

# Nyföddhetscreening med "PKU prov" i Sverige SLIPI, Tylösand 170908

Rolf Zetterström, Barnläkare  
Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar och  
Astrid Lindgrens Barnsjukhus

 **KAROLINSKA**  
Universitetssjukhuset



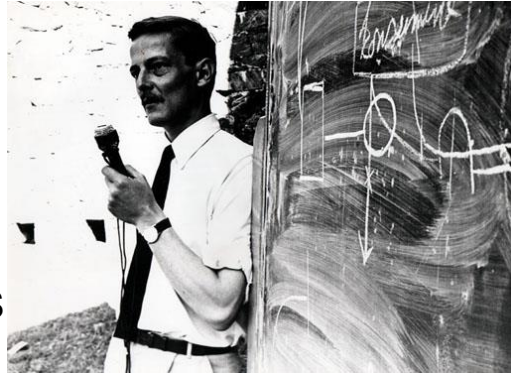
## Nyföddhetscreening med "PKU provet"

Hitta barn med Behandlingsbara sjukdomar  
Före Permanenta skador



# PKU-laboratoriet

- Hans Palmstierna
- SBL, 1965
- Sedan 1998 del av CMMS
- Nationellt (ca 115 000 nyfödda per år)



## Screeningprocessen - omfattande med många steg

Information

Prov 48 tim ålder

↓ Transport, posten

Analys på PKU-laboratoriet

↓ Telefonsamtal + brev

Specialistteam (endokrinlarm till resp barnklin)

↓ Familjen inkallas

Utredning, behandling, uppföljning

↓

Rapport tillbaka till screeninglaboratoriet



# Fenylketonuri (PKU) 1965

Föllings sjukdom 1934

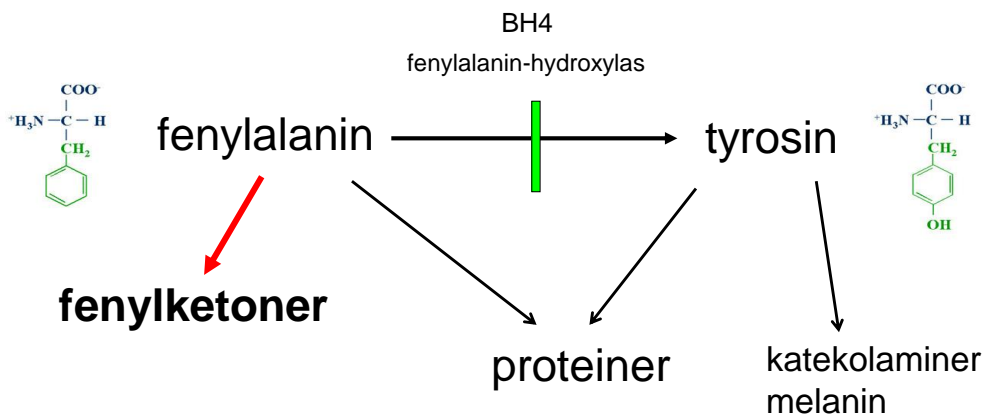
Kliniska symptom obehandlad

- Normal vid partus
- Mental retardation
- Muskelsvaghet
- Kramper
- Dålig pigmentering
- Personlighets störningar med aggressivitet
- Nästan normal livslängd



K

# Fenylketonuri (PKU)

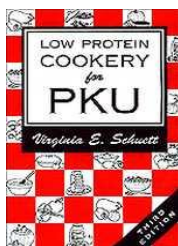


K

# Fenylketonuri (PKU)

## Behandling (kost)

- Proteinreducerad kost
- Aminosyror utan fenylalanin
- Vitaminer och mineraler
- (BH4)



## Behandlingskontroll

- Fenylalanin  
150-350 umol/L
- P-aminosyror

Livslång behandling

## •Normal utveckling

Om tidigt insatt behandling



## Resultat 1965-2014 (preliminära data)

Sjukdom	Antal screenade	Sant positiva
PKU (1965) 1 : 16 000	4 969 207	314
GALT (1967) 1 : 100 000	4 859 252	49
KH (1980) 1 : 2 800	3 646 575	1316
CAH (1986) 1 : 12 000	3 078 634	258
BIOT (2002) 1 : 60 000	1 319 206	23

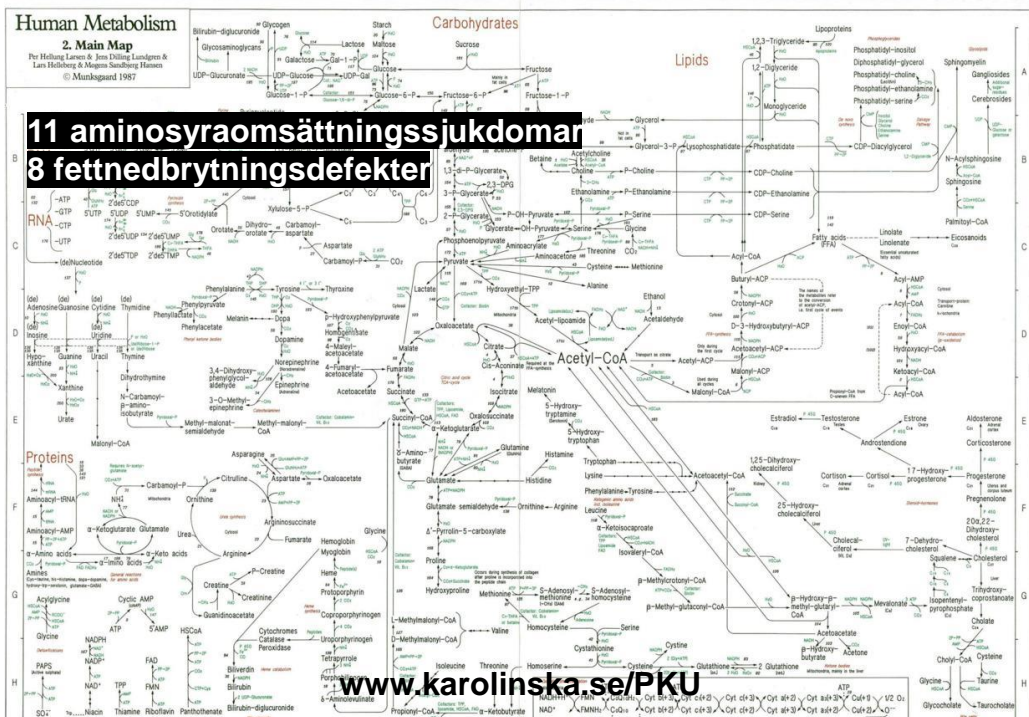
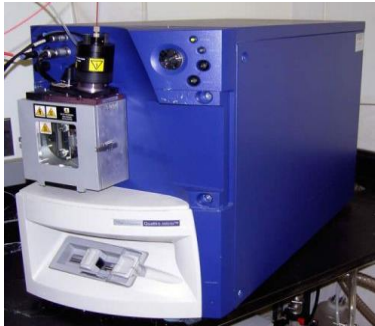
60 nya fall per år



# Genombrott

Tandem masspektrometri, MS/MS

100-tals ämnen kan koncentrationsbestämmas i små volymer  
<2 min per prov



För att hitta dessa sjukdomar analyserar vi:

- 43 metaboliter och
- 41 kvoter

Ala	142	118	490	Cit/Arg<0.3	0.6	1%	99%
Arg>60	10.1	1.5	34.5	Cit/Orn	0.12	0.04	0.41
Cit>70	6	3	30.6	Cit/Phe>0.5	0.142	0.05	0.48
Gly	254	166	977	Cit/Tyr	0.07	0.021	0.3
Leu>250	85	77	287	Leu/Ala>1.3	0.6	0.31	1.08
Met>40	11.1	8.7	34.7	Leu/Phe	2.01	1.37	4.3
Orn	52.4	35	176	Met/Phe>0.7	0.26	0.16	0.52
Phe>150	42	38.5	99.2	Orn/Arg	5.2	2.52	51.7
Pro	113	102	416	Orn/Cit	8.7	2.5	22.7
SuAc>2	0.6	0	1.63	Orn/Phe	1.24	0.57	2.87
Tyr	91	55	303	Phe/Tyr>1.5	0.5	0.19	1.06
Val	87	60	241	Val/Ala	0.61	0.26	1.05
				Val/Phe	2	1.08	3.76
C0>6	13.5	8.8	59.3	C0(C16+C18)>40	4.5	1.9	18.2
C2	13.5	8.5	49.6	C0/C16	5.7	2.5	26.9
C3>4.75	1.22	0.73	4.93	C0/C18	21.1	8.6	67.9
C3DC o C4OH	0.33	0.14	1.53	AC1/C8	5.37	1.5	17
C4	0.14	0	0.75	C3/C0	0.09	0.028	0.21
C4DC o C5OH	0.82	0.3	1.84	C3/C2>0.25	0.09	0.04	0.21
C5>1	0.07	0.04	0.3	C3/C16	0.51	0.22	1.6
C5:1>0.1	0	0	0.06	C3:Met<0.06	0.11	0.03	0.3
C5DC>0.4	0.09	0.05	0.34	C3DC o C4OH/C10	5.5	1.5	21.2
C6	0.04	0	0.13	C4/C2	0.01	0	0.037
C6DC	0.05	0	0.27	C4/C3>0.05	0.115	0	0.42
C6>0.4	0.03	0.02	0.17	C4/C8	4.67	0	16.7
C8:1	0.06	0.03	0.28	C4DC o C5OH/C0	0.061	0.01	0.11
C10	0.06	0.03	0.26	C4DC o C5OH/C8	27.333	3.1	54.3
C10:1	0.03	0.01	0.11	C5/C0>0.04	0.005	0.002	0.015
C10:2	0.01	0	0.04	C5/C2	0.005	0.002	0.019
C12>0.4	0.05	0.03	0.32	C5/C3	0.06	0.02	0.21
C12:1	0.04	0.01	0.26	C5DC/C4DC o C5OH	0.11	0.05	0.53
C14	0.16	0.1	0.5	C5DC/C8	3	0.63	7.33
C14:1>0.5	0.07	0.03	0.34	C5DC/C16>0.1	0.038	0.01	0.1
C14:2	0.01	0	0.05	C8/C2	0.002	0.001	0.009
C14-OH	0.01	0	0.07	C8/C10	0.5	0.25	1.8
C16>5.5	2.4	1.16	7.51	C14:1/C2>0.02	0.005	0.002	0.017
C16:1	0.14	0.06	0.55	C14:1/C4	0.5	0.09	4
C16-OH>0.1	0.02	0.01	0.1	C14:1/C12:1	1.75	0.71	5.5
C16:1-OH	0.03	0.02	0.13	C14:1/C16	0.029	0.009	0.092
C18	0.64	0.44	2.11	(C16+C18:1)/C2<0.15>0.52	0.262	0.13	0.45
C18:1	1.15	0.82	3.32	C16-OH/C16	0.008	0.003	0.028
C18:2	0.08	0.05	0.48				
C18-OH>0.1	0.01	0	0.05				
C18:1-OH	0.01	0.01	0.06				

\* Utanför 1-99%-fellen  
\*\* Utanför cut-off



## Internationellt samarbete

**S/MS COLLABORATIVE PROJECT**

Tools & Reports    User Settings    Documentation    Log Out

**HSMS**    Welcome: Rolf Zetterstrom

**ATIONAL PRESENTATIONS**

[Hot Topics](#) **NEW**    A 2013 series of 7 presentations recorded by Mayo Medical Laboratories describing the products and clinical tools of the R4S collaborative project

**-ANALYTICAL INTERPRETIVE TOOLS**

[Post-Analytical Tools](#)    Calculate a condition-specific score for a case based on all clinically significant analytes and ratios

**ENT DATA POSTED BY YOUR LABORATORY**

[Cutoff Values](#)    [Normal Percentiles](#)

[True Positives](#)    [Performance Metrics](#)

[Last Update](#)

**ARE YOUR LABORATORY DATA WITH OTHER PARTICIPANTS**

[Cutoff Values Comparison](#)    [Percentiles Comparison](#)

[Performance Metrics Comparison](#)    [Disease Range](#)    [Disease Range \(MoM\)](#)

[Analyte Comparison](#)    [Profile Comparison](#)

**ILATIVE PROJECT DATA**

[Participant Profile](#)    Participant profile summary of all responses

[Score Cards](#)    Tabular summary of all data (sorted by analyte type)

[Plots by Target Range](#)    Display of evidence-based and actual cutoff distribution for one analyte

[Plots by Condition](#)    Which analytes are informative for a specific condition?

[Plots by Marker](#)    Which conditions present with abnormal levels of a specific analyte?

[Scatter Plot](#)    Compare results of multiple cases to true positives of any condition



Prof Piero Rinaldo, Mayo Clinic



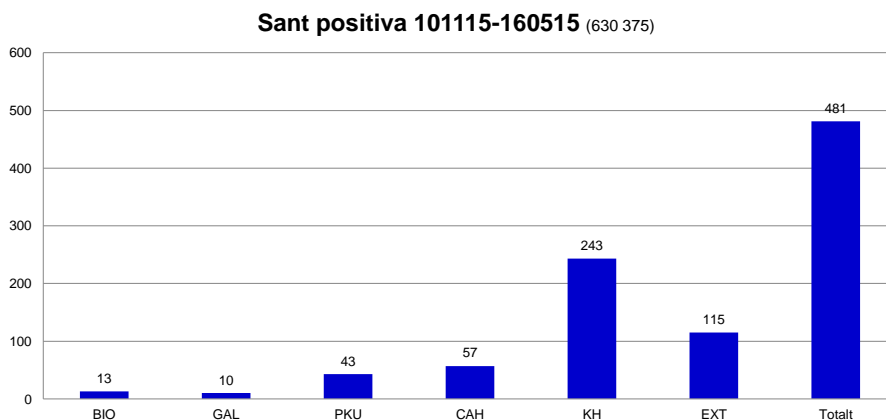
# PKU provet idag

## Totalt 24 olika sjukdomar

- En stans för TSH (Kongenital hypothyreos)
- En stans för 17OHP (Kongenital binjurebarkshyperplasi, CAH)
- En stans för ”utvidgad” + PKU (aminosyra- och fettnedbrytningsdefekter, 20 st)
- En stans för GALT aktivitet (klassisk galaktosemi)
- En stans för biotinidasaktivitet (biotinidasbrist)



## Resultat 101115-160515 (preliminära data)



# Resultat 101115-160515 (preliminära data)

Antal screenade: 630 375 (nyfödda)

- 1396 återkallade
- 481 sant positiva (1 barn per 1300)
- 915 falskt positiva
- "False positive rate": 0.14% (1 barn per 690)
- Positivt predictivt värde: 34%



Registret för medfödda metabola  
sjukdomar - RMMS  
Nationellt kvalitetsregister

<http://rmms.se>

---



# Framtiden?

Socialstyrelsen utreder förslag som skall ingå i nationella screeningprogram (2013)

Nya sjukdomar kan nomineras av professionen, patientorganisationer, enskilda individer

Började med CF.....



## Socialstyrelsens modell

1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem
2. Tillståndets naturlförlopp ska vara känt
3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka
4. Det ska finnas en lämplig testmetod
5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt
6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet
7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population
8. Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population
9. Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet
10. Screeningprogrammet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv

---

Wilson och Jungner WHO 1968, <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2014/2014-2-16>



# Socialstyrelsens modell

11. Screeningprogrammets kostnadseffektivitet ska ha värderats och bedömts vara rimlig i relation till behovet
12. Information om deltagande i screeningprogrammet ska ha värderats
13. Organisatoriska aspekter som är relevanta för ett nationellt likvärdigt screeningprogram ska ha klarlagts
14. Screeningprogrammets resursbehov och genomförbarhet ska ha värderats
15. Det ska finnas en plan för utvärdering av screeningprogrammets effekter

---

<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2014/2014-2-16>



## Nyföddhetsscreening för Severe Combined Immunodeficiency Syndrome (SCID)

T-cell receptor excision circle (TREC) – mått på T-celler

Började i Wisconsin 2008. På "core panel" in USA (sedan 2010).

Botas med tidig stamcellstransplantation

---

Chan K and Puck JM, J Allergy Clin Immunol 2005, Verbsky JW et al, J Clin Immunol



## Nyföddhetscreening för Primär Immunbrist

- TREC och kappa deleting recombination excision circle (KREC) – mätning av B-celler

- Möjlighet att också hitta X-linked agammaglobulinemi

Pilot projekt i Stockholms län 131115 - 161115

Nakagawa et al, J Allergy Clin Immunol, 2011, Borte S et al., Blood 2012



## Nyföddhetscreening för Primär Immunbrist

Provtagande enheter

Jacek Winiarski *och medarbetare*

*Astrid Lindgrens Barnsjukhus*

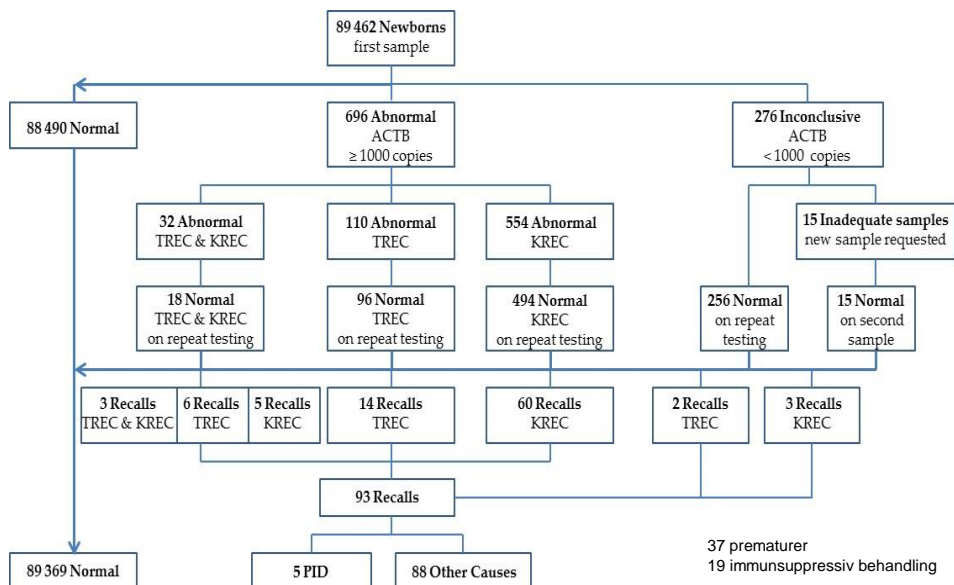
Neonatologer (5 olika enheter)

Klinisk Immunologi och

Transfusionsmedicin

CAST





Barbaro M, Ohlsson A, Borte S et al, JACI 2017, Zetterström RH et al., Int J Neonatal Screen, 2017



## TREC och KREC nivåer hos patienter med avvikande screeningresultat

Fall	Kön	Gestations ålder	Prov 1	Prov 2	Diagnos
1	M	34	T 0, K 0	T 0, K 0	Artemis
2	M	39	T 5, K 7	T 5, K 10	Ataxia telangiectasia
3	M	36	T 7, K 205	T 4, K 732	Oklar
4	M	38	T 0, K 0	T 0, K 0	ADA-brist
5	M	40	T 8, K 180	T 1, K 769	Oklar

Barbaro M, Ohlsson A, Borte S et al, JACI 2017, Zetterström RH et al., Int J Neonatal Screen, 2017



## Att fundera över?

Vem skall PKU laboratoriet ringa till (fredag kväll)?

Vart inkallas barn vid avvikande prov? Om TREC är 0?

Vilka prover bör tas (utöver nytt PKU prov)?

Hur och var ställs diagnos?

Vad sker behandlingen (stamcellstransplantationen)?

Hur och var följs barnen upp?

Hur kan vi följa och utvärdera vad vi gör? Finns register?

---

