem 2021 w wysokości 4 160 000,00 zł).

Planowany koszt badań przesiewowych w kierunku SMA – 2021 r.

Poz.	Rodzaj kosztu	Cena za 1 noworodka	Koszt badania 141 000 noworodków
1	Koszt laboratoryjny	10,83zł	1 527 030zł
2	Koszt testów i odczynników	13,86zł	1 954 260zł
3	Suma	24,69	3 481 290,00 zł

**PROGNOZOWANY KOSZTORYS REALIZACJI RZĄDOWEGO PROGRAMU BADAŃ
PRZESIEWOWYCH NOWORODKÓW NA 2022 R. (wydatki bieżące)⁴**

Koszty laboratoryjne:			
Lp.	Rodzaj badania	Koszt jednostkowy (bez kosztu testów) w zł	Łączny koszt badań w zł
1	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy (356 000 badań)	10,74	3 823 440
2	Badania przesiewowe w kierunku fenylketonurii (389 000 badań)	8,43	3 279 270
3	Badania przesiewowe w kierunku mukowiscydozy (356 000 badań)	12,82	4 563 920
4	Badania przesiewowe w kierunku rzadkich wad metabolicznych - MS/MS (356 000 badań)	14,30	5 090 800
5	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy (356 000 badań)	9,08	3 232 480
6	Badania przesiewowe w kierunku deficytu biotynidazy (356 000 badań)	3,56	1 267 360
7	Badania przesiewowe w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (274 000 badań) ⁵	11,15	3 055 100
Razem:			24 312 370
Koszt testów diagnostycznych i odczynników na rok 2022r. i I kwartał 2023 r. (Zawiera VAT 8% lub 23%):			
8	Koszt testów diagnostycznych i odczynników do badań przesiewowych noworodków w 2022 r. oraz na zabezpieczenie badań w I kwartale 2023		16 451 000
Koszty ogólnokrajowe oraz koordynacja i monitorowanie programu:			
9	Prowadzenie rejestru noworodków		87 600
10	Korespondencja, przesyłki, łączność elektroniczna		29 640
11	Szkolenia, konferencje, delegacje krajowe		34 680
12	Opracowanie treści oraz grafiki na stronę internetową oraz do materiałów informacyjnych		39 120
13	Koszty osobowe		170 760
14	Opracowanie oraz druk ulotek, materiałów informacyjnych, plakatów, instrukcji, etykiet z kodem.		172 800
15	Transport próbek krwi ze szpitali do ośrodków przesiewowych w całym kraju		2 451 360
Razem:			2 985 960
Koszt całkowity badań przesiewowych w 2022 r.			43 749 330

⁴ W 2022 r. plan po zmianach stanowił 42 900 000 zł, a wykonanie: 39 576 917,76 zł (po uwzględnieniu zwrotów).

⁵ W 2022 r. badania były prowadzone na terenie całej Polski zgodnie z określonym w programie harmonogramem.

Planowany koszt badań przesiewowych w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA – 2022)⁶

Poz.	Rodzaj kosztu	Cena za 1 noworodka	Koszt badania 274 000 noworodków
1	Koszt laboratoryjny	11,15 zł	3 055 100 zł
2	Koszt testów i odczynników	14,28 zł	3 912 720 zł
3	Suma	25,43 zł	6 967 820 zł

⁶ Tabela pogładowa dla kosztów badań w kierunku SMA, koszt tych badań został uwzględniony w koszcie całkowitym badań przesiewowych w 2022 r.

**PROGNOZOWANY KOSZTORYS REALIZACJI RZĄDOWEGO PROGRAMU BADAŃ
PRZESIEWOWYCH NOWORODKÓW NA 2023 R. (wydatki bieżące)**

Koszty laboratoryjne			
Poz.	Rodzaj badania	Koszt jednostkowy (bez kosztu testów) w zł	Łączny koszt badań w zł
1.	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy (340 000 badań)	12,74	4 331 600
2.	Badania przesiewowe w kierunku fenylketonurii (373 000 badań)	9,99	3 726 270
3.	Badania przesiewowe w kierunku mukowiscydozy (340 000 badań)	15,22	5 174 800
4.	Badania przesiewowe w kierunku rzadkich wad metabolicznych - MS/MS (340 000 badań)	16,97	5 769 800
5.	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy (340 000 badań)	11,15	3 791 000
6.	Badania przesiewowe w kierunku deficytu biotynidazy (340 000 badań)	4,75	1 615 000
7.	Badania przesiewowe w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (340 000 badań)	14,88	5 059 200
Razem:			29 467 670
Koszt testów diagnostycznych i odczynników na 2023 r. i I kwartał 2024 r.			
Poz.	Kategoria wydatków	Łączny koszt zakupu testów w zł	
8.	Koszt testów diagnostycznych i odczynników do badań przesiewowych noworodków w 2023 r. oraz na zabezpieczenie badań w I kwartale 2024 r.	19 055 800	
Koszty ogólnokrajowe IMiD oraz koordynacja i monitorowanie programu			
	Kategoria wydatków	Łączny koszt w zł	
9.	Prowadzenie rejestru noworodków	103 300	
10.	Korespondencja, przesyłki, łączność elektroniczna	35 320	
11.	Szkolenia, konferencje, delegacje krajowe	21 800	
12.	Opracowanie treści oraz grafiki na stronę internetową oraz do materiałów informacyjnych	47 520	
13.	Koszty osobowe	202 000	
14.	Opracowanie oraz druk ulotek, materiałów informacyjnych, plakatów, instrukcji, etykiet z kodem	203 830	
15.	Transport próbek krwi ze szpitali do ośrodków przesiewowych w całym kraju	2 725 000	
Razem:			3 338 770
Koszt całkowity badań przesiewowych w 2023 r. w zł			51 862 240 ⁷

⁷ W 2023 r. plan po zmianach stanowił 43 522 600 zł, a wykonanie 42 760 903,04 zł (po uwzględnieniu zwrotów).

**PROGNOZOWANY KOSZTORYS REALIZACJI RZĄDOWEGO PROGRAMU BADAŃ
PRZESIEWOWYCH NOWORODKÓW NA 2024 R. (wydatki bieżące)**

Koszty laboratoryjne			
Poz.	Rodzaj badania	Koszt jednostkowy (bez kosztu testów) w zł	Łączny koszt badań w zł
1.	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy (340 000 badań)	13,27	4 511 800
2.	Badania przesiewowe w kierunku fenyloketonurii (373 000 badań)	10,41	3 882 930
3.	Badania przesiewowe w kierunku mukowiscydozy (340 000 badań)	15,86	5 392 400
4.	Badania przesiewowe w kierunku rzadkich wad metabolicznych - MS/MS (340 000 badań)	17,68	6 011 200
5.	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy (340 000 badań)	11,62	3 950 800
6.	Badania przesiewowe w kierunku deficytu biotynidazy (340 000 badań)	4,95	1 683 000
7.	Badania przesiewowe w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (340 000 badań)	15,50	5 270 000
Razem:			30 702 130
Koszt testów diagnostycznych i odczynników na 2024 r. i I kwartał 2025 r.			
Poz.	Kategoria wydatków	Łączny koszt zakupu testów w zł	
8.	Koszt testów diagnostycznych i odczynników do badań przesiewowych noworodków w 2024 oraz na zabezpieczenie badań w I kwartale 2025	19 856 100	
Koszty ogólnokrajowe IMiD oraz koordynacja i monitorowanie programu			
	Kategoria wydatków	Łączny koszt w zł	
9.	Prowadzenie rejestru noworodków	107 600	
10.	Korespondencja, przesyłki, łączność elektroniczna	36 800	
11.	Szkolenia, konferencje, delegacje krajowe	22 700	
12.	Opracowanie treści oraz grafiki na stronę internetową oraz do materiałów informacyjnych	49 500	
13.	Koszty osobowe	210 000	
14.	Opracowanie oraz druk ulotek, materiałów informacyjnych, plakatów, instrukcji, etykiet z kodem	212 300	
15.	Transport próbek krwi ze szpitali do ośrodków przesiewowych w całym kraju	2 839 400	
Razem:			3 478 300
Koszt całkowity badań przesiewowych w 2024 r. w zł			54 036 530 zł ⁸

⁸ W 2024 r. plan po zmianach stanowił 40 005 729,26 zł, a wykonanie 39 979 490,36 zł (po uwzględnieniu zwrotów).

**PROGNOZOWANY KOSZTORYS REALIZACJI RZĄDOWEGO PROGRAMU BADAŃ
PRZESIEWOWYCH NOWORODKÓW NA 2025 R. (wydatki bieżące)**

Koszty laboratoryjne			
Poz.	Rodzaj badania	Koszt jednostkowy (bez kosztu testów) w zł	Łączny koszt badań w zł
1.	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy (251 000 badań)	15,50	3 890 500
2.	Badania przesiewowe w kierunku fenylketonurii (284 500 badań)	12,15	3 456 675
3.	Badania przesiewowe w kierunku mukowiscydozy (251 000 badań)	18,50	4 643 500
4.	Badania przesiewowe w kierunku rzadkich wad metabolicznych - MS/MS (251 000 badań)	20,63	5 178 130
5.	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy (251 000 badań)	13,55	3 401 050
6.	Badania przesiewowe w kierunku deficytu biotynidazy (251 000 badań)	5,79	1 453 290
7.	Badania przesiewowe w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (191 000 badań) *	18,09	3 455 190
Razem:			25 478 335
Koszt testów diagnostycznych i odczynników na 2025 r. i I kwartał 2026 r.			
Poz.	Kategoria wydatków	Łączny koszt zakupu testów w zł	
8.	Koszt testów diagnostycznych i odczynników do badań przesiewowych noworodków w 2025 oraz na zabezpieczenie badań w I kwartale 2026	12 500 000	
Koszty ogólnokrajowe IMiD oraz koordynacja i monitorowanie programu			
	Kategoria wydatków	Łączny koszt w zł	
9.	Prowadzenie rejestru noworodków	124 800	
10.	Korespondencja, przesyłki, łączność elektroniczna	42 600	
11.	Szkolenia, konferencje, delegacje krajowe	50 600	
12.	Opracowanie treści oraz grafiki na stronę internetową oraz do materiałów informacyjnych	57 200	
13.	Koszty osobowe	244 000	
14.	Opracowanie oraz druk ulotek, materiałów informacyjnych, plakatów, instrukcji, etykiet z kodem	224 000	
15.	Transport próbek krwi ze szpitali do ośrodków przesiewowych w całym kraju	2 550 000	
Razem:			3 293 200
Koszt całkowity badań przesiewowych w 2025 r. w zł			41 271 535

* część badań na SMA zostanie wykonana pojedynczymi testami zgodnie z dotychczasową procedurą w ramach środków na podstawowe badania w Programie, część zostanie wykonana w ramach pilotażowych testów podwójnych SMA/SCID. Ze względów technicznych część (ok. 10 tys. oznaczeń) zostanie wykonana zarówno testem pojedynczym, jak i podwójnym.

PROGNOZOWANY KOSZTORYS REALIZACJI PILOTAŻOWYCH BADAŃ PRZESIEWOWYCH W 2025 R. (wydatki bieżące)

Koszty laboratoryjne		
Rodzaj badania	Koszt jednostkowy (bez kosztu testów) w zł	Łączny koszt badań w zł
Badania przesiewowe w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni i ciężkiego złożonego niedoboru odporności SMA/SCID* (70 000 badań)	29,69**	2 078 300
Badania przesiewowe w kierunku galaktozemii (75 000 badań)	19,70**	1 477 500
Badania przesiewowe w kierunku lizosomalnych chorób spichrzeniowych - panel: choroba Pompego, choroba Gauchera, choroba Fabry'ego, mukopolisacharydoza I (75 000 badań)	45,68**	3 426 000
Razem:		6 981 800
Koszt testów diagnostycznych i odczynników na 2025 r. i I kwartał 2026 r.		
Kategoria wydatków	Łączny koszt zakupu testów w zł	
Koszt testów diagnostycznych i odczynników do badań przesiewowych	12 120 100	
Koszt całkowity badań pilotażowych w 2025 r. w zł	19 101 900	

** obejmuje szacunkowy koszt badań genetycznych w etapie diagnostyki różnicowej i potwierdzenia

ŁĄCZNIE PROGNOZOWANY KOSZTORYS REALIZACJI RZĄDOWEGO PROGRAMU BADAŃ PRZESIEWOWYCH NOWORODKÓW NA 2025 R.

Koszt całkowity badań przesiewowych podstawowych	41 271 535 zł
Koszt całkowity badań pilotażowych	19 101 900 zł
Łączny planowany koszt Programu w 2025 r.	60 373 435 zł

**PROGNOZOWANY KOSZTORYS REALIZACJI RZĄDOWEGO PROGRAMU BADAŃ
PRZESIEWOWYCH NOWORODKÓW NA 2026 R. (wydatki bieżące)**

Koszty laboratoryjne			
Poz.	Rodzaj badania	Koszt jednostkowy (bez kosztu testów) w zł	Łączny koszt badań w zł
1.	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy (251 000 badań)	15,92	3 995 920
2.	Badania przesiewowe w kierunku fenylketonurii (285 000 badań)	12,48	3 556 800
3.	Badania przesiewowe w kierunku mukowiscydozy (251 000 badań)	19,00	4 769 000
4.	Badania przesiewowe w kierunku rzadkich wad metabolicznych - MS/MS (251 000 badań)	21,19	5 318 690
5.	Badania przesiewowe w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy (251 000 badań)	13,92	3 493 920
6.	Badania przesiewowe w kierunku deficytu biotynidazy (251 000 badań)	5,94	1 490 940
Razem:			22 625 270
Koszt testów diagnostycznych i odczynników na 2026 r. i I kwartał 2027 r.			
Poz.	Kategoria wydatków	Łączny koszt zakupu testów w zł	
8.	Koszt testów diagnostycznych i odczynników do badań przesiewowych noworodków w 2026 oraz na zabezpieczenie badań w I kwartale 2027	9 900 000	
Koszty ogólnokrajowe IMiD oraz koordynacja i monitorowanie programu			
	Kategoria wydatków	Łączny koszt w zł	
9.	Prowadzenie rejestru noworodków	128 400	
10.	Korespondencja, przesyłki, łączność elektroniczna	44 000	
11.	Szkolenia, konferencje, delegacje krajowe	52 000	
12.	Opracowanie treści oraz grafiki na stronę internetową oraz do materiałów informacyjnych	58 800	
13.	Koszty osobowe	250 800	
14.	Opracowanie oraz druk ulotek, materiałów informacyjnych, plakatów, instrukcji, etykiet z kodem	230 000	
15.	Transport próbek krwi ze szpitali do ośrodków przesiewowych w całym kraju	2 650 000	
Razem:			3 414 000
Koszt całkowity badań przesiewowych w 2026 r. w zł			35 939 270

PROGNOZOWANY KOSZTORYS REALIZACJI PILOTAŻOWYCH BADAŃ PRZESIEWOWYCH W 2026 R. (wydatki bieżące)***

Koszty laboratoryjne		
Rodzaj badania	Koszt jednostkowy (bez kosztu testów) w zł	Łączny koszt badań w zł
Badania przesiewowe w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni i ciężkiego złożonego niedoboru odporności SMA/SCID* (251 000 badań)	30,49**	7 652 990
Badania przesiewowe w kierunku galaktozemii (251 000 badań)	20,23**	5 077 730
Badania przesiewowe w kierunku lizosomalnych chorób spichrzeniowych - panel: choroba Pompego, choroba Gauchera, choroba Fabry'ego, mukopolisacharydoza I (251 000 badań)	46,95**	11 784 450
Razem:		24 515 170
Koszt testów diagnostycznych i odczynników na 2026 r. i I kwartał 2027 r.		
Kategoria wydatków	Łączny koszt zakupu testów w zł	
Koszt testów diagnostycznych i odczynników do badań	32 182 000	
Koszt całkowity badań pilotażowych w 2026 r. w zł		56 697 170

** obejmuje szacunkowy koszt badań genetycznych w etapie diagnostyki różnicowej i potwierdzenia

ŁĄCZNIE PROGNOZOWANY KOSZTORYS REALIZACJI RZĄDOWEGO PROGRAMU BADAŃ PRZESIEWOWYCH NOWORODKÓW NA 2026 R.***

Koszt całkowity badań przesiewowych podstawowych	35 939 270
Koszt całkowity badań pilotażowych	56 697 170
Łączny planowany koszt Programu w 2026 r.	92 636 440

*** w przypadku zakończenia pilotażu po I półroczu, koszt będzie proporcjonalnie mniejszy

6.2. Źródło finansowania

Badania przesiewowe noworodków nie należą do badań standardowych, dla których wypracowano stałe normy i standardy diagnostyczne oraz lecznicze, lecz są ciągle rozwijany, specjalistycznym działem chemii klinicznej, czego dowodem są setki publikacji naukowych oraz specjalistyczne konferencje poświęcone stale doskonalonej metodyce i technice przesiewowej, a nawet poszczególnym chorobom, np. mukowiscydozie. Program badań przesiewowych wymaga dostosowywania do najnowszych osiągnięć nauki oraz poszerzania przez wprowadzanie badań w kierunku kolejnych chorób wrodzonych, dlatego powinien być finansowany przez ministra właściwego do spraw zdrowia, a nie Narodowy Fundusz Zdrowia. Program badań przesiewowych w innym systemie finansowania byłby zatrzymany na obecnym etapie rozwoju i nie obejmowałby nowych chorób spełniających kryteria określone przez Światową Organizację Zdrowia oraz rekomendowanych przez ekspertów z European Union Network of Experts on Newborn Screening.

Badania przesiewowe, powinny być zakwalifikowane, jako stałe działanie profilaktyczne w ochronie zdrowia, analogicznie do większości krajów europejskich, w których nie ocenia się już zasadności finansowania, a programy są finansowane przez Ministerstwo Zdrowia lub analogiczne jednostki rządowe. Ze względu na konieczność dostosowania się do szybkiego postępu w świecie, badania przesiewowe powinny być prowadzone w dotychczasowej formie organizacyjnej, jako program polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia.

Program w 100% finansowany będzie ze środków będących w dyspozycji ministra właściwego do spraw zdrowia, w ramach części 46 – Zdrowie, dział 851 – Ochrona zdrowia, rozdział 85149 – Programy polityki zdrowotnej.

W kosztorysie na lata 2019-2022 uwzględniono projekt inflacji Narodowego Banku Polskiego z dnia 16 lipca 2018 r., która określa poziom inflacji do 2020 r., z uwzględnieniem stałych stóp procentowych. Przyjęto poziom inflacji dla 2019 r. na poziomie – 2,7%, 2020 – 2,9% (80). W dalszych latach, ze względu na brak danych, przyjęto poziom z 2020 r.

Kosztorys na lata 2023-2024 przygotowano na podstawie projekcji inflacji Narodowego Banku Polskiego z dnia 1 marca 2022 r. Zgodnie z projekcją przyjęto poziom inflacji dla 2023 r. w wysokości 9,0%, natomiast dla 2024 r. – 4,2%.

Dla 2025 r. przyjęto poziom finansowania na podstawie projekcji inflacji Narodowego Banku Polskiego z dnia 8 listopada 2024 r. wynoszącą 5,6%, a dla 2026 r. – 2,7% (81). Ponadto uwzględniono trend spadkowy liczby urodzeń (82).

Ostateczna wysokość środków przeznaczonych na realizację Programu z uwzględnieniem prognozowanej inflacji oraz prawdopodobnego wskaźnika urodzeń na każdy rok jest określana w umowach (oddzielnie w zakresie realizacji badań, zakupu testów i odczynników oraz koordynacji) zawartych z realizatorem Programu i jest aktualizowana na początku każdego roku. Należy mieć na uwadze, że ostateczna wysokość środków przeznaczona na realizację Programu jest zależna przede wszystkim od prognozowanej liczby urodzeń na dany rok.

Bibliografia

1. *Eur. J. Hum. Genet.* 2014, 22, 12–17 „A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document.” Martina C. Cornel, Tessel Rigter, Stephanie S. Weinreich, et All
2. *J. Inher. Met. Dis.*, 2011, 34, S1-S16, „Suppl. 1 „Prevention of Congenital Diseases. Screening Newborns: Current State and Future Challenges.”
3. *EU Network of experts on newborn screening* 06.01.2012 EU Tender “Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union” Martina Cornel, Tessel Rigter, Stephanie Weinreich, et all
4. *J. Clin. Endocrin. & Metab.*, 2002, 87(9), 4106–4110 „High Reliability of Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Switzerland.” Michael Steigert, Eugen J. Schoenle, Anna Biason-Lauber
5. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2012, 58(4), 459-464 „Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia.” Cristina Botelho Barra, Ivani Novato Silva, Isabela Leite Pezzuti¹, et all
6. *A J. Med. Screen.*, 1998, 5, 24 „Congenital adrenal hyperplasia and early newborn screening: 17 α -hydroxyprogesterone (17 α -OHP) during the first days of life.” L Gruñeiro de Papendieck, L Prieto, A Chiesa, S Bengolea and C Bergadá
7. *Vademecum metabolicum*, 3rd Edition 2011, J. Zschocke, G. F. Hoffmann.
8. *Laboratory diagnosis of Inherited Metabolic Disease*, U. Garg, L.D. Smith, B.A. Heese, AACCC Press, 2012
9. *Scriver's Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. Mc Graw-Hill, publ. Jan. 2006, update March 2011. <http://www.ommbid.com>
10. *Atlas of Metabolic Diseases*, W. L. Nyhan, P.T. Ozand, Chapman & Hall Medical, 1998
11. *J. Inher. Met. Dis.*, 2010, 33, Suppl. 2, S205-S210 „Expanded newborn screening: reducing harm, assessing benefit.” B. Wilcken
12. *Mol. Genet. Metab.*, 2012, 106, 430–438 „Glutaric acidemia Type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening” K. Viau, S. L. Ernst, R. J. Vanzo, et al
13. *J. Inher. Met. Dis.*, 2011, 34, 677-694 „Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations.” S. Kölker, E. Christensen, J.V. Leonard, et al
14. *Lancet* 2007, 369, 37-42, Wilcken B, Haas M Joy P, et al Outcome of neonatal screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australian cohort study.
15. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2011, 34, 185-195 „Urgent metabolic service improves survival in Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening.” J. Sykut-Cegielska,

W.Gradowska, D.Piekutowska-Abramczuk, et al.

16. *Pediatrics*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006, Kubicka K., Kawal.
17. *Profilaktyka w pediatrii*, 2008, red. Woynarowska B.
18. *Pediatrics* 1963, 32(3), 338 "A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in a large population of newborn infants." Guthrie R. Suzi A.
19. *Eur. J. Pediatr.*, 1966 Jul., 155, suppl.1. 53 "Longitudal study on early diagnoais and treatment of phenylketonuria in Poland." Cabalska M.B. i wsp.
20. *Adv. Pediatr.* 1992; 39;35-70 "Newborn screening for cystic fibrosis". Farrell P.M, Mischler E.M.
21. *Pulmonology*, 2008, „Lung Function Not Impaired in [Screened] Newborns with Cystic Fibrosis." T. Neale.
22. *Mol. Genet. and Metab.*, 2006, 88, 166–170 „VLCAD deficiency: Pitfalls in newborn screening and cofirmation of diagnosis by mutation analysis." A. Boneh, B.S. Andresen, N. Gregersen, M. Ibrahim, N. Tzanakos, H. Peters, J. Yaplito-Lee, J.J. Pitt .
23. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010, 95, 4133-4160 „Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice guideline." P.W. Speiser, R. Azizz, L.S. Baskin et All
24. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 2011,18(3), 166–170. „Congenital adrenal hyperplasia: an update in children." Christine M. Trapp, Phyllis W. Speiser, and Sharon E. Oberfield.
25. *Clin. Chem.*, 1984, 30/1, 125-127 „A Screening Method for Biotinidase Deficiency in Newborns." Gregory S. Heard, Julie R. Secor McVoy, and Barry Wolf.
26. *Genet. IN Med.*, 2010, 12, 7, „Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency." Tina M. Cowan, Miriam G. Blitzer, and Barry Wolf.
27. *Clin. Chim. Acta*, 2006, 369, 35–39 „Qualitative colorimetric ultramicroassay for the detection of biotinidase deficiency in newborns." E. C. Gonza'lez, N. Marrero, A. Fro'meta, et all.
28. *Eur. J. Human. Genet.*, 2012,1-6 „Newborn screening for cystic fibrosis: polish 4 years' experience with CFTR sequencing startegy." A.Sobczyńska-Tomaszewska, M.Ołtarzewski, K. Czerska, et all.
29. *Genetics in Medicine, Vol. 11,NO 6, June 2009*, Newborn screening a a system from birth through lifelong care. Linda L. McCabe, Edward R.B McCabe.
30. *Clin.Endocrinol.*, 2012, 76, 4, 465-466 „Endocrine Society Congenital Adrenal Hyperplasia Guidelines. Great Content But How to Deliver?" P.C. Hindmarsh.
31. *J. Inher. Met. Dis.*, 2011, 34, S1-S16, „Suppl. 1 „Prevention of Congenital Diseases. Screening Newborns: Current State and Future Challenges."

32. *Genet Med.* 2009 Jun;11(6):418-24. Hinman AR, Mann MY, Singh RH; NDBS Business Process Analysis Workgroup Newborn dried bloodspot screening: mapping the clinical and public health components and activities.
33. *Clin. Chem.*, 2001, 47:11, 1945–1955 „Tandem Mass Spectrometric Analysis for Amino, Organic, and Fatty Acid Disorders in Newborn Dried Blood Spots: A Two-Year Summary from the New England Newborn Screening Program.” Thomas H. Zytkevich, Eileen F. Fitzgerald, Deborah Marsden, et al.
34. *J. Inher. Met. Dis.*, 2010, 33, 501-506 „Fatty Acid Oxidation disorders: outcome and long-term prognosis.” B. Wilcken.
35. *J. Inher. Met. Dis.*, 2010, 33, 467-468 „Update on mitochondrial fatty acid oxidation disorders”. U. Spiekeroetter, E. Mayatepek.
36. *J. Inher. Met. Dis.*, 2010, 33, 469-477 „A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation.” S. M. Houten, R.J.A. Wandres.
37. *J. Inher. Met. Dis.*, 2010, 33, 521–526 „Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting.” M. Lindner, G. F. Hoffmann, D. Matern.
38. *Ped.*, 2009, 124, e241-e249 „Expanded Newborn Screening: Outcome in Screened and Unscreened Patients at Age 6 Years.” Bridget Wilcken, Marion Haas, Pamela Joy, et al
39. *Eur. J. Endocrinology*, 2004, 151, U71–U75 „Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia.” Hetty J van der Kamp and Jan M Wit.
40. *Semin. in Neonat.*, 2004, 9, 75–85 „Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results.” Guy Van Vlieta, Paul Czernichow.
41. *Pediatrica Polska*, 2003, LXXVIII, 4, 265-271 „Skrining selektywny w kierunku wrodzonych wad metabolizmu – rola badania profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS oraz badania profilu acylokarnityn i aminokwasów w suchej kropli krwi metodą MS/MS.” E. Pronicka, M. Ołtarzewski, W. Gradowska, et al.
42. *Genet Med.* 2011 Oct;13(10):861-5. Hinton CF, Feuchtbaum L, Kus CA, Kemper AR, Berry SA, Levy-Fisch J, Luedtke J, Kaye C, Boyle CA. What questions should newborn screening long-term follow-up be able to answer? A statement of the US Secretary for Health and Human Services' Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children.
43. *J. Amer. College of Med. Genet.*, 2006, 8, S1-S11 „Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System.” Michael S. Watson, PhD, Marie Y. Mann, MD, MPH, Michele A. Lloyd-Puryear, MD, PhD, Piero Rinaldo, MD, PhD, and R. Rodney Howell, MD.
44. *J. Inher. Met. Dis.*, 2002, 25, 605-627 „Phenylketonuria – Present Knowledge and Future

Challenges.”.

45. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Sep 2; 9:130. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, Huemer M, Hochuli M, Assoun M, Ballhausen D, Burlina A, Fowler B, Grünert SC, Grünewald S, Honzik T, Merinero B, Pérez-Cerdá C, Scholl-Bürgi S, Skovby F, Wijburg F, MacDonald A, Martinelli D, Sass JO, Valayannopoulos V, Chakrapani A. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia.
46. *J Inherit Metab Dis.* 2016 May;39(3):341-53 Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Barić I, Baumgartner MR, Burgard P, Burlina AB, Chapman KA, I Saladelafont EC, Karall D, Mühlhausen C, Riches V, Schiff M, Sykut - Cegielska J, Walter JH, Zeman J, Chabrol B, Kölker S; additional individual contributors of the E-IMD consortium. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias.
47. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 Sep Van Spronsen FJ, van Wegber, Ahring, Bélanger-Quintana, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Mailliot F, Muntau AC, Trefz FK, van Rijn M, Walter JH, MacDonald A. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria.
48. *Pediatr Pulmonol.* 2019; 54(2):179-185. Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K i wsp: Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy.
49. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86(5):339-45. Bach JR, Saltstein K, Sinquee D, Weaver B, Komaroff E. Long-term survival in Werdnig-Hoffmann disease.
50. *Rev Med Liege.* 2019;74(9):461-464. Boemer F, Caberg JH, Dideberg V i wsp. (S)un (M)ay (A)rise on SMA: the hope of a region without spinal muscular atrophy.
51. *Folia Neuropathol.* 2002;40(1):19-26 Borkowska J, Rudnik - Schoneborn S, Hausmanowa - Petrusiewicz I, Zerres K: Early infantile form of spinal muscular atrophy (Werdnig-Hoffmann disease) with prolonged survival.
52. *Neuromuscular Disorders* 2018; 28(3):208-215. Calucho M, Bernal S, Alías L i wsp.: Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2,834 reported cases.
53. *Expert Rev Neurother.* 2017; 17(10): 955-962. Chiriboga CA.: Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy
54. *J Pediatr.* 2017; 190: 124-129. Chien YH, Chiang SC, Weng WC i wsp. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening.

55. Cure SMA. <https://www.curesma.org/spring-2019-sma-newborn-screening-update>.
56. *Neuromuscul Disord* 2019; 29(11):842-856. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ i wsp. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study.
57. *Ann Neurol*. 2017; 81:355–368. Farrar MA, Park SB, Vucic S i wsp.: Emerging Therapies and Challenges in Spinal Muscular Atrophy.
58. *J Pediatr*. 2013; 162(1):155 – 9. Farrar MA, Vucic S, Johnston HM i wsp.: Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy.
59. *Neurology*. 2014;83(9):810-7. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P i wsp.: Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials.
60. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723-1732. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT i wsp.: ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy.
61. *J Pediatr*, 2020, 227:274-280.e2. Jalali A, Rothwell E, Botkin JR i wsp. Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy.
62. *Neuroepidemiology* 2010; 34:152–157. Jędrzejowska M, Milewski M, Zimowski J i wsp.: Incidence of spinal muscular atrophy in Poland – more frequent than predicted?
63. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(7):617-23. Jędrzejowska M, Gos M, Zimowski JG, Kostera-Pruszczyk A i wsp.: Novel point mutations in survival motor neuron 1 gene expand the spectrum of phenotypes observed in spinal muscular atrophy patients.
64. *Acta Biochim Pol* 2009; 56:103-108. Jędrzejowska M, Milewski M, Zimowski J i wsp.: Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease.
65. *Genet Med*. 2019. doi: 10.1038/s41436-019-0673-0. Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V i wsp.: The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience.
66. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11:58. doi:10.1186/s13023-016-0424-0. Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany.
67. *Genet Med*. 2018;20(6): 608-613. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF i wsp.: Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state.
68. Oskoui M, Darras BT, De Vivo DC: Spinal Muscular Atrophy: 125 Years Later and on the Verge of a Cure in Spinal Muscular Atrophy. W: Disease Mechanism and Therapy (Red. Sumner Ch. Paushkin S., Chien-Ping Ko). Elsevier 2018.
69. *Eur J Hum Genet*. 2012; 20(1):27-32. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR i wsp.:

Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens.

70. *J Neurol.* 2017, 264(7), 1465-73. Verhaart IE, Robertson A, Leary R i wsp.: A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population.
71. *J. Neuromuscul. Dis.* 2019, 6(4), 503-515. Vill K, Kölbel H, Schwartz O i wsp.: One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project.
72. *Curr Treat Options Neurol.* 2019; 21(6):25. Waldrop MA, Kolb SJ.: Current Treatment Options in Neurology-SMA Therapeutics.
73. Wilson, JM, Junger, G. Principles and Practice of Screening for Disease, Genewa, WHO, 1968
74. *J Neurol Sci.* 1997; 146(1): 67-72. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E i wsp. : A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III): 569 patients.
75. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03554343>
76. <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/07/23/neonatal-screening-for-spinal-muscular-atrophy>
77. Główny Urząd Statystyczny, *Trwanie życia w Polsce*
<http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> dostęp online z dnia 02.08.2018r.
78. *Nauki o finansach* 3(28) 2016 *Wydatki gmin z tytułu dopłat do pobytu mieszkańców w zbiorowych gospodarstwach domowych a zmiany demograficzne*, A. Bobrowska, M. Maciejasz-Świątkiewicz.
79. Ministerstwo Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej, Świadczenie pielęgnacyjne
<https://www.mpips.gov.pl/wsparcie-dla-rodzin-z-dziecmi/swiadczenia-rodzinne/rodzaje-i-wysokosc-swadczen-rodzinnych-kryteria-uzyskania-/test-swadczenia-pielegnacyjne/swiadczenie-pielegnacyjne/> dostęp online z dnia 02.08.2018r.

80. *Narodowy Bank Polski* - Polityka pieniężna - Projekcje inflacji i PKB – lipiec 2018
http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/polityka_pieniezna/dokumenty/projekcja_inflacji.html dostęp online z dnia 27.07.2018r.
81. *Narodowy Bank Polski* - Polityka pieniężna - Projekcje inflacji i PKB – listopad 2024
<https://nbp.pl/projekcja-inflacji-i-pkb-listopad-2024/> dostęp online z dnia 20.12.2024 r.
82. *Główny Urząd Statystyczny*, Rocznik Demograficzny 2023, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html> – dostęp z dnia 16.02.2024 r.
83. Succio M, et al. Galactosemia: Biochemistry, Molecular Genetics, Newborn Screening, and Treatment. *Biomolecules*. 2022;12(7):968. doi: 10.3390/biom12070968.
84. Badiu Tişa I, Achim AC, Cozma-Petruţ A. The Importance of Neonatal Screening for Galactosemia. *Nutrients*. 2022, 15(1):10. doi: 10.3390/nu15010010.
85. Daas S, et al. Addition of galactose-1-phosphate measurement enhances newborn screening for classical galactosemia. *J Inherit Metab Dis*. 2023, 46(2):232-242. doi: 10.1002/jimd.12580.
86. Gragnaniello V, et al. Newborn screening for Pompe disease in Italy: Long-term results and future challenges. *Mol Genet Metab Rep*. 2022, 22;33:100929. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100929.
87. Ficicioglu C, et al. Newborn Screening for Pompe Disease: Pennsylvania Experience. *Int J Neonatal Screen*. 2020, 6(4):89. doi: 10.3390/ijns6040089
88. Klug TL et al. Lessons Learned from Pompe Disease Newborn Screening and Follow-up. *Int J Neonatal Screen*. 2020, 6(1):11. doi: 10.3390/ijns6010011.
89. Białowas E, et al. Pompe disease-What do we currently know about the disease? *J Edu Health Sport*. 2023, 13(4):73-82.eISSN2391-8306. doi:10.12775/JEHS.2023.13.04.007
90. Gragnaniello V, et al. Light and Shadows in Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders: Eight Years of Experience in Northeast Italy. *Int J Neonatal Screen*. 2023, 25;10(1):3. doi: 10.3390/ijns10010003.
91. Rossi C, et al. Noninvasive DBS-Based Approaches to Assist Clinical Diagnosis and Treatment Monitoring of Gaucher Disease. *Biomedicines*. 2023, 29;11(10):2672. doi: 10.3390/biomedicines11102672.
92. Özdemir GN, Gündüz E. Gaucher Disease for Hematologists. *Turk J Haematol*. 2022, 1;39(2):136-139. doi: 10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0683.

93. Sawada T, et al. Newborn screening for Gaucher disease in Japan. *Mol Genet Metab Rep*. 2022 Feb 18;31:100850. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100850. PMID: 35242582; PMCID: PMC8866142.
94. Monda E, et al. Impact of *GLA* Variant Classification on the Estimated Prevalence of Fabry Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Screening Studies. *Circ Genom Precis Med*. 2023, 16(6):e004252. doi: 10.1161/
95. Maruyama H, et al. Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis. *Genet Med*. 2019, 21(1):44-52. doi: 10.1038/gim.2018.31.
96. Herbst ZM, et al. Newborn screening for the full set of mucopolysaccharidoses in dried blood spots based on first-tier enzymatic assay followed by second-tier analysis of glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab*. 2023, 140(3):107698. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107698.
97. Kubaski F, et al. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Mar 16;10(3):161. doi: 10.3390/diagnostics10030161. PMID: 32188113; PMCID: PMC7151028.
98. Arunkumar N, et al. Newborn screening of mucopolysaccharidoses: past, present, and future. *J Hum Genet*. 2020, 65(7):557-567. doi: 10.1038/s10038-020-0744-8.
99. Gaviglio A, Lasarev M, Sheller R, Singh S, Baker M. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: Lessons Learned from Screening and Follow-Up of the Preterm Newborn Population. *International Journal of Neonatal Screening*. 2023; 9(4):68. <https://doi.org/10.3390/ijns9040068>
100. Wadbudhe AM, Meshram RJ, Tidke SC (October 26, 2023) Severe Combined Immunodeficiency (SCID) and Its New Treatment Modalities. *Cureus* 15(10): e47759. DOI 10.7759/cureus.47759
101. Bousfiha, A., Moundir, A., Tangye, S.G. *et al.* The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 42, 1508–1520 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01352-z>
102. Howley E, Golwala Z, Buckland M, Barzaghi F, Ghosh S, Hackett S, Hague R, Hauck F, Holzer U, Klocperk A, Koskenvuo M, Marcus N, Marzollo A, Pac M, Sinclair J, Speckmann C, Soomann M, Speirs L, Suresh S, Taque S, van Montfrans J, von Bernuth H, Wainstein BK, Worth A, Davies EG, Kreins AY. Impact of newborn screening for SCID on

- the management of congenital athymia. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Jan;153(1):330-334. doi: 10.1016/j.jaci.2023.08.031.
103. c Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, Kohn DB, Pulsipher MA, Parikh S, Martinez C et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: A PIDTC natural history study. *Blood* 2017, 130, 2718–2727.
104. Al Ghamdi A, Pachul JW, Al Shaaq A, Fraser M, Watts-Dickens A, Yang N, Vong L, Kim VHD, Siu VM, Pham-Huy A, et al. A Unique Comprehensive Model to Screen Newborns for Severe Combined Immunodeficiency—An Ontario Single-Centre Experience Spanning 2013–2023. *Genes.* 2024; 15(7):920. <https://doi.org/10.3390/genes15070920>
105. Heather N, de Hora M, Brothers S, Grainger P, Knoll D, Webster D. Introducing Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency—The New Zealand Experience. *International Journal of Neonatal Screening.* 2022; 8(2):33. <https://doi.org/10.3390/ijns8020033>
106. Speckmann C, Nennstiel U, Hönig M, Albert MH, Ghosh S, Schuetz C, Brockow I, Hörster F, Niehues T, Ehl S, Wahn V, Borte S, Lehmborg K, Baumann U, Beier R, Krüger R, Bakhtiar S, Kuehl JS, Klemann C, Kontny U, Holzer U, Meinhardt A, Morbach H, Naumann-Bartsch N, Rothoeft T, Kreins AY, Davies EG, Schneider DT, Bernuth HV, Klingebiel T, Hoffmann GF, Schulz A, Hauck F. Prospective Newborn Screening for SCID in Germany: A First Analysis by the Pediatric Immunology Working Group (API). *J Clin Immunol.* 2023 Jul;43(5):965-978. doi: 10.1007/s10875-023-01450-6.
107. Marakhonov AV, Efimova IY, Mukhina AA, Zinchenko RA, Balinova NV, Rodina Y, Pershin D, Ryzhkova OP, Orlova AA, Zabnenkova VV, Cherevatova TB, Beskorovainaya TS, Shchagina OA, Polyakov AV, Markova ZG, Minzhenkova ME, Shilova NV, Larin SS, Khadzhieva MB, Dudina ES, Kalinina EV, Mudaeva DA, Saydaeva DH, Matulevich SA, Belyashova EY, Yakubovskiy GI, Tebieva IS, Gabisova YV, Irinina NA, Nurgalieva LR, Saifullina EV, Belyaeva TI, Romanova OS, Voronin SV, Shcherbina A, Kutsev SI. Newborn Screening for Severe T and B Cell Lymphopenia Using TREC/KREC Detection: A Large-Scale Pilot Study of 202,908 Newborns. *J Clin Immunol,* 2024, 44(4):93. doi: 10.1007/s10875-024-01691-z

Załączniki do Rządowego programu badań przesiewowych noworodków na lata 2019 - 2026

Załącznik nr 1

WZÓR

OŚWIADCZENIE ZGODY NA WYKONANIE BADANIA PRZESIEWOWEGO U DZIECKA

Wyrażam zgodę na wykonanie badania przesiewowego, wykonywanego w ramach programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia, u mojego dziecka:

.....
(imię i nazwisko rodzica dziecka lub opiekuna prawnego, płeć dziecka, data urodzenia)

w szpitalu

PESEL rodzica dziecka albo opiekuna prawnego

.....

Jednocześnie oświadczam, że zostałam/łem poinformowana/y o celu badań przesiewowych noworodków oraz ewentualnych skutkach zdrowotnych odmowy wykonania tych badań u dziecka.

Przyczyna odmowy wykonania badań przesiewowych:

.....

Imię i nazwisko rodzica lub opiekuna prawnego, numer PESEL

.....

Adres zamieszkania/zameldowania

.....

Podpis rodzica lub opiekuna prawnego:

Data:

Pieczętka i podpis lekarza:

WZÓR

KARTA DO DOKUMENTACJI PACJENTA (FAOD)

(wypełnia Zakład Badań Przesiewowych)

Pacjent: ur.

PESEL RODZICA LUB OPIEKUNA PRAWNEGO:

Podejrzewana choroba:

(w załączeniu nieprawidłowy wynik badania przesiewowego noworodków)

**I. ZAŁECANA DIAGNOSTYKA SPECJALISTYCZNA OFEROWANA PRZEZ ZAKŁAD
BADAŃ PRZESIEWOWYCH:**

(badania finansowane ze środków Rządowego programu badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2026)

1. Jak najszybciej:

..... – powtórne badanie met MS/MS (bibuła z suchymi kroplami krwi)

..... – badanie moczu metoda GCMS (porcja moczu min. 20 ml.)

wypełnienie i przesłanie karty monitorowania – „PIERWSZA WIZYTA”.

2. W przypadku utrzymania podejrzenia:

..... – badanie enzymatyczne (po indywidualnym uzgodnieniu z pracownią)

..... – badanie molekularne

Na każdym etapie diagnostyki możliwy/zalecany kontakt z konsultantem Zakładu Badań Przesiewowych.

II. MONITOROWANIE: (badania finansowane ze środków Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2026)

Dziecko w stanie stabilnym:

– badanie met MS/MS (bibuła z suchymi kroplami krwi): **1x/3 miesiące**

Dziecko w wieku niemowlęcym lub w okresie dekompensacji metabolicznej:

– badanie met MS/MS (bibuła z suchymi kroplami krwi): **1-2x w miesiącu**

– badanie met GCMS (mocz): **1-2x w miesiącu**

WSZYSCY PACJENCI: wypełnienie i przesłanie karty monitorowania – „WIZYTA DZIECKA W WIEKU 1 r. ż.”.

WZÓR

KARTA DLA ZAKŁADU BADAŃ PRZESIEWOWYCH

WIZYTA DZIECKA W WIEKU 1 r. ż. (FAOD)

(wysłać do Zakładu Badań Przesiewowych, 01 - 211 Warszawa ul. Kasprzaka 17a)

Pacjent: ur.

PESEL RODZICA LUB OPIEKUNA PRAWNEGO: DATA

WIZYTY:

Podjęta choroba:

Rozpoznanie potwierdzone:

BADANIA POTWIERDZAJĄCE ROZPOZNANIE (wypełnić o ile były wykonywane poza
Zakładem Badań Przesiewowych):

Badania biochemiczne

Badania enzymatyczne

Badania molekularne

DANE Z OSTATNIEGO ROKU:

Czy wystąpiły objawy kliniczne choroby: Od kiedy:

.....

Jakie:

Czy były dekompensacje metaboliczne wymagające hospitalizacji Ile razy

.....

Leczenie stosowane aktualnie:

Dietetyczne (jakie?)

Farmakoterapia

Inna opieka specjalistyczna

.....

Inne informacje:

.....

Pacjent zmarł Kiedy

Z jakiej przyczyny

OŚRODEK MEDYCyny METABOLICZNEJ OPIEKUJĄCY SIĘ PACJENTEM:

.....

.....

Data:

Podpis lekarza:

WZÓR

KARTA DO DOKUMENTACJI PACJENTA (AA)

(Wypełnia Zakład Badań Przesiewowych)

Pacjent: ur.

PESEL RODZICA LUB OPIEKUNA PRAWNEGO:

Podejrzewana choroba:

(w załączeniu nieprawidłowy wynik badania przesiewowego noworodków)

**I. ZAŁECANA DIAGNOSTYKA SPECJALISTYCZNA OFEROWANA PRZEZ ZAKŁAD
BADAŃ PRZESIEWOWYCH:**

(badania finansowane ze środków Programu Badań Przesiewowych Noworodków w
Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2026)

1. Jak najszybciej:

- - powtórne badanie met MS/MS (bibuła z suchymi kroplami krwi)
 - - badanie moczu metoda GCMS (porcja moczu min. 20 ml.)
 - - badanie aminokwasów w osoczu/surowicy (osocze/surowica uzyskane z 1,5 ml. krwi)
- wypełnienie i przesłanie karty monitorowania – „PIERWSZA WIZYTA”.

2. W przypadku utrzymania podejrzenia:

- - badanie enzymatyczne (po indywidualnym uzgodnieniu z pracownią)
- - badanie molekularne

Na każdym etapie diagnostyki możliwy oraz zalecany jest kontakt z konsultantem Zakładu
Badań Przesiewowych.

II. MONITOROWANIE: (badania finansowane ze środków Programu Badań
Przesiewowych Noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej na lata 2019-2026)

Dziecko w stanie stabilnym:

- badanie met MS/MS (bibuła z suchymi kroplami krwi): **1x/3 miesiące**
- **Aminoacidogram** (osocze/surowica): **1x/3 miesiące**
- badanie met GCMS (mocz): **1 x/6 miesięcy**

Dziecko w wieku niemowlęcym lub w okresie dekompensacji metabolicznej:

- badanie met MS/MS (bibuła z suchymi kroplami krwi): **1-2x w miesiącu**
- badanie met GCMS (mocz): **1-2x w miesiącu**
- **aminoacidogram** (osocze/surowica): **1-2x w miesiącu**

WSZYSCY PACJENCI: wypełnienie i przesłanie karty monitorowania – „WIZYTA DZIECKA W
WIEKU 1 r.ż.”.

WZÓR

KARTA DLA ZAKŁADU BADAŃ PRZESIEWOWYCH – PIERWSZA WIZYTA (AA)

(wysłać do Zakładu Badań Przesiewowych, 01 - 211 Warszawa ul. Kasprzaka 17a)

Pacjent: ur.

PESEL RODZICA LUB OPIEKUNA PRAWNEGO: DATA

WIZYTY:

Podjęta choroba:

WYWIAD:

Rodzinny:

Prenatalny:

Okoloporodowy: poród o czasie

Przedwczesny:

Z jakiego powodu

.....

Noworodkowy: dziecko bezobjawowe Wystąpienie objawów: w
dobie życia.

Jakie objawy

Inne problemy:

Stosowane leczenie:

DIAGNOSTYKA:

Nieprawidłowe wyniki badań podstawowych:

.....

.....

MATERIAŁ ZAŁĄCZONY DO KARTY:

..... – suche krople krwi na bibule

..... – mocz

..... – osocze/surowica

..... – krew pobrana na EDTA (do badań molekularnych)

Data:

Podpis lekarza:

Załącznik nr 6

WZÓR

**KARTA DLA ZAKŁADU BADAŃ PRZESIEWOWYCH – WIZYTA DZIECKA W WIEKU 1 r. ż.
(AA)**

(wysłać do Zakładu Badań Przesiewowych, 01-211 Warszawa ul. Kasprzaka 17a)

Pacjent: ur.

PESEL RODZICA LUB OPIEKUNA PRAWNEGO:

DATA WIZYTY:

Podejrzewana choroba:

Rozpoznanie potwierdzone:

BADANIA POTWIERDZAJĄCE ROZPOZNANIE (wypełnić o ile były wykonywane poza
Zakładem Badań Przesiewowych):

Badania biochemiczne

Badania enzymatyczne

Badania molekularne

DANE Z OSTATNIEGO ROKU:

Czy wystąpiły objawy kliniczne choroby: Od kiedy:

.....

Jakie:

.....

Czy były dekompensacje metaboliczne wymagające hospitalizacji

Ile razy

Leczenie stosowane aktualnie:

Dietetyczne (jakie?)

Farmakoterapia

Inna opieka specjalistyczna

.....

Inne informacje:

Pacjent zmarł Kiedy Z jakiej przyczyny

.....

OŚRODEK MEDYCYNY METABOLICZNEJ OPIEKUJĄCY SIĘ PACJENTEM:

.....

Data:

Podpis lekarza:

WZÓR

KARTA DLA ZAKŁADU BADAŃ PRZESIEWOWYCH – PIERWSZA WIZYTA (FAOD)

(wysłać do Zakładu Badań Przesiewowych, 01 - 211 Warszawa ul. Kasprzaka 17a)

Pacjent: ur.

PESEL RODZICA LUB OPIEKUNA PRAWNEGO:DATA

WIZYTY:

Podjęta choroba:

WYWIAD:

Rodzinny:

Prenatalny:

Okołoporodowy: poród o czasie

Przedwczesny.....

Z jakiego powodu

Noworodkowy: dziecko bezobjawowe

Wystąpienie objawów: w dobie życia.

Jakie objawy

Inne problemy:

Stosowane leczenie:

DIAGNOSTYKA:

Nieprawidłowe wyniki badań podstawowych:

.....
.....
.....

MATERIAŁ ZAŁĄCZONY DO KARTY:

..... – suche krople krwi na bibule

..... – mocz

..... – krew pobrana na EDTA (do badań molekularnych)

Data:

Podpis lekarza:

Załącznik nr 8

WZÓR

List w sprawie braku zgody na wykonania badania przesiewowego

miejsowość, data

Pan/i

*imię i nazwisko rodzica dziecka albo
opiekuna prawnego
adres do kontaktu*

Dot.: dziecka

Szanowna(y) Pani(e),

Otrzymaliśmy informację z *nazwa i adres szpitala*, iż nie wyraził(a) Pan(i) zgody na wykonanie badań przesiewowych u Pana(i) dziecka urodzonego *data urodzenia dziecka*. Zwracamy się z prośbą o ponowne rozważenie tej decyzji.

Badania przesiewowe noworodków w Rzeczypospolitej Polskiej są wykonywane dla wszystkich noworodków urodzonych w Polsce w ramach programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia. Badania te są bezpłatne i mają na celu wykrycie takich chorób jak: fenyloketonuria, wrodzona niedoczynność tarczycy, mukowiscydoza, wrodzone wady metabolizmu, wrodzony przerost nadnerczy i deficyt biotynidazy. Choroby te mogą prowadzić do zaburzeń rozwoju, trwałej choroby, ciężkiego upośledzenia umysłowego, a nawet śmierci, czemu można zapobiegać przez rozpoczęcie leczenia w pierwszych miesiącach życia. Objawy tych chorób mogą być początkowo słabo widoczne, dlatego konieczna jest analiza krwi dziecka. Badania przesiewowe nie stanowią żadnego zagrożenia dla dziecka. Szczegółowe informacje o badaniach przesiewowych w Polsce, w tym o chorobach, w kierunku których wykonywane są badania, można znaleźć na stronie <http://przesiew.imid.med.pl> oraz w załączonej ulotce.

Próbki krwi dziecka przesłane na badania wykorzystywane są wyłącznie do wykonania badań przesiewowych noworodków. Badania są oparte o testy biochemiczne. Badania genetyczne są wykonywane jedynie w przypadku konieczności wykonania poszerzonej diagnostyki w kierunku jednej z chorób objętych badaniem przesiewowym. Zgodę na badania genetyczne wyraża rodzic lub opiekunowie prawni podpisując się na odwrocie bibuły, na którą jest pobrana krew od ich dziecka. W przypadku niewyrażenia zgody na badania genetyczne nie należy podpisywać „zgody” na odwrocie bibuły lub dopisać adnotację: „nie wyrażam zgody na badania genetyczne”. W takim przypadku dziecko będzie miało wykonane badania przesiewowe w kierunku wszystkich badanych chorób, z wykluczeniem ewentualnych dodatkowych badań genetycznych.

Po wykonaniu badań, próbki krwi są przechowywane przez okres 5 lat w celu ewentualnego powtórzenia badań przesiewowych w przypadkach wątpliwości lekarzy

lub na uzasadniony wniosek rodzica lub opiekuna prawnego. Po tym okresie próbki krwi są utylizowane według procedury obowiązującej dla materiału biologicznego zgodnej z przepisami ustawy z dnia 14 grudnia 2012 r. o odpadach (Dz. U. z 2023 r. poz. 1587, z późn. zm.) oraz ustawy z dnia 27 kwietnia 2001 r. – Prawo ochrony środowiska (Dz. U. z 2025 r. poz. 647, z późn. zm).

Jeśli zgadza się Pan(i) na wykonanie badań, w celu pobrania krwi należy zgłosić się do Zespołu Podstawowej Opieki Zdrowotnej, aby pobrać krew od dzieci na bibułkę przesłaną w tym liście o numerze *numer bibuły*. Bibułę z pobraną i wysuszoną krwią prosimy odesłać do laboratorium na adres:

Nazwa i adres właściwego laboratorium przesiewowego

Z poważaniem

Załącznik nr 9

WZÓR

**Pismo do rodziców w przypadku konieczności powtórzenia badania z powodu
niejednoznacznych wyników – „druga bibuła”**

miejsce, data

*Imię i nazwisko oraz adres rodzica albo
opiekuna prawnego dziecka*

Szanowny(a) Pan(i),

W ramach realizacji Programu badań przesiewowych noworodków, zwracamy się z prośbą o
powtórne pobranie krwi od Pana(i) dziecka na załączoną bibułę:

Płeć dziecka:

Data urodzenia dziecka:

Urodzone w szpitalu:

Kod pierwszej bibuły nadanej w szpitalu:

Ze względu na niejednoznaczny wynik badania przesiewowego, otrzymany we wstępnej analizie krwi Pana(i) dziecka w naszym laboratorium, konieczne jest powtórzenie badania z nowej próbki krwi. Badania przesiewowe noworodków mają na celu wczesne wykrywanie chorób wrodzonych i są wykonywane dla wszystkich noworodków urodzonych w Polsce. Choroby objęte badaniami przesiewowymi charakteryzują się brakiem objawów klinicznych w pierwszych tygodniach, a nawet miesiącach życia. Przedobjawowe wykrycie tych chorób umożliwia szybsze rozpoczęcie specjalistycznego leczenia, które zapobiega rozwojowi choroby lub istotnie łagodzi jej przebieg. W grupie chorób badanych są choroby zarówno o początkowo łagodnym przebiegu, jak i o poważnym zagrożeniu prawidłowego rozwoju. Lista chorób objętych badaniami jest podana na stronie: <http://przesiew.imid.med.pl>

Dlatego prosimy o zgłoszenie się do Pielęgniarki środowiskowej/Pielęgniarki przychodni POZ aby pobrała krew od dziecka na załączoną bibułę nr (*nr kodu bibuły*). Po pobraniu krew należy wysuszyć w temperaturze pokojowej przez 2-3 godziny, a następnie umieścić w papierowej kopercie (bez folii) i odesłać na adres:

Adres właściwego laboratorium przesiewowego

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, prosimy o kontakt z laboratorium pod numerem telefonu: *numery telefonów kontaktowych*.

O wyniku badania zostanie Pani poinformowana listownie, najdalej w ciągu 21 dni.

--

Bibuła nr:

Miejsce, data

Do:

Pielęgniarki środowiskowej/Pielęgniarki przychodni POZ

Prosimy o pobranie na załączoną bibułę krwi włośniczkowej z palca lub pięty od dziecka:

Dane rodzica:

Płeć dziecka:

Data urodzenia dziecka:

Adres:

Załączoną nalepkę z numerem bibuły prosimy wkleić do Książeczki Zdrowia Dziecka (pod numerem pierwszej bibuły). Prosimy koniecznie dopisać na bibułę datę ostatniej transfuzji krwi jeśli była wykonywana.

Należy całkowicie wypełnić krwią dziecka co najmniej 4 krążki, tak aby krew przesączyła się przez bibułę i nieznacznie przekroczyła granicę krążka po obu stronach bibuły. **Bibułę należy przykładać tylko z jednej strony! Niedopuszczalne jest nasączenie bibuły najpierw z jednej, a potem z drugiej strony.** Bibułę z pobraną krwią należy przekazać rodzicowi/opiekunowi prawnemu dziecka w celu wysłania pod wskazany powyżej adres.

WZÓR

Pismo w sprawie wykrycia jednej mutacji w kierunku mukowiscydozy

Dotyczy dziecka:

Data:.....

1. Kod bibuły ze szpitala:.....
2. Imię (imiona) i nazwisko matki dziecka:.....
3. PESEL matki dziecka:
4. Płeć dziecka:
5. Data urodzenia:
6. Urodzone w szpitalu:

Szanowny(a) Pan(i),

W badaniach przesiewowych Pani/Pana dziecka stwierdzono podwyższone stężenie immunoreaktywnej trypsyny (IRT) wskazujące na ryzyko wystąpienia mukowiscydozy. Zgodnie z procedurą wykonany został drugi etap badania – badanie molekularne (genetyczne) genu CFTR. Badanie to wykazało obecność u dziecka jednej mutacji w genie CFTR.

Ponieważ mukowiscydoza jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, do potwierdzenia choroby jest konieczna obecność dwóch mutacji patogennych na obu allelach genu CFTR. **Obecność jednej mutacji nie stanowi podstawy do rozpoznania mukowiscydozy i nie kwalifikuje dziecka do badań klinicznych i dalszej diagnostyki w Poradni Mukowiscydozy.**

Wskazana jest natomiast konsultacja w Poradni Genetycznej dla dziecka i obojga rodziców celem badania pochodzenia stwierdzonej u dziecka mutacji oraz oceny ryzyka genetycznego.

W załączeniu przesyłamy wynik badania genetycznego w kierunku mukowiscydozy.

Badania przesiewowe zostały wykonane w ramach programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn. *Rządowy program badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2026*.

Z wyrazami szacunku,