

Adrenal Genitaal Syndroom – Neonatale Screening

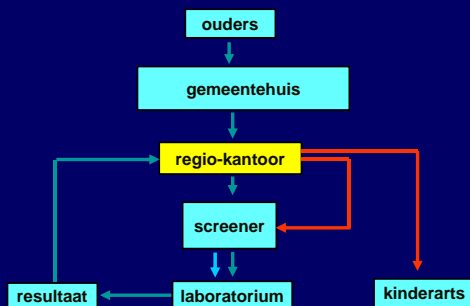
Anita Boelen
Neonataal Screeningslaboratorium,
Laboratorium voor Endocrinologie en
Radiochemie, AMC, Amsterdam

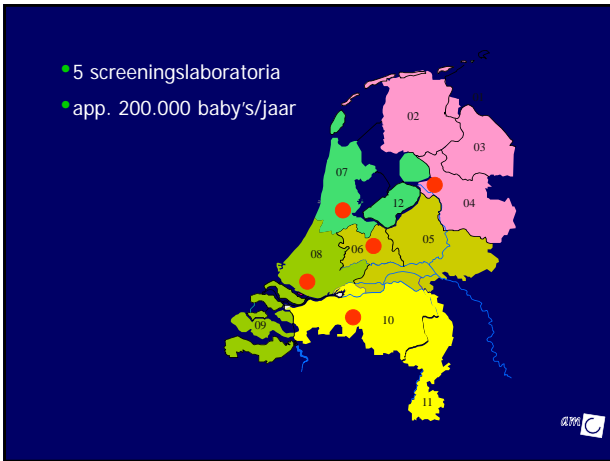


- Neonatale screening in Nederland
- AGS screening
- Methode
- Resultaten
- Conclusie



Organisatie Screening Programma Nederland





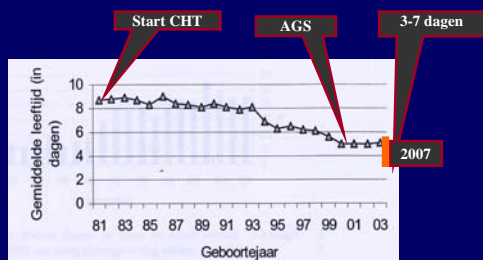
Screeningslaboratorium Amsterdam

- Noord-Holland en Flevoland
- ca. 38.000 baby's / jaar
- 18 analyses / dag / hielprik
- endocriene en metabole stoornissen, sikkelcelziekte en cystic fibrosis

Tabel 1. Overzicht aandoeningen neonatale screening en bijbehorende markers

disorder	abbreviation	marker		
		primaïr	secundair	future
adrenogenitaal syndroom	AGS	17-OHP		
congenitale hypothyreoïdie	CHT	T4	TSH en TBG	
phenylketonuria	PKU	phe		phe/tyr
tyrosinemie type I	TYR-I	succinylaceton		
maple syrup urine disease	MSUD	1. leu 2. val		
homocystinurie	HCY	methionine		
medium-chain acylCoA dehydrogenase def.	MCAD	C8	C8/C10	C6 en C10:1
very long chain acylCoA dehydrogenase def.	VLCAD	C14:1	C14:1/C16	C14: C14:2; C16:1
long-chain hydroxyacylCoA dehydrogenase def.	LCHAD	C16OH		C18:1-OH
isovaleriaan acidemie	IVA	C5	C5/C2	
glutaar acidurie type I	GA-I	CSDC		
3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase def.	3-MCC	CSOH		
HMG-CoA lyase def.	HMG	CSOH		
multiple CoA carboxylase def.	MCD	CSOH		
galactosemie	GALT	Enzym activiteit		HMP
biotinidase def.	BIOT	biotinidase		CSOH
sikkelcel ziekte	SZ	HbS		
cystische fibrose [2011]	CF	IRT	DNA/PAP	

Wanneer wordt de hielprik afgenomen?



Figuur 4.6b Gemiddelde leeftijd bij eerste hielprik van 1981 tot en met 2004

start PKU in 1974: 7-14 days
Lanting et al., TNO



Hielprik kaart

Achternaam baby: <u>Janse</u> <u>IM LV</u> Voornamenvoet: <u>Thao</u> Geboortedatum: <u>5 maart 2004</u> Geboortestad: <u>Bilthoven</u> Woonadres: <u>Prikpad 16</u> Postcode: <u>3720 XZ</u> Woonplaats: <u>Bilthoven</u> Gemeente: <u>De Bilt</u>		Huisarts: <u>Dokter</u> Woonplaats: <u>Bilthoven</u>
Datum bloedafname: <u>9 maart 2007</u> Geboortegewicht: <u>3220</u> gram Zwaartepuntsgewicht: <u>997</u> weken/dagen Opmerkingen (als u niet wilt invullen, hoeft geen antwoord): <input type="checkbox"/> Ouder maakt keuze voor tussen bloedmonitors voor ernstige aandoening bij onderzoek pers. nr. <u> </u>		Bloedafname voor: <u>Priktest</u> programma: <u>Vitros</u> versie: <u>2004</u> <input type="checkbox"/> huidaarts <input checked="" type="checkbox"/> Verloskundige OKZ <input type="checkbox"/> verloskundige <input type="checkbox"/> kraamverzorgende <input type="checkbox"/> kraamverpleger <input type="checkbox"/> verloskundige Met behulp van programma invullen geen invullen na 14

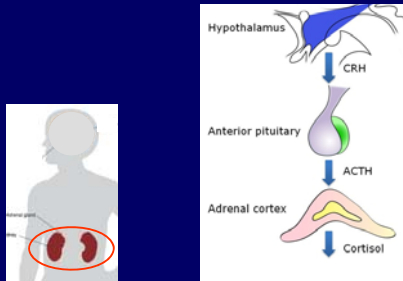


Monster van een hielprik kaart

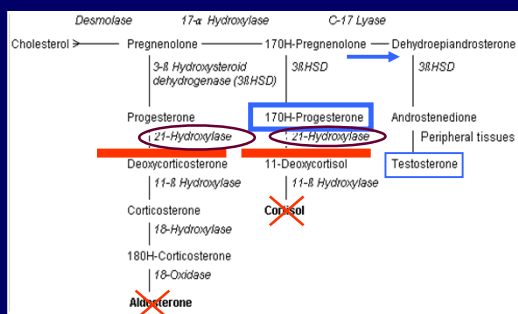


AdrenoGenitaal Syndroom (AGS)

- Verstoring steroidhormoon synthese in de bijnier



Steroidhormoon synthese in de bijnier



AGS - screening

- cortisol ↓
- aldosteron ↓
- 17-OHP - androgens ↑↑
- screenen op 17-OHP concentratie in het bloed



Methode

- Immunoassay van Perkin Elmer – AutoDelfia



- Time resolved fluoroimmunoassay – europium – emissie wordt na excitatie met lichtpuls pas later gemeten

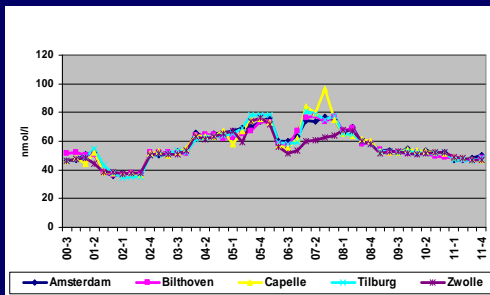


17-OHP Immunoassay

- Lanthanide label Europium
- Microtiter platen gecoat met overmaat anti konijn IgG
- In de well: competitie tussen OHP-tracer en 17-OHP monsters/standaarden met ondermaat konijn anti-17-OHP
- Complex 17-OHP/konijn anti-OHP en complex Eu gelabeld 17-OHP/konijn anti-OHP bindt competitief aan coat
- Gebruik van enhancement vloeistof : label naar ionvorm
- Vorming sterk fluorescerend chelaat
- Fluorescentie is omgekeerd evenredig met [17-OHP]



Verloop van middelste OHP controle per lab per kwartaal



17-OHP Immunoassay

Resultaten worden beïnvloedt door:

- Lotnummer kit, standaarden mogen 10% afwijken
- Batch antiserum (2005/2006), correctiefactor ingevoerd
- Batch kwaliteitscontrole monsters 2001-3, 2002-4, 2004-1, 2006-3, 2008-1 en 2010-3



Resultaten - afkappingen

weken	nmol/l bloed
<33.0	200
33.1 – 35.0	105
35.1 – 36.0	55
>36.1	25



Resultaten – beslisschema 1^e hielprik

Zwanger- schaps duur	nmol/l bloed				
	0 - 24	25 - 54	55 - 104	105 - 199	>200
<33.0	negatief	negatief	negatief	negatief	dubieus
33.1 – 35.0	negatief	negatief	negatief	dubieus	afwijkend
35.1 – 36.0	negatief	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend
>36.1	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend	afwijkend



Resultaten - afkapprenzen

geboorte gewicht	nmol/l bloed
<2100 gram	200
2101 – 2500	105
2501 - 2700	55
>2701	25



Resultaten – beslisschema 1^e hielprik

geboorte gewicht	nmol/l bloed				
	0 - 24	25 - 54	55 - 104	105 - 199	>200
<2100 gram	negatief	negatief	negatief	negatief	dubieus
2101 – 2500	negatief	negatief	negatief	dubieus	afwijkend
2501 - 2700	negatief	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend
>2701	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend	afwijkend



Resultaten – acties bij 1^e hielprik

- afwijkend: verwijzing zo spoedig mogelijk
- dubieus: aanvraag 2^e hielprik
 - zwangerschapsduur >33 wkn: 2^e hielprik op dag 7-9 na 1^e hielprik
 - zwangerschapsduur <33 wkn: 2^e hielprik op dag 14-15 na 1^e hielprik
 - bij gebruik glucocorticoiden: 2^e hielprik pas op dag 7-9 na stoppen glucocorticoiden
- negatief: geen



Resultaten – beslisschema 2^e hielprik

Zwangerschaps duur	nmol/l bloed			
	0 - 24	25 - 54	55 - 104	> 105
<33.0	negatief	negatief	negatief	afwijkend
33.1 – 35.0	negatief	negatief	afwijkend	afwijkend
35.1 – 36.0	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend
>36.1	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend



Resultaten – beslisschema 2^e hielprik

geboortegewicht	nmol/l bloed			
	0 - 24	25 - 54	55 - 104	> 105
<2100 gram	negatief	negatief	negatief	afwijkend
2101 – 2500	negatief	negatief	afwijkend	afwijkend
2501 - 2700	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend
>2701	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend



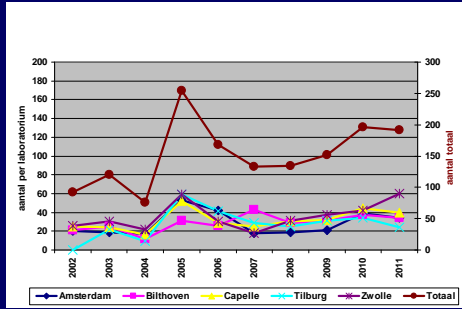
Resultaten – acties bij 2^e hielprik

- afwijkend: verwijzing zo spoedig mogelijk
- negatief: bericht aan ouders

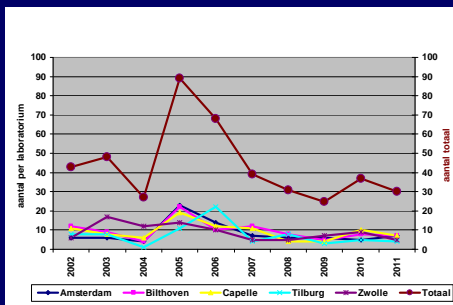


Figuur 2.26 Aantal aanvragen van een tweede hielprik voor AGS per laboratorium en per jaar

Aantal aanvragen van 2^e hielprikken per laboratorium / jaar



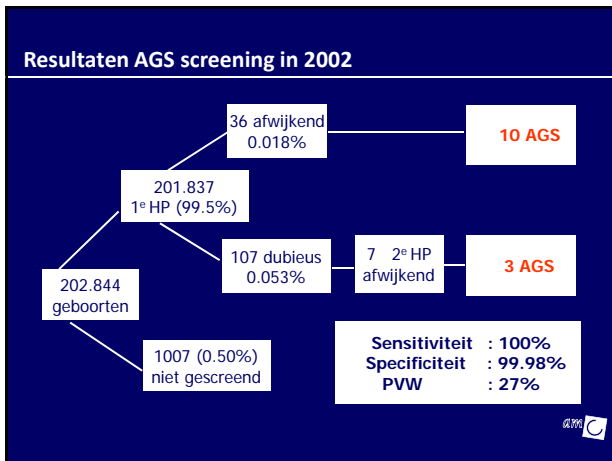
Aantal verwijzingen op basis van 1^e en 2^e hielprik per lab



Resultaten AGS screening in 2011

	AMS	BIL	CAP	TIL	ZWO	TOTAAL	RESULTAAT 2009
EHP (N)	35691	35704	45874	34338	30270	181877	
EHP dubieus	N 34	34	40	24	60	192	196
	% 0,095	0,095	0,087	0,070	0,198	0,106	0,105
EHP afwijkend	N 3	4	3	4	1	15	20
	% 0,008	0,011	0,007	0,012	0,003	0,008	0,011
THP afwijkend	N 4	3	4	0	4	15	19
	% 0,011	0,008	0,011		0,011	0,008	0,010
EHP + THP verwijzen	N 7	7	7	4	5	30	37
	% 0,020	0,020	0,015	0,012	0,017	0,016	0,020





- ### AGS Screening - conclusie
- Incidentie: 1:12000 per jaar
 - Sinds 2000: 15-18 baby's / jaar
 - Eenmaal gediagnosticeerd; levenslang gebruik hydrocortison en fludrocortison
 - Sensitiviteit: 100%
 - Specificiteit: 99,98%
 - PVW: 27%
