



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ  
ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ  
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ  
ΓΕΝΙΚΗ Δ/ΝΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ  
ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ Γ' ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ  
ΑΓΩΓΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ  
ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ  
ΓΕΝΙΚΗ Δ/ΝΣΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ &  
ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ  
Δ/ΝΣΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ &  
ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ  
ΤΜΗΜΑ ΜΗ ΜΕΤΑΔΟΤΙΚΩΝ  
ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Ταχ. Διεύθυνση : Αριστοτέλους 17  
Ταχ. Κώδικας : 104 33  
Πληροφορίες : Ε. Χατζηχαραλάμπους  
: Α. Μιχαηλίδου  
: Ε. Σωτηρίου  
Τηλέφωνο : 213-2161623/1749/1161  
E-mail : [pfy3@moh.gov.gr](mailto:pfy3@moh.gov.gr)

**ΕΞ. ΕΠΕΙΓΟΝ**  
Αθήνα, 31 / 03 / 2023  
Αρ. πρωτ.: Γ1γ,Δ1β/Γ.Φ.2.4,11/ Γ.Π.οικ.19757

### ΚΟΙΝΗ ΥΠΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΟΦΑΣΗ

**ΘΕΜΑ:** «Ανάπτυξη πιλοτικής εφαρμογής για διενέργεια ανιχνευτικών ελέγχων είκοσι εννιά (29) νέων Νοσογόνων Καταστάσεων και της Ινώδους Κυστικής Νόσου, στο πλαίσιο διεύρυνσης του Εθνικού Προγράμματος Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών (ΕΠΠΕΝ)».

### ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΣ

Έχοντας υπόψη:

1. το Σύνταγμα της Ελλάδας όπως αναθεωρήθηκε (ΦΕΚ Α' 211/2019), άρθρο 21 «Περί προστασίας οικογένειας, γάμου, μητρότητας και παιδικής ηλικίας, δικαιώματα ατόμων με αναπηρίες»,
2. τον Ν. 2101/1992 «Κύρωση της Διεθνούς Σύμβασης για τα δικαιώματα του παιδιού», όπως ισχύει.
3. τον Ν. 3235/2004 (ΦΕΚ Α' 53/18-2-2004) «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας», παρ. 3(γ) άρθρο 1 «Σκοπός, έννοια και περιεχόμενο της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας»,
4. τον Ν. 3329/2005 «Εθνικό Σύστημα Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης και λοιπές διατάξεις»
5. τον Ν. 4238/2014 (ΦΕΚ Α' 38/14-2-2014) «Πρωτοβάθμιο Εθνικό Δίκτυο Υγείας (Π.Ε.Δ.Υ.), αλλαγή σκοπού Ε.Ο.Π.Υ.Υ. και λοιπές διατάξεις», άρθρο: 29,

6. τον Ν. 4486/2017 (ΦΕΚ Α΄ 115/7-8-2017) «Μεταρρύθμιση της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, επείγουσες ρυθμίσεις αρμοδιότητας Υπουργείου Υγείας και άλλες διατάξεις, άρθρα: 1 παρ. 2, 12 παρ. 1, 13 παρ. 1 & 2,
7. τον Ν. 4624/2019 (ΦΕΚ Α΄ 137/29-08-2019) «Αρχή Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα, μέτρα εφαρμογής του Κανονισμού (ΕΕ) 2016/679 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 27ης Απριλίου 2016 για την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα και ενσωμάτωση στην εθνική νομοθεσία της Οδηγίας (ΕΕ) 2016/680 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 27ης Απριλίου 2016 και άλλες διατάξεις»,
8. τον Ν. 4675/2020 (ΦΕΚ Α΄ 54/11-3-2020) «Πρόληψη, προστασία και προαγωγή της υγείας – ανάπτυξη των υπηρεσιών δημόσιας υγείας και άλλες διατάξεις, άρθρα: 4 (παρ.3, εδ. Βii), & 10,
9. τον Ν. 4999/2022 (ΦΕΚ Α΄ 225/7-12-2022) «Δευτεροβάθμια περίθαλψη, ιατρική εκπαίδευση, μισθολογικές ρυθμίσεις για τους ιατρούς και οδοντιάτρους του Εθνικού Συστήματος Υγείας και λοιπές διατάξεις αρμοδιότητας του Υπουργείου Υγείας», άρθρα 38, 39,
10. το αριθ. Π.Δ.867/7.11.1979 «Περί του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού» (ΦΕΚ 249 τ Α΄), σύμφωνα με το οποίο ορίζονται ο σκοπός, η εποπτεία, η διάρθρωση του Ι.Υ.Π. κ.λ.π.,
11. το Π.Δ. 63/2005 «Κωδικοποίηση της νομοθεσίας για την Κυβέρνηση και τα Κυβερνητικά όργανα» (ΦΕΚ Α΄ 98), άρθρο 90, σε συνδυασμό με την παρ. 22 του άρθρου 119 του ν. 4622/2019 (ΦΕΚ Α΄ 133),
12. τα α) Π.Δ. 142/2017 «Οργανισμός του Υπουργείου Οικονομικών» (Α΄181) και β) Π.Δ. 121/2017 «Οργανισμός του Υπουργείου Υγείας» (ΦΕΚ Α΄ 148) όπως ισχύει, α) άρθρο 15 «Διεύθυνση Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας» παρ. 3γ, εδάφια 1 i, iv, v, vi, vii, 4 όπως τροποποιήθηκε και συμπληρώθηκε με τον Ν. 460/2019 (ΦΕΚ Α΄ 43), άρθρο 81, παρ. 18 & 19, β) άρθρο 22 «Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας και Υγιεινής Περιβάλλοντος» παρ. β, εδ. 11,
13. του Π.Δ. 81/2019 «Σύσταση, συγχώνευση, μετονομασία και κατάργηση Υπουργείων και καθορισμός των αρμοδιοτήτων τους – Μεταφορά υπηρεσιών και αρμοδιοτήτων μεταξύ Υπουργείων» (ΦΕΚ Α΄ 119),
14. του Π.Δ. 63/2020 «Σύσταση και κατάργηση Γενικών και Ειδικών Γραμματειών, μεταφορά αρμοδιοτήτων μεταξύ Γενικών Γραμματειών» (ΦΕΚ Α΄ 156),
15. Την υπό στοιχεία Υ 70/30-10-2020 απόφαση του Πρωθυπουργού «Ανάθεση Αρμοδιοτήτων στον Αναπληρωτή Υπουργό Οικονομικών Θεόδωρο Σκυλακάκη» (Β΄4805)
16. Τα α) Π.Δ. 62/2020 «Διορισμός Αναπληρωτών Υπουργών και Υφυπουργών» (Α΄155) και β) Π.Δ. 68/2021 «Διορισμός Υπουργών, Αναπληρώτριας Υπουργού και Υφυπουργών» (ΦΕΚ Α΄ 155),
17. την αριθ. πρωτ. Γ1γ/Γ.Φ.1.3, 2.4/Γ.Π. 298/02-02-2022 ΚΥΑ με θέμα «Έγκριση σύμβασης δωρεάς μεταξύ του ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ (ΙΥΠ) και του ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ ΣΤΑΥΡΟΣ ΝΙΑΡΧΟΣ (ΙΣΝ) με αντικείμενο την παροχή μηχανολογικού εξοπλισμού, συστήματος συζευγμένης φασματομετρίας μάζας και περιφερειακού εξοπλισμού»,
18. την αριθ. Β1α/οικ.72936/19-12-22 Απόφαση του Υπουργού Υγείας με θέμα «Κατανομή πιστώσεων του Τακτικού Προϋπολογισμού οικονομικού έτους 2023 του Υπουργείου Υγείας σε επιμέρους Ομάδες Λογαριασμών»,

19. την αριθ. Α1α/οικ.73461/20-12-2022 Απόφαση του Υπουργού Υγείας με θέμα «Διορισμός του Κοματά Θεόδωρου ως Υπηρεσιακού Γραμματέα του Υπουργείου Υγείας» (ΦΕΚ 1197/23-12-2022, τεύχος Υ.Ο.Δ.Δ.),
20. την αριθ. Β2α/74821 /29-12-22 Απόφαση της Αναπληρώτριας Υπουργού Υγείας με θέμα «Έγκριση Προϋπολογισμού έτους 2023 του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού»,
21. την αριθ. πρωτ. Υ3Γ/Γ.Φ.11,2,4/Γ.Π.οικ./107830/8-11-2012 (ΑΔΑ: Β4ΣΟΘ-0Ρ2) Εγκύκλιο του Υπουργείου Υγείας με θέμα: «Εγκύκλιος προτυποποίησης διαδικασιών ανάπτυξης και υλοποίησης του Εθνικού Προγράμματος Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών (Ε.Π.Π.Ε.Ν.)»,
22. το αριθ. πρωτ. Γ3δ/Δ.Φ.2.4,11/Γ.Π.οικ.65683/29-08-2017 έγγραφο της Διεύθυνσης Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας και Πρόληψης προς το ΙΥΠ με θέμα: «Εθνικό Πρόγραμμα Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών»,
23. το αριθ. πρωτ. Γ1γ/Γ.Φ.2.4,11/Γ.Π.82275/14-06-2018 έγγραφο της Διεύθυνσης Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας προς το ΙΥΠ με θέμα: «Σχετικά με Πρωτόκολλα του Εθνικού Προγράμματος Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών»,
24. τα αριθ. πρωτ. α) 767/15-10-2018 & β) 928/15-11-2018 έγγραφα του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού σύμφωνα με τα οποία κατατέθηκαν τα σχετικά πρωτόκολλα νοσογόνων καταστάσεων,
25. το αριθ. πρωτ. Γ1γ/Γ.Φ.1.2α,2.4,4ΕΝ,11/Γ.Π.88409/14-12-2018 έγγραφο της Διεύθυνσης Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας προς τη Γενική Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας και Ποιότητας Ζωής με θέμα: «Διαβίβαση Πρωτοκόλλου πιλοτικής εφαρμογής για την κυστική ίνωση του ΙΥΠ στο πλαίσιο Εθνικού Προγράμματος Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών (Ε.Π.Π.Ε.Ν.)»,
26. το αριθ. πρωτ. Δ1β/ΔΥ/29-01-2019 έγγραφο της Διεύθυνσης Δημόσιας Υγείας και Υγιεινής Περιβάλλοντος προς το Εθνικό Συμβούλιο Δημόσιας Υγείας με θέμα: «Διαβίβαση πρωτοκόλλων του Εθνικού Προγράμματος Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών και του πρωτοκόλλου πιλοτικής εφαρμογής για την κυστική ίνωση»,
27. το από 20-01-2020 έγγραφο του Εθνικού Συμβουλίου Δημόσιας Υγείας προς τη Δ/ση Δημόσιας Υγείας και Υγιεινής Περιβάλλοντος σχετικά με την κοινοποίηση Πρακτικών της 4ης Συνεδρίασης του Εθνικού Συμβουλίου Δημόσιας Υγείας (Ε.ΣΥ.Δ.Υ.) αναφορικά με την έγκριση εφαρμογής ανιχνευτικού προγράμματος για την κυστική ίνωση από το ΙΥΠ,
28. το αριθ. πρωτ. Γ1γ/Γ.Φ.2.4,11/Γ.Π.οικ.13684/04-03-2022 έγγραφο της Διεύθυνσης Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας με θέμα «Κατάθεση επικαιροποιημένων Πρωτοκόλλων διενεργούμενων ανιχνευτικών ελέγχων νοσογόνων καταστάσεων, καθώς και νέων που σχεδιάζονται στο πλαίσιο του Εθνικού Προγράμματος Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών προς έγκριση από το Υπουργείο Υγείας»
29. το αριθ. πρωτ. 281/12-04-2022 έγγραφο του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού (ΙΥΠ) με θέμα «Επικαιροποιημένα Πρωτόκολλα διενεργούμενων ανιχνευτικών ελέγχων νοσογόνων καταστάσεων, καθώς και νέων που σχεδιάζονται στο πλαίσιο του Εθνικού Προγράμματος Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών προς έγκριση από το Υπουργείο Υγείας»,
30. το αριθ. πρωτ. 342/09-05-2022 έγγραφο του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού (ΙΥΠ) με θέμα: «Αίτηση έκτακτης επιχορήγησης στα πλαίσια επέκτασης του Ε.Π.Π.Ε.Ν.», με το οποίο διαβιβάστηκε απόσπασμα πρακτικού της αριθ. Δ.Ε. 24/13-04-2022 συνεδρίασης της Διοικούσας Επιτροπής του ΙΥΠ, σχετικά με την έγκριση των επικαιροποιημένων Πρωτοκόλλων και αυτών που προτείνονται για τη διεύρυνση του Ε.Π.Π.Ε.Ν. με πιλοτική εφαρμογή, καθώς και το αίτημα προς το ΥΥ για έκτακτη επιχορήγηση,

31. το αριθ. Γ1γ/Γ.Φ.2.4,11/Γ.Π.26265/13-5-22 έγγραφο της Δ/σης Διεύθυνσης Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας προς την Επιτροπή Εμπειρογνομόνων Δημ. Υγείας με θέμα: «Κατάθεση επικαιροποιημένων Πρωτοκόλλων διενεργούμενων ανιχνευτικών ελέγχων νοσογόνων καταστάσεων, καθώς και νέων που σχεδιάζονται να ενταχθούν στο πλαίσιο του Εθνικού Προγράμματος Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών, προς έγκριση από την Επιτροπή Εμπειρογνομόνων Δημόσιας Υγείας του Υπουργείου Υγείας», το οποίο διαβιβάστηκε προς την ΕΕΔΥ με το υπ'αρ. Δ1β/ΓΠ.οικ. 50062/1-9-2022 έγγραφο της Δ/σης Δημόσιας Υγείας και Υγιεινής Περιβάλλοντος
32. το από 21/11/2022 Υπηρεσιακό Σημείωμα της Δ/σης Δημόσιας Υγείας και Υγιεινής Περιβάλλοντος με το οποία διαβιβάστηκαν α) το αριθ. 5 πρακτικό, με ημερομηνία 16-09-2022, θέμα 1ο, εγκρίθηκαν τα πρωτόκολλα των τεσσάρων νοσογόνων καταστάσεων που ήδη ανιχνεύονται και που αποτελούν τη βάση ανάπτυξης του ΕΠΠΕΝ, καθώς και η πιλοτική εφαρμογή του πρωτοκόλλου για τις 29 νοσογόνους καταστάσεις που προτείνονται να διερευνηθούν β) το αριθ. 6 πρακτικό, με ημερομηνία 6-10-2022, θέμα 1ο, εγκρίθηκε η πιλοτική εφαρμογή του πρωτοκόλλου για την Ινώδη Κυστική Νόσο που προτείνεται να διερευνηθεί,
33. το από 9-1-2023 ηλεκτρονικό μήνυμα της Δ/σης Π.Φ.Υ. προς το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού (ΙΥΠ), αναφορικά με την παροχή διευκρινήσεων για την πιλοτική εφαρμογή του ΕΠΠΕΝ και το από 16-1-2023 απαντητικό μήνυμα,
34. το αριθ. πρωτ. Γ1γ/1.3,2.4,11/ΔΥ/16-1-2023 Υπηρεσιακό Σημείωμα της Δ/σης ΠΦΥ προς τη Δνση Προϋπολογισμού και Δημοσιονομικών Αναφορών,
35. το αριθ. πρωτ. Β1α/οικ. 4342 / 24-01-2023 με θέμα : «Αυξομείωση πιστώσεων και αύξηση ποσοστού διάθεσης» έγγραφο του Υπουργείου Υγείας προς το Υπουργείο Οικονομικών,
36. το αριθ. πρωτ. Β1α/οικ.12329/28-02-2023 έγγραφο της Δ/σης Προϋπολογισμού και Δημοσιονομικών Αναφορών με θέμα «Εισήγηση του άρθρου 24, παρ.5, περ. (ε) του ν.4270/2014 (ΦΕΚ 143/τ.Α'/28-6-14) όπως αντικαταστάθηκε με τη διάταξη της παρ.1 του αρθ.34 του ν.4484/2017 (Α'110) για την υπογραφή σχεδίου Κοινής Υπουργικής Απόφασης» αναφορικά με την πρόκληση επιπλέον δαπάνης η οποία ανέρχεται ετησίως στο ποσό των 260.000,00€. Για το έτος 2023 η δαπάνη θα καλυφθεί με έκτακτη επιχορήγηση του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού από τον τακτικό προϋπολογισμό του Υπουργείου Υγείας και συγκεκριμένα σε βάρος του Αναλυτικού Λογαριασμού Εξόδων (Α.Λ.Ε.) 2310802896 του Ειδικού Φορέα 1015-204-0000000, ενώ για τα υπόλοιπα έτη και όσο θα διαρκεί το πρόγραμμα, θα υπάρξει πρόβλεψη ένταξης στον προϋπολογισμό του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού. Η ως άνω δαπάνη είναι εντός των προβλέψεων του εκτελούμενου προϋπολογισμού και των ορίων του Μ.Π.Δ.Σ..

#### ΑΠΟΦΑΣΙΖΟΥΜΕ

- A.** Την έγκριση ανάπτυξης πιλοτικής εφαρμογής για διενέργεια ανιχνευτικών ελέγχων είκοσι εννιά (29) νέων Νοσογόνων Καταστάσεων και της Ινώδους Κυστικής Νόσου, στο πλαίσιο διεύρυνσης του Εθνικού Προγράμματος Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών (ΕΠΠΕΝ).
- B.** Την ανάληψη από το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού της πιλοτικής εφαρμογής για την διενέργεια ανιχνευτικών ελέγχων είκοσι εννιά (29) νέων Νοσογόνων Καταστάσεων και της Ινώδους Κυστικής Νόσου, στο πλαίσιο διερεύνησης της διεύρυνσης του Εθνικού Προγράμματος

Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών (ΕΠΠΕΝ). Η χρονική περίοδος πιλοτικής ανάπτυξης ορίζεται το διάστημα από την ημερομηνία έκδοσης της παρούσας Απόφασης έως και το έτος 2025.

Το Εθνικό Πρόγραμμα Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών (ΕΠΠΕΝ) ξεκίνησε στην Ελλάδα πιλοτικά το 1974 με ανιχνευτικούς ελέγχους για τη νόσο Φαινυλκετονουρία (PKU), ενώ συμπληρώθηκε σταδιακά με τη μέτρηση της δραστηριότητας του ενζύμου Αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD), τον έλεγχο του Συγγενούς Υποθυρεοειδισμού (CH) και τη νόσο της Γαλακτοζαιμίας (TGAL). Οι εν λόγω νοσογόνες καταστάσεις αποτελούν το βασικό πεδίο ανάπτυξης του ΕΠΠΕΝ και η ανίχνευση των οποίων διενεργείται σύμφωνα με τα επικαιροποιημένα – τροποποιημένα πρωτόκολλα, όπως αυτά αρμοδίως έχουν εγκριθεί δυνάμει του πρακτικού αρ. 5 /16-09-2022, θέμα 1ο της Επιτροπής Εμπειρογνομόνων Δημόσιας Υγείας.

Στο Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού (Ι.Υ.Π.) από τη δεκαετία του 1970 είχε ανατεθεί από το Υπουργείο Υγείας η ανάπτυξη του ΕΠΠΕΝ και εν γένει η ευθύνη της τακτικής αξιολόγησης, καθώς και της γνωμοδότησης και της εισήγησης για οποιοδήποτε θέμα αφορά τόσο για τα διενεργούμενα πρωτόκολλα νεογνικού ελέγχου, όσο και για την όποια επέκταση αυτών ως προς τα υπό εξέταση νοσήματα.

Το Ε.Π.Π.Ε.Ν., το οποίο διενεργείται για περίπου πενήντα έτη από το Ι.Υ.Π. και καλύπτει όλα τα νεογέννητα της Ελλάδας, δεν περιορίζεται μόνο στη εργαστηριακή μέτρηση μιας χημικής ουσίας, αλλά είναι μια ολοκληρωμένη υπηρεσία που περιλαμβάνει την επιβεβαίωση της ανίχνευσης, τη διάγνωση, τη θεραπευτική αντιμετώπιση και αξιολόγηση της πορείας του πάσχοντος παιδιού, σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (Π.Ο.Υ.) και την έκθεση της Επιτροπής Εμπειρογνομόνων «Newborn screening in Europe Expert Opinion document, Contract number 2009 62 06 of the Executive Agency for Health and Consumers» της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Επίσης περιλαμβάνει τη γενετική συμβουλή και την πρόληψη.

Το Ε.Π.Π.Ε.Ν. έχει καθολικό χαρακτήρα εφαρμογής από όλες τις μαιευτικές – νεογνολογικές μονάδες, κλινικές της χώρας, του Δημόσιου και Ιδιωτικού τομέα και διενεργείται δωρεάν κατά ενιαίο τρόπο σε όλα τα νεογέννητα στην Ελληνική Επικράτεια.

Γ. Με την ολοκλήρωση της πιλοτικής εφαρμογής διενέργειας ανιχνευτικών ελέγχων τριάντα (30) νέων Νοσογόνων Καταστάσεων (με τη λήξη τους έτους 2025), το Ι.Υ.Π. συντάσσει έκθεση αξιολόγησης με τα αποτελέσματα της πιλοτικής εφαρμογής και τις όποιες επισημάνσεις, παρατηρήσεις και πιθανόν τροποποιήσεις των διενεργούμενων πρωτοκόλλων, την οποία καταθέτει στις αρμόδιες υπηρεσίες του Υπουργείου Υγείας, ώστε να γνωμοδοτήσει σχετικά η ΕΕΔΥ και να προκύψει η διεύρυνση του ΕΠΠΕΝ με τη συμπερίληψη αυτών στην Υπουργική Απόφαση που εκδίδεται κατόπιν της προβλεπόμενης, από τις ισχύουσες διατάξεις, διαδικασίας (σχετ. 5 και 8).

Α. Σύμφωνα με τα σχετικά (32α & β) πρακτικά της Επιτροπής Εμπειρογνομόνων Δημόσιας Υγείας (ΕΕΔΥ), εγκρίνονται τα ακόλουθα:

1. Η πιλοτική εφαρμογή ανιχνευτικών ελέγχων είκοσι εννιά (29) νέων Νοσογόνων Καταστάσεων τα όποια συμπεριλαμβάνουν 14 νοσήματα για τις διαταραχές του μεταβολισμού αμινοξέων, 6 νοσήματα για τις οργανικές Οξυουρίες και 9 νοσήματα για τις διαταραχές β-οξειδωσης λιπαρών οξέων, το πρωτόκολλο των οποίων παρατίθεται στο Παράρτημα (1), που αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της παρούσας Απόφασης και αναλυτικότερα είναι:

- 1 Αργινοηλεκτρική οξυουρία (Ανεπάρκεια της Λύασης του Αργινίνο-ηλεκτρικού Οξέος)
- 2 Κιτροουλιναιμία, Τύπου Ι (Ανεπάρκεια της Συνθάσης του Αργινίνο-ηλεκτρικού Οξέος)
- 3 Νόσος ως από οσμής ούρων σφενδάμου (Ανεπάρκεια του Συμπλόκου της Αφυδρογονάσης των α-Κετοξέων Διακλαδισμένης Αλύσου)
- 4 Ομοκυστινουρία (Ανεπάρκεια της β-Συνθάσης της Κυσταθειόνης)
- 5 Τυροσιναιμία, Τύπου Ι (Ανεπάρκεια της Υδρολάσης του Φουμάρυλο-ακετοξικού Οξέος)
- 6 Αργινιναιμία (Ανεπάρκεια της Αργινάσης)
- 7 Κιτροουλιναιμία, Τύπου ΙΙ /Ανεπάρκεια Κιτρίνης
- 8 Υπερμεθειονιναιμία
- 9 Καλοήθης Υπερφαινυλαλανιναιμία
- 10 Ανωμαλία στην Ανακύκλωση του Συμπαράγοντα της Βιοπερίνης ΒΗ4
- 11 Ανωμαλία στη Βιοσύνθεση του Συμπαράγοντα της Βιοπερίνης ΒΗ4
- 12 Τυροσιναιμία, Τύπου ΙΙ (Ανεπάρκεια της Τρανσαμινάσης της Τυροσίνης)
- 13 Τυροσιναιμία, Τύπου ΙΙΙ
- 14 Μεθυλμαλονική οξυουρία (Ανεπάρκεια της μέθυλο-μαλόνυλο-CoA μούτάσης)
- 15 Προπιονική οξυουρία (Ανεπάρκεια της καρβοξυλάσης του προπιόνυλο-CoA)
- 16 Μεθυλμαλονική οξυουρία - Διαταραχές του μεταβολισμού της κοβαλαμίνης
- 17 Ισοβαλερική Οξυουρία (Ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης του ισοβουτύρυλο-CoA)
- 18 Γλουταρική Οξυουρία (Ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης του γλουτάρυλο-CoA)
- 19 Πολλαπλή Ανεπάρκεια Καρβοξυλασών
- 20 Πρωτεύουσα Ανεπάρκεια Καρνιτίνης (Διαταραχή πρόσληψης καρνιτίνης)
- 21 Ανεπάρκεια της Καρνιτίνο-Παλμιτόύλο-Τρανσφεράσης Ι
- 22 Ανεπάρκεια της Καρνιτίνο-Παλμιτόύλο-Τρανσφεράσης ΙΙ
- 23 Ανεπάρκεια Πολλαπλών Αφυδρογονασών Άκυλο-CoA

- 24 Ανεπάρκεια Αφυδρογονάσης του Άκυλο-CoA Μεσαίας Αλύσου
- 25 Ανεπάρκεια Αφυδρογονάσης του Άκυλο-CoA Πολύ Μακράς Αλύσου
- 26 Ανεπάρκεια της Τρανσλοκάσης της Καρνιτίνης/Άκυλοκαρνιτίνης
- 27 Ανεπάρκεια της Αφυδρογονάσης του 3-Υδρόξυ-Άκυλο-CoA Μακράς Αλύσου
- 28 Ανεπάρκεια της Τριδραστικής Πρωτεΐνης

29 **Κλασική Φαινυλκετονουρία (Ανεπάρκεια της Υδροξυλάσης της Φαινυλαλανίνης). Η εν λόγω νοσογόνος κατάσταση ανιχνεύεται ήδη στο ΕΠΠΕΝ, η διερεύνησή της όμως θα ακολουθεί την νέα μεθοδολογία της Συζευγμένης Φασματομετρίας Μάζας.**

Σύμφωνα με τη σχετική (17) ΚΥΑ, το Ι.Υ.Π. σε συνέχεια δωρεάς, αξιοποιεί τον απαιτούμενο μηχανολογικό και τεχνολογικό εξοπλισμό προκειμένου να διενεργήσει τους ανιχνευτικούς ελέγχους για τις προαναφερόμενες είκοσι εννιά (29) Νοσογόνες Καταστάσεις με τη μεθοδολογία της Συζευγμένης Φασματομετρίας Μάζας.

**Εκτιμάται ότι με τη διενέργεια των προαναφερόμενων ανιχνευτικών ελέγχων νοσογόνων καταστάσεων, θα εντοπίζονται περίπου είκοσι δύο (22) νεογνά κατ' έτος.**

2. Η πιλοτική εφαρμογή ανιχνευτικών ελέγχων για την Ινώδη Κυστική Νόσο, το πρωτόκολλο της οποίας παρατίθεται στο Παράρτημα (2), που αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της παρούσας Απόφασης.

Η πιλοτική διενέργεια ανιχνευτικών ελέγχων για την Ινώδη Κυστική Νόσο θα γίνεται με την αρχική μέτρηση του IRT στις αποξηραμένες σταγόνες αίματος, και θα ακολουθείται η μέθοδος που βασίζεται στην τεχνική του χρονικά διαχωριζόμενου ανοσοφθορισμού (*time-resolved immunofluorescence*) με επακόλουθη μέτρηση της PAP, εάν χρειαστεί, ακολουθώντας την ίδια τεχνική.

**Εκτιμάται ότι με τη διενέργεια ανιχνευτικών ελέγχων για την Ινώδη Κυστική Νόσο, θα εντοπίζονται περίπου είκοσι (20) νεογνά κατ' έτος.**

Ε. Οι διαδικασίες υλοποίησης της πιλοτικής εφαρμογής της διενέργειας ανιχνευτικών ελέγχων για τις νέες νοσογόνους καταστάσεις περιγράφονται στα σχετικά εγκεκριμένα πρωτόκολλα (Παράρτημα 1 & Παράρτημα 2) και ακολουθούν τα αναφερόμενα στην αριθ. πρωτ. Υ3Γ/Γ.Φ.11,2.4/Γ.Π.οικ./107830/8-11-2012 (ΑΔΑ: Β4ΣΟΘ-0Ρ2) Εγκύκλιο του Υπουργείου Υγείας με θέμα: «Εγκύκλιος προτυποποίησης διαδικασιών ανάπτυξης και υλοποίησης του Εθνικού Προγράμματος Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών (Ε.Π.Π.ΕΝ.)», όπως αυτή τροποποιείται και συμπληρώνεται κάθε φορά σύμφωνα με τα σχετικά (32 α και β) πρακτικά της ΕΕΔΥ και την συνεργασία του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού.

**ΣΤ.** Σύμφωνα με το το αριθ. πρωτ. 342/09-05-2022 έγγραφο του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού (ΙΥΠ) με θέμα: «Αίτηση έκτακτης επιχορήγησης στα πλαίσια επέκτασης του Ε.Π.Π.Ε.Ν.», με το οποίο διαβιβάστηκε απόσπασμα πρακτικού της αριθ. Δ.Ε. 24/13-04-2022 συνεδρίασης της Διοικούσας Επιτροπής του ΙΥΠ, σχετικά με την έγκριση των επικαιροποιημένων Πρωτοκόλλων και αυτών που προτείνονται για τη διεύρυνση του Ε.Π.Π.Ε.Ν. με πιλοτική εφαρμογή, καθώς και το αίτημα προς το ΥΥ για έκτακτη επιχορήγηση (σχετ. 30), προκύπτει ότι η δαπάνη για το έτος 2023 ανέρχεται στο ποσό των 260.000 ευρώ και θα καλυφθεί με έκτακτη επιχορήγηση του Ι.Υ.Π. από τον τακτικό προϋπολογισμό του Υπουργείου Υγείας έτους 2023.

Επίσης απαιτείται σχετική πρόβλεψη ένταξης στον προϋπολογισμό του Ι.Υ.Π. για τα έτη 2024 και 2025 με το ποσό των 260.000 ευρώ κατ' έτος (όπου θα διαρκεί η πιλοτική εφαρμογή των νέων ανιχνευτικών ελέγχων), καθώς και για κάθε επόμενο έτος, στο πλαίσιο της διεύρυνσης του ΕΠΠΕΝ με τις εν λόγω νοσογόνους καταστάσεις.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως

Συνημμένα : Παράρτημα 1 & 2 (που αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της ΥΑ)

Ο ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΣΚΥΛΑΚΑΚΗΣ

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΛΕΥΡΗΣ

**Κοινοποίηση : Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού**

Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Παπαδιαμαντοπούλου και

Θηβών 1, 115 27 Αθήνα



**Εσωτερική διανομή:**

1. Γραφείο Υπουργού
2. Γραφείο Αναπλ Υπουργού Υγείας
3. Γραφείο Γεν. Γραμματέα Δημόσιας Υγείας
4. Γραφείο Γεν. Γραμματέα Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας
5. Γραφείο Προϊστ. Γενικής Δ/σης Δημόσιας Υγείας & Ποιότητας Ζωής
6. Δ/ση Δημόσιας Υγείας & Υγιεινής Περιβάλλοντος
7. Δ/ση Π.Φ.Υ , Τμήμα Γ'(3)

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

# Εθνικό Πρόγραμμα Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών Σχεδιασμός Νέων Πρωτοκόλλων (29 Νοσογόνες Καταστάσεις)

Ο Προληπτικός Έλεγχος Νεογνών (Π.Ε.Ν.) στοχεύει στην έγκαιρη διάγνωση σπάνιων αλλά σοβαρών νοσημάτων που επιδέχονται θεραπείας και μπορούν να καταστούν ελεγχόμενα. Τα τελευταία 50 χρόνια ο Προληπτικός Έλεγχος Νεογνών έχει εξελιχθεί σε μια από τις πιο πετυχημένες πρωτοβουλίες της Δημόσιας Υγείας και θεωρείται ως το 'χρυσό πρότυπο' όσον αφορά τα συστήματα μαζικού ελέγχου του πληθυσμού.

Οι πρώτες προσπάθειες εφαρμογής του Π.Ε.Ν. άρχισαν τη δεκαετία του '50 με το νόσημα της Φαινυλκετονουρίας μετά την ανακάλυψη από τον Δρ *Horst Bickel* ότι η διαιτητική παρέμβαση δύναται να οδηγήσει σε βελτίωση της πρόγνωσης [1]. Παρ'όλα αυτά, η μέθοδος που επέτρεψε βασικά την εφαρμογή του Π.Ε.Ν. αναπτύχθηκε το 1959 από το Δρ. Robert Guthrie και ήταν βασισμένη στη μέτρηση φαινυλαλανίνης χρησιμοποιώντας αποξηραμένες σταγόνες αίματος ενσταλαγμένες σε ειδικό διηθητικό χαρτί (κάρτα Guthrie) [2]. Βάσει των παραπάνω, στην πολιτεία της Μασαχουσέτης, Η.Π.Α. εφαρμόστηκε για πρώτη φορά ο Π.Ε.Ν. και με το τέλος της δεκαετίας του '60 η επιτυχία του Π.Ε.Ν. ήταν τόσο μεγάλη που εγκαινιάστηκε στην πλειοψηφία των Η.Π.Α..

Η επιτυχία του Π.Ε.Ν. από αυτές τις πρώτες δοκιμές υπήρξε τόσο μεγάλη που οδήγησε στην προσθήκη νέων ενδογενών μεταβολικών νοσημάτων και νοσημάτων του ενδοκρινικού συστήματος. Τη δεκαετία του '70 προστέθηκε στα υπό εξέταση νοσήματα ο Συγγενής Υποθυρεοειδισμός [3] και τα επόμενα 50 χρόνια πολλαπλά νοσήματα προστέθηκαν στη λίστα των υπό εξέταση νοσημάτων για τον Π.Ε.Ν. [4, 5].

Τα νοσήματα που περιλαμβάνονται στο νεογνικό έλεγχο πρέπει να πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια, όπως καθιερώθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 1968. Το 2008 και το 2011 στα αρχικά κριτήρια προστέθηκαν και άλλα που αφορούσαν την αποτελεσματικότητα, την εξασφάλιση της ποιότητας και την αξιολόγηση των προγραμμάτων ανίχνευσης [6-10].

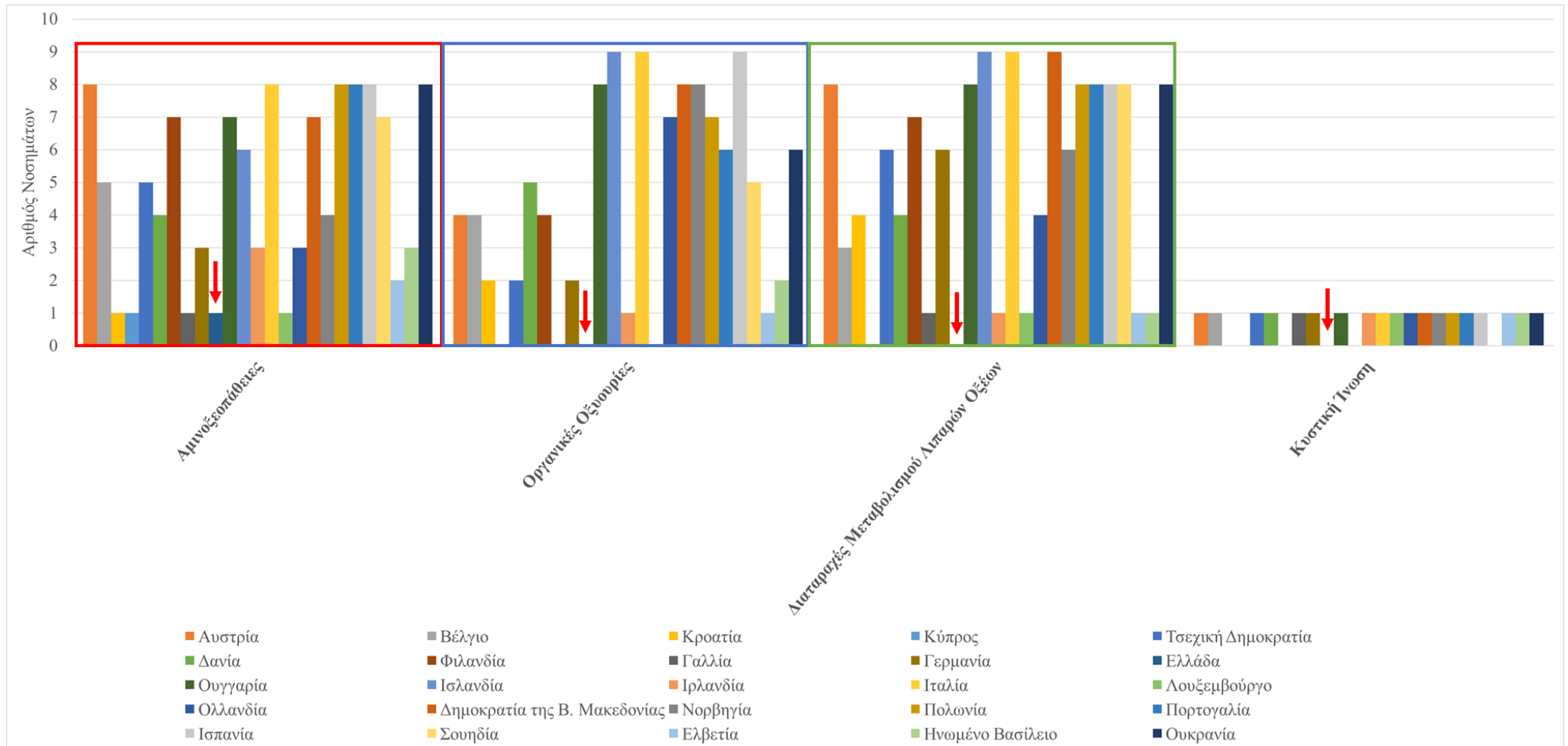
### **Κριτήρια Wilson and Jugner (WHO 1968)**

- Η ασθένεια που ανιχνεύεται πρέπει να προκαλεί σημαντικό πρόβλημα υγείας.
- Πρέπει να υπάρχει αποδεκτή θεραπεία στους ασθενείς με αναγνωρίσιμη νόσο.
- Τα μέσα για τη διάγνωση και τη θεραπεία πρέπει να είναι διαθέσιμα στον πληθυσμό.
- Πρέπει να υπάρχει αναγνωρίσιμη συμπτωματολογία είτε στην αρχή της εξέλιξης της νόσου είτε αργότερα.

- Πρέπει να υπάρχει κατάλληλη δοκιμασία ανίχνευσης.
- Η δοκιμασία ανίχνευσης πρέπει να είναι αποδεκτή από τον πληθυσμό.
- Πρέπει η φυσική πορεία της νόσου μέχρι την πλήρη εκδήλωσή της να είναι αρκετά κατανοητή.
- Πρέπει να υπάρχει κοινή αποδοχή σχετικά με το ποιος θεωρείται ασθενής.
- Το κόστος της αναγνώρισης των παθολογικών περιπτώσεων (συμπεριλαμβανομένης της διάγνωσης και της θεραπείας) πρέπει να είναι οικονομικά ισορροπημένο σε σχέση με τα συνολικά έξοδα της ιατρικής θεραπείας.
- Πρέπει να διασφαλίζεται η συνέχεια στην αναγνώριση νέων περιπτώσεων της νόσου.

Παρόλο που τα παραπάνω κριτήρια δεν σχεδιάστηκαν ειδικά για τον Π.Ε.Ν. χρησιμοποιούνται ακόμα, με μερικές τροποποιήσεις, προκειμένου να δικαιολογηθεί η προσθήκη ή μη συγκεκριμένων νοσημάτων στη λίστα των υπό εξέταση νοσημάτων. Το 2018, το American College of Medical Genetics (ACMG) έχει εκδώσει νέες ειδικές οδηγίες-συστάσεις για την προσθήκη 29 βασικών νοσημάτων και 25 δευτερευόντων στη βασική λίστα των προς εξέταση νοσημάτων (<https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>). Στις Η.Π.Α. σε κάθε πολιτεία τουλάχιστον 26 από τα παραπάνω 54 νοσήματα εξετάζονται μέσω του Π.Ε.Ν.. Είναι ξεκάθαρο ότι οι Η.Π.Α. υπήρξαν η κατευθυντήριος δύναμη πίσω από την εξάπλωση του διευρυμένου αυτού νεογνικού ελέγχου και των νέων τεχνολογιών και σε άλλες χώρες της Ευρώπης και γενικότερου ολόκληρου του κόσμου. Θα πρέπει να τονιστεί ότι αυτή η τάση έχει υποστεί σημαντικές κριτικές βασισμένες στο επιχείρημα ότι ο Π.Ε.Ν. δεν αποτελεί απλά μια λίστα προς εξέταση νοσημάτων, αλλά συμπεριλαμβάνει την εκπαίδευση, παρακολούθηση, διάγνωση και διαχείριση [11]. Επιπλέον, το επιπλέον οικονομικό κόστος που απαιτείται προκειμένου να υποστηριχθεί πλήρως αυτή η στρατηγική είναι αρκετό για να αποτρέψει την επέκταση του Π.Ε.Ν. σε κάποιες περιπτώσεις.

Οι περισσότερες χώρες του κόσμου πλέον διαθέτουν συστήματα Π.Ε.Ν. δεδομένου ότι ακριβώς η έγκαιρη πρόληψη και διαχείριση (πχ μέσω διαιτητικής παρέμβασης) δύνανται να ελαχιστοποιήσουν τις ανεπιθύμητες επιδράσεις αυτών των νοσημάτων και κατά συνέπεια να βελτιώσουν την εξέλιξη και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρολ'αυτά, ο αριθμός των εξετασθέντων νοσημάτων διαφέρει από χώρα σε χώρα (**Γράφημα 1**) ανάλογα με τις οικονομοπολιτικές συνθήκες και τον επιπολασμό του κάθε νοσήματος [12-14], αλλά υπάρχουν προσπάθειες εναρμόνισης των Π.Ε.Ν. στην Ευρώπη [15, 16], διότι στις Η.Π.Α. σε ένα μεγάλο βαθμό αυτό έχει επιτευχθεί. Πρόσφατη βιβλιογραφία καταδεικνύει την επέκταση του διευρυμένου νεογνικού ελέγχου στην Ευρώπη [17]. Οι μέθοδοι ανίχνευσης αναβαθμίζονται και βελτιώνονται διαρκώς ώστε να επιτυγχάνεται ακρίβεια και ταχύτητα στην έκδοση των αποτελεσμάτων καθώς και στο πλήθος των μεταβολιτών που μπορούν να ελεγχθούν από ελάχιστο τμήμα της κάρτας Guthrie [17].



**Γράφημα 1:** Κατανομή εξετασθέντων διαταραχών σε επιλεγμένες χώρες της Ευρωπαϊκής περιοχής σύμφωνα με πρόσφατη βιβλιογραφία [17]. Η Ελλάδα διακρίνεται με το κόκκινο βέλος.

## Προληπτικός Έλεγχος Νεογνών στην Ελλάδα

Το Εθνικό Πρόγραμμα Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών (Ε.Π.Π.Ε.Ν.) πραγματοποιείται αποκλειστικά από το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού (ΙΥΠ), όπου και ελέγχεται το σύνολο των νεογνών της χώρας. Το Ε.Π.Π.Ε.Ν. καλύπτει όλα τα νεογέννητα της Ελλάδας, δεν περιορίζεται μόνο στη μέτρηση μιας χημικής ουσίας, αλλά είναι μια ολοκληρωμένη υπηρεσία που περιλαμβάνει την επιβεβαίωση της ανίχνευσης, τη διάγνωση, τη θεραπευτική αντιμετώπιση και αξιολόγηση της πορείας του πάσχοντος παιδιού, σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) και την έκθεση της Επιτροπής Εμπειρογνομόνων «*Newborn screening in Europe Expert Opinion document, Contract number 2009 62 06 of the Executive Agency for Health and Consumers*» της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Επίσης περιλαμβάνει τη γενετική συμβουλή και την πρόληψη.

Το πρόγραμμα άρχισε στη χώρα μας το 1974 πιλοτικά για τη νόσο Φαινυλκετονουρία (PKU), συμπληρώθηκε σταδιακά με τη μέτρηση της δραστηριότητας του ενζύμου Αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) [18], τον έλεγχο του Συγγενούς Υποθυρεοειδισμού (CH) [19] και τη νόσο της Γαλακτοζαιμίας (TGAL). Μέχρι σήμερα έχουν ελεγχθεί άνω των 4,300,000 νεογνών για τα εξεταζόμενα νοσήματα. Παρόλ' αυτά, προς το παρόν το Ε.Π.Π.Ε.Ν. δεν διενεργεί εξετάσεις του διευρυμένου νεογνικού ελέγχου, οι οποίες καλύπτονται κατά ένα ποσοστό 25-30% από τον ιδιωτικό τομέα.

## Προληπτικός Έλεγχος Νεογνών με Συζευγμένη Φασματομετρία Μάζας

Το τοπίο του Π.Ε.Ν. άλλαξε δραστικά τη δεκαετία του '90 με την εισαγωγή της τεχνολογίας της συζευγμένης φασματομετρίας μάζας [20]. Μέχρι πρόσφατα, το κόστος (οικονομικό και τεχνολογικό) της επέκτασης του προληπτικού ανιχνευτικού προγράμματος νεογνών για μεταβολικά νοσήματα ήταν απαγορευτικό λόγω της περιπλοκότητας των ξεχωριστών δοκιμών (assays) που θα έπρεπε να πραγματοποιούνται για κάθε νόσημα καθώς και του αυξημένου αριθμού επαναλήψεων που μεταφράζεται σε επιπλέον κόστος και ενόχληση για τους γονείς. Είναι επιτακτική η ανάγκη για μια τεχνολογία που να επιτρέπει τη μαζική ανίχνευση πολλαπλών νοσημάτων με αποτελεσματικότητα και ακρίβεια.

Η εφαρμογή της συζευγμένης φασματομετρίας μάζας άρχισε στις ΗΠΑ από το 1995 και σήμερα από τα 35 κύρια και 26 δευτερεύοντα νοσήματα, η συντριπτική πλειοψηφία των οποίων 43 ελέγχονται με φασματομετρία μάζας. Αυτή η τεχνολογία δίδει τη δυνατότητα διερεύνησης πολλών μεταβολικών νοσημάτων με μία σταγόνα αποξηραμένου αίματος, με μία εργαστηριακή ανάλυση [20-24] και επιτρέπει τη σύγχρονη ανίχνευση πολύ μεγαλύτερου εύρους μεταβολικών νοσημάτων από τις συμβατικές μεθόδους ανίχνευσης από το ίδιο δείγμα και δεν απαιτείται επιπρόσθετη προετοιμασία των δειγμάτων [2]. Επιπλέον, για κάποια μεταβολικά νοσήματα (πχ Έλλειψη της αφυδρογονάσης μεσαίας αλυσίδας ακύλο-CoA (MCAD)), η τεχνολογία συζευγμένης φασματομετρίας μάζας αποτελεί τη μοναδική μέθοδο ανίχνευσης της.

Η τεχνολογία Συζευγμένης Φασματομετρίας Μάζας προσφέρει :

- 1) Υψηλότερη ευαισθησία (sensitivity), αξιοπιστία (reliability) και ειδικότητα (specificity) στην ανίχνευση μεταβολικών νοσημάτων συγκριτικά με τις συμβατικές μεθόδους ανίχνευσης με αποτέλεσμα τη μείωση των ψευδώς θετικών δειγμάτων (false positives) καθώς και του αριθμού των επαναληπτικών δειγμάτων.
- 2) Υψηλή ευελιξία με ευρύτατο φάσμα ανίχνευσης μέχρι και 50 διαφορετικών μεταβολιτών (από τους οποίους γίνεται διαφορική διάγνωση πληθώρας μεταβολικών νοσημάτων) που σχετίζονται με ανωμαλίες στο μεταβολικό κύκλο των αμινοξέων, οργανικών οξέων και λιπαρών οξέων.
- 3) Υψηλή αποδοτικότητα με δυνατότητα επεξεργασίας πολλαπλών δειγμάτων ανά ημέρα.

### **Κριτήρια Επιλογής Νέων Νοσημάτων στον Προληπτικό Έλεγχο Νεογνών με Συζευγμένη Φασματομετρία Μάζας**

**A)** Το 2001, μια επιτροπή αποτελούμενη από το Health resources and Services Administration (HRSA) μαζί με το American College of Medical Genetics (ACMG) εξέτασε 84 υπονήφια νοσήματα και για πρώτη φορά το 2006 παρουσίασε μια αρχική προτεινόμενη λίστα για έναν ενιαίο Π.Ε.Ν. (*Recommended Uniform Screening Panel, R.U.S.P.*) στις Η.Π.Α. [25]. Η πιο πρόσφατη έκδοσή του περιλαμβάνει 35 βασικά νοσήματα και 26 δευτερεύοντα, σε σύνολο 61 νοσημάτων που προτείνονται προς υιοθέτηση για τον Π.Ε.Ν..

Τα πιο βασικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη δικαιολόγηση του διευρυμένου Π.Ε.Ν. είναι [26] :

- 1) Η νόσος να είναι ανιχνεύσιμη κατά τη νεογνική ηλικία και πριν την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων,
- 2) Να υπάρχει διαθέσιμη θεραπευτική παρέμβαση,
- 3) Να υπάρχει απλή, ακριβής και οικονομική δοκιμή ανίχνευσης της νόσου.

Ο οργανισμός National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) προτείνει τη χρήση συγκεκριμένου συστήματος βαθμολόγησης που αντανακλά την ποιότητα της επιστημονικής τεκμηρίωσης για την υποστήριξη της σύστασης [26] :

A: Ισχυρή σύσταση, B: Σύσταση, C: Αρνητική σύσταση, D: Δεν υπάρχει συναίνεση

Επίσης, ο NACB βαθμολογεί και την ποιότητα των διαθέσιμων επιστημονικών δεδομένων :

I: Ισχυρά δεδομένα όσον αφορά το αποτέλεσμα υγείας (health outcome) από αξιόπιστες και καλά τεκμηριωμένες μελέτες σε αντιπροσωπευτικούς πληθυσμούς,

II: Δύναται να διαπιστωθεί σχέση αιτίας-αιτιατού όσον αφορά το αποτέλεσμα υγείας από τα διαθέσιμα δεδομένα, αλλά η αξιοπιστία των δεδομένων περιορίζεται από το

πλήθος, την ποιότητα ή/και συνέπεια των επιμέρους μελετών, γενικευσιμότητα στην πρακτική ρουτίνας, ή έμμεση φύση των δεδομένων.

των αποδεικτικών στοιχείων.

III: Τα δεδομένα δεν επαρκούν προκειμένου να διαπιστωθεί οποιαδήποτε επίδραση στα αποτελέσματα υγείας.

**Στους πίνακες 1, 3 και 5 παρουσιάζεται σε στήλη η σύσταση του NACB και όλα τα επιλεγμένα νοσήματα συστήνονται για προσθήκη στον Π.Ε.Ν..**

**B)** Πρόσφατη βιβλιογραφία καταδεικνύει, βάσει ενός συγκεκριμένου αλγόριθμου που βασίζεται σε μια διαδικασία 3 βημάτων με βαθμολόγηση (0-13, 13: υψηλή ανάγκη προσθήκης στον Π.Ε.Ν., 0: χαμηλή ανάγκη προσθήκης στον Π.Ε.Ν.) (Διαταραχή, Νεογνικός Έλεγχος, Θεραπεία/Παρέμβαση) [27], την ανάγκη προσθήκης συγκεκριμένων νοσημάτων από την αρχική λίστα των 84 νοσημάτων [25].

**Τα επιλεγμένα νοσήματα συστήνονται για προσθήκη στον Π.Ε.Ν. έλαβαν βαθμολογία από 12.5-8, βάσει του της οποίας κρίνονται απαραίτητη η προσθήκη τους στον Π.Ε.Ν. και πιο αναλυτικά φαίνονται στους πίνακες 1, 3 και 5.**

**Γ)** Η περιπλοκότητα και οικονομική επιβάρυνση ύπαρξης ξεχωριστών δοκιμών (assays) για κάθε νόσημα έχει ελαχιστοποιηθεί λόγω της ύπαρξης της φασματομετρίας μάζας, η οποία είναι μια τεχνική multiplex και επιτρέπει τη μαζική ανίχνευση πολλαπλών νοσημάτων με αποτελεσματικότητα και ακρίβεια. Οπότε η έννοια της προσθήκης ή αφαίρεσης νοσημάτων αλλάζει σε μεγάλο βαθμό εφόσον η συγκεκριμένη τεχνική επιτρέπει με ελάχιστο κόστος την ανίχνευση νοσημάτων με σχετική χαμηλή συχνότητα αλλά και καθιστά αναπόφευκτη την ανίχνευση πολλών δευτερευόντων νοσημάτων.

Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι με κατάλληλη προσαρμογή των φυσιολογικών ορίων (ψευδώς θετικά) το κόστος ανίχνευσης νοσημάτων με χαμηλή συχνότητα είναι πρακτικά ανεξάρτητο της συχνότητας αυτών των νοσημάτων. Το ίδιο ισχύει και για τα δευτερεύοντα νοσήματα, τα οποία ανιχνεύονται μέσω των ίδιων μεταβολιτών με τα πρωτεύοντα, οπότε η προσθήκη τους στον Π.Ε.Ν. αποτελεί ένα επιπλέον πλεονέκτημα.

**Όλα τα επιλεγμένα νοσήματα ακολουθούν τα κριτήρια των Wilson and Jugner και επομένως συστήνονται για προσθήκη στον Π.Ε.Ν..**

**Δ)** Καταρχάς, η διεύρυνση του Ε.Π.Π.Ε.Ν. είναι ηθική υποχρέωση ενός Εθνικού Συστήματος Υγείας καθώς προς το παρόν προτείνεται και εφαρμόζεται σε μεγάλο βαθμό στα νεογνά γεννιούνται στα μαιευτήρια του Ιδιωτικού Φορέα μόνο, με συνέπεια να στερείται τις παραπάνω υπηρεσίες ένα μεγάλο τμήμα του Ελληνικού πληθυσμού που ζει υπό συνθήκες οικονομικής δυσπραγίας.

Υπάρχουν πολλά στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της διεύρυνσης της υφιστάμενης παροχής προσυμπτωματικού ελέγχου νεογνών ώστε να συμπεριλάβει τον έλεγχο για ένα ευρύτερο φάσμα κληρονομικών μεταβολικών καταστάσεων στην Ελλάδα. Η εργαστηριακή και κλινική ομάδα του Π.Ε.Ν. βάσει των παραπάνω αλλά λαμβάνοντας κυρίως τους παρακάτω κρίσιμους λόγους, επέλεξε τα νοσήματα που καταγράφονται στους παρακάτω πίνακες:

- Διαγνώσιμα μέσω του Π.Ε.Ν.
- Η ύπαρξη λίγων ψευδώς θετικών/ήπιων μορφών
- Καλή εμπειρία των έμπειρων ιατρών του Ι.Υ.Π. στα συγκεκριμένα νοσήματα
- Καλή έκβαση και ύπαρξη θεραπείας/συμπτωματικής παρέμβασης
- Καλή πρόγνωση με έγκαιρη διάγνωση
- Ο συνολικός επιπολασμός ανά ομάδα διαταραχών (πχ αμινοξεοπάθειες, διαταραχές οργανικών οξέων, διαταραχές της β-οξειδωσης λιπαρών οξέων)

Τα επιλεγμένα νοσήματα περιλαμβάνονται στα Προγράμματα Διευρυμένου Νεογνικού Ελέγχου πολλών Ευρωπαϊκών κρατών (**Πίνακας 1, 3 και 5**) [17]. Επιπλέον, δεδομένου της ευρύτατης μετανάστευσης τα τελευταία χρόνια και της παρατηρηθείσας δημογραφικής πληθυσμιακής αλλαγής απαιτείται η διεξαγωγή πιλοτικού προγράμματος σε μια ευρεία βάση νοσημάτων προτού καταλήξουμε βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων μετά το πέρας του πιλοτικού προγράμματος σε συγκεκριμένα νοσήματα.

Στα νοσήματα που έχουμε σκοπό να περιλάβουμε στο Ε.Π.Π.Ε.Ν. είμαστε σε θέση στην Ελλάδα να γνωρίζουμε αρκετά για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (έναρξη ειδικής διατροφής και φαρμάκων) σε σχέση με τη κλινική πορεία του ασθενή, κυρίως στους ενδιάμεσους φαινοτύπους της νόσου, η οποία αν εφαρμοστεί έγκαιρα δύναται να αναστείλει τη συχνή εμφάνιση επεισοδίων μεταβολικής αποδιοργάνωσης και κατά συνέπεια τις επανειλημμένες εισαγωγές στο νοσοκομείο των παραπάνω ασθενών, γεγονός που ωφελεί οικονομικά και το Δημόσιο Σύστημα Υγείας.

Η ισχύς των διεθνών στοιχείων υποστηρίζει την άποψη ότι μια διευρυμένη "δέσμη" παθήσεων (πχ αμινοξεοπάθειες, διαταραχές οργανικών οξέων κα) είναι πιο οικονομικά αποδοτική από τον περιορισμό των εξετάσεων σε μία μόνο ή δύο εξετάσεις, όπως συμβαίνει σήμερα. Αυτή η δυνατότητα δίδεται με τη χρήση της τεχνολογίας multiplex φασματομετρίας μάζας.

Μέσω της εφαρμογής ενός πιλοτικού προγράμματος θα διερευνηθούν και θα ποσοτικοποιηθούν οι 'επιπτώσεις' της πρόσθετης εργασίας σε εργαστηριακές, εξειδικευμένες και γενικές υπηρεσίες παιδιατρικής και πρωτοβάθμιας περίθαλψης που θα προκύψουν μέσω της διεύρυνσης του Ε.Π.Π.Ε.Ν..

Συγκεκριμένα, η εφαρμογή του πιλοτικού προγράμματος διευρυμένου Νεογνικού Ελέγχου θα μας επιτρέψει να εξετάσουμε τα εξής:

**Επιδημιολογία:** (γεννήσεις): Τα διεθνή στοιχεία δείχνουν ότι κάθε πάθηση είναι μεμονωμένα σπάνια (γεννήσεις 1 στις 100.000 έως 1 στις 1.000.000). Ωστόσο,



ορισμένες μπορεί να είναι να είναι πιο συχνές στην Ελλάδα. Λόγω της σπανιότητας των διαταραχών, δεν αναμένεται ότι μια πιλοτική μελέτη θα παρέχει ισχυρές επιδημιολογικές πληροφορίες, αλλά θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για συλλογή πληροφοριών, όπως η ηλικία κατά τη διάγνωση, το φύλο, η εθνική καταγωγή των γονέων, το ιστορικό συγγένειας, και οικογενειακό ιστορικό για τις περιπτώσεις που ανιχνεύονται διαγνωστικά και κλινικά. Επιπλέον, δεδομένου της ευρύτατης μετανάστευσης τα τελευταία χρόνια και της παρατηρηθείσας δημογραφικής πληθυσμιακής αλλαγής ο αναμενόμενος επιπολασμός δύναται να έχει αλλάξει και επομένως απαιτείται διερεύνηση.

**Κλινική εγκυρότητα:** Η φασματομετρία μάζας ως εξέταση διαλογής έχει υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία. Ωστόσο, οι διεθνείς μελέτες δεν μπορούν να δώσουν οριστικές συμβουλές για τον τρόπο λειτουργίας. Οι βέλτιστες επιδόσεις της τεχνικής θα επιτευχθεί από το εκάστοτε εργαστήριο καθώς και η αναλυτική και κλινική εγκυρότητα με τη χρήση τυποποιημένων διαδικασιών, ιδίως για να μεγιστοποιηθεί η δοκιμασία ευαισθησία της δοκιμής, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Για κάθε πάθηση αυτό θα πρέπει να καταλήγει σε διαγράμματα ροής που να δείχνουν, αρχικές αποκοπές- αποκοπές για τυχόν επαναληπτικές εξετάσεις/ή για επείγουσα αξιολόγηση (ανάλογα με την πάθηση)- όρια αποκοπής για περαιτέρω αίτηση δειγματοληψίας και ανάληψη περαιτέρω διαγνωστικές αποκοπές και αναμενόμενη "ροή" των νεογνών βρεφών μέσω των διαφόρων κλάδων του νοσοκομείου.

**Κλινική χρησιμότητα:** Αν και η βιβλιογραφία παρέχει υποκείμενα στοιχεία για την κλινική χρησιμότητα από την άποψη της μειωμένης θνησιμότητας και νοσηρότητας στα νεογνά και αργότερα στη ζωή, θα πρέπει να διασφαλίσουμε ότι αυτό είναι εφικτό και στην πράξη. Η διεύρυνση του Π.Ε.Ν. είναι μια εξαιρετική αφορμή για την επίσημη καταγραφή περιστατικών που ανιχνεύονται με τον νεογνικό έλεγχο και την δημιουργία μητρώου (με την επιφύλαξη της κατάλληλης συγκατάθεσης) καθώς και την παρακολούθησή τους. Η διάγνωση θα πρέπει να καταγράφεται με λεπτομέρειες για τις υποκείμενες γενετικές και βιοχημικές ανωμαλίες και τα κλινικά χαρακτηριστικά. Η πρόοδος του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθείται με λεπτομέρειες της παρεχόμενης θεραπείας, κέντρο θεραπείας και περιγραφή της κλινικής πρόοδου συμπεριλαμβανομένων των οξέων κρίσεων και των αποτελεσμάτων όσον αφορά τη νοσηρότητα και την αναπηρία.

**Πιθανή βλάβη από ψευδώς θετικά αποτελέσματα:** Η ύπαρξη ψευδώς θετικών δειγμάτων δύναται να προκαλέσει γονικό στρες. Η πιλοτική μελέτη θα διερευνήσει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα ανά νόσημα και τη διαδρομή τους από το αρχικό στάδιο έως την τελική αρνητική διάγνωση. Στόχος είναι α) η ελαχιστοποίηση του γονικού άγχους με τη σωστότερη και πληρέστερη ενημερωσής τους κατά την μεταγεννητική περίοδο, καθώς και με την παροχή υποστήριξης σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος.

**Πιθανή βλάβη από την υπερδιάγνωση (δηλαδή τη διάγνωση της πάθησης σε άτομα που θα διαφορετικά δεν θα είχαν αναπτύξει κλινικά συμπτώματα):** Η πιλοτική μελέτη θα μας δώσει τη δυνατότητα να κατανοήσουμε περαιτέρω την παθολογία και κλινική αξιολόγηση των εξετασθέντων νοσημάτων και την εδραίωση κάποιας μορφής

εσωτερικής αξιολόγησης για να επιβεβαιώσει εάν η θεραπεία ήταν απολύτως αναγκαία για κάθε περίπτωση και να καταγραφούν οι λόγοι που οδήγησαν σε αυτό.

**Οικονομική ανάλυση:** Η πιλοτική μελέτη χρειάζεται να ποσοτικοποιήσει το πρόσθετο κόστος που απαιτείται για την επέκταση του προγράμματος διαλογής ώστε να συμπεριλάβει τα νέα νοσήματα και όσον αφορά την αρχική ανίχνευση και επιβεβαίωση του νοσήματος. Μέσω της πιλοτικής μελέτης θα γίνει αναλυση κόστους-ωφέλειας για κάθε νόσημα ώστε να προσδιοριστεί η ωφέλεια διατήρησης κάθε νοσήματος στο Ε.Π.Π.Ε.Ν..

**Διαθεσιμότητα εξειδικευμένης περίθαλψης:** Θα υπάρξουν επιπτώσεις στις εξειδικευμένες υπηρεσίες που απαιτούνται για να αναλάβουν την απαραίτητη διάγνωση, κλινική αξιολόγηση και παρακολούθηση των ασθενών που εντοπίζονται μέσω του Ε.Π.Π.Ε.Ν.. Η πιλοτική μελέτη θα καταγράψει για πρώτη φορά και θα αξιολογήσει τη διαχείριση αυτών των ασθενών στο σύστημα Υγείας.

**Κατευθυντήριες γραμμές και θεραπευτικά πρωτόκολλα:** Το πιλοτικό πρόγραμμα θα πρέπει να οδηγήσει σε μια σειρά κατευθυντήριων γραμμών για την εργαστηριακή και κλινική αξιολόγηση των θετικών στην εξέταση ασθενών και για την κλινική διαχείριση και την παρακολούθηση των ασθενών, όπου είναι δυνατόν, ανάλογα με το αρχικό γενετικό, βιοχημικό και κλινικό προφίλ.

**Ευρύτερα οφέλη και βλάβες:** Η πιλοτική μελέτη θα πρέπει να παρέχει στοιχεία για τα ευρύτερα οφέλη και βλάβες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων για τους γονείς και την ευρύτερη οικογένεια των περιπτώσεων, των ψευδώς θετικών και τις οικογένειές τους, τις υπηρεσίες υγείας, τους ερευνητές και την κοινωνία γενικότερα. Όπου είναι δυνατόν, η πιλοτικό πρόγραμμα θα πρέπει να αναπτύξει και να δημοσιεύσει επιχειρησιακά πρωτόκολλα και πόρους που θα μεγιστοποιούν το όφελος και ελαχιστοποιούν τη ζημία.

**Διαχείριση, παρακολούθηση και καθορισμός προτύπων διασφάλισης ποιότητας:** Ένα λεπτομερές σχέδιο, πόροι για τη διαχείριση και την παρακολούθηση του προγράμματος και ένα σύνολο προτύπων διασφάλισης ποιότητας θα πρέπει να είναι στο πλαίσιο ενός πιλοτικού προγράμματος.

Με βάση όλα τα παραπάνω και την δωρεά του συστήματος συζευγμένης φασματομετρίας μάζας προς την Διεύθυνση Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού από το Ίδρυμα «Σταύρος Νιάρχος» προτείνεται η πιλοτική εφαρμογή για τον έλεγχο 29 νοσημάτων.

Ο πιλοτικός έλεγχος θα περιλαμβάνει 14 διαταραχές στον μεταβολισμό των αμινοξέων και του κύκλου της ουρίας (**Πίνακας 1 και 2**), 6 διαταραχές οργανικών οξέων (**Πίνακας 3 και 4**) και 9 διαταραχές β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων (**Πίνακας 5 και 6**), καθώς και την Κυστική Ίνωση. Τα νοσήματα Συγγενής Υποθυρεοειδισμός, Γαλακτοζαιμία και η Ανεπάρκεια του G6PD θα παραμείνουν ως έχει.

Πρόκειται για ένα πιλοτικό πρόγραμμα διάρκεια 2 χρόνων που κατά την εφαρμογή του επιδέχεται αναπροσαρμογής με τη πιθανή αφαίρεση νοσημάτων.

Το διευρυμένο Ε.Π.Π.Ε.Ν. λοιπόν προτείνεται να περιλαμβάνει συνολικά 33 νοσήματα.

Το κόστος αφορά την αγορά αντιδραστηρίων καθώς ο εξοπλισμός προσφέρθηκε από το Ίδρυμα «Σταύρος Νιάρχος» και η εργασία διεκπεραίωσης θα πραγματοποιηθεί από το υπάρχον προσωπικό της Διεύθυνσης.

**Πίνακας 1:** Προληπτικός Έλεγχος, επιβεβαιωτικές δοκιμές και ευρήματα για τις διαταραχές των αμινοξέων και του κύκλου της ουρίας ανιχνεύονται μέσω συζευγμένης φασματομετρίας μάζας. # αριθμός χωρών στις οποίες το νόσημα αποτελεί μέρος του νεογνικού ελέγχου, ΡΑΑ, αμινοξέα πλάσματος; UAA, αμινοξέα ούρων; UOA, οργανικά οξέα ούρων.

**Πίνακας 2:** Προληπτικός Έλεγχος, επιπολασμός, γενετική βλάβη και κλινικά ευρήματα για τις διαταραχές των αμινοξέων και του κύκλου της ουρίας.

**Πίνακας 3:** Προληπτικός Έλεγχος, επιβεβαιωτικές δοκιμές και ευρήματα για τις οργανικές οξυουρίες όπως ανιχνεύονται μέσω συζευγμένης φασματομετρίας μάζας. # αριθμός χωρών στις οποίες το νόσημα αποτελεί μέρος του νεογνικού ελέγχου, ΡΑΑ, αμινοξέα πλάσματος; UAA, αμινοξέα ούρων; UOA, οργανικά οξέα ούρων.

**Πίνακας 4:** Προληπτικός Έλεγχος, επιπολασμός, γενετική βλάβη και κλινικά ευρήματα για τις οργανικές οξυουρίες.

**Πίνακας 5 :** Προληπτικός Έλεγχος, επιβεβαιωτικές δοκιμές και ευρήματα για τις διαταραχές της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων και μεταφοράς της καρνιτίνης όπως ανιχνεύονται μέσω συζευγμένης φασματομετρίας μάζας. # αριθμός χωρών στις οποίες το νόσημα αποτελεί μέρος του νεογνικού ελέγχου, ΡΑΑ, αμινοξέα πλάσματος; UAA, αμινοξέα ούρων; UOA, οργανικά οξέα ούρων.

**Πίνακας 6 :** Προληπτικός Έλεγχος, επιπολασμός, γενετική βλάβη και κλινικά ευρήματα για τις διαταραχές της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων και μεταφοράς της καρνιτίνης.

# αριθμός χωρών στις οποίες το νόσημα αποτελεί μέρος του νεογνικού ελέγχου [17]

	Βασικό Νόσημα	Επιπολασμός	Γενετική βλάβη	# [17]	ACMG code	NACB code [26]	Score (0-13) [27]	Δείκτες	Χρήσιμες αναλογίες
1	Αργινοηλεκτρική οξυουρία (Ανεπάρκεια της Λύσης του Αργινο-ηλεκτρικού Οξέος)	1:70,000	ASL (7q11.21)	10	ASA	B-II	10,5	↑Cit	Cit/Arg
2	Κιτροουλαιμία, Τύπου I (Ανεπάρκεια της Συνθάσης του Αργινο-ηλεκτρικού Οξέος)	1:250,000	ASS1 (9q34.11)	12	CIT	B-II	10	↑Cit	Cit/Arg
3	Νόσος ως από οσμής σύρων σφενδάμου (Ανεπάρκεια του Συμπλόκου της Αφυδρογονάσης των α-Κετοξέων Διακλαδισμένης Αλύσου)	1:135,000	BCKDHA (19q13.2); BCKDHB (6q14.2); DBT (1p21.2); DLD (7q31.1)	21	MSUD	A-II	9	↑Val, ↑Ile+Leu	Val/Phe, (Ile+Leu)/Phe, (Ile+Leu)/Ala
4	Ομοκυστινουρία (Ανεπάρκεια της β-Συνθάσης της Κυσταθειόνης)	1:150,000	CBS (21q22.3)	16	HCY	B-II	11,5	↑Met	Met/Phe
5	Κλασική Φαινυλκετονουρία (Ανεπάρκεια της Υδροξυλάσης της Φαινυλαλανίνης)	1:10,000	PAH (12q23.2)	44	PKU	A-I	11,5	↑Phe	↑Phe/Tyr
6	Τυροσιναμία, Τύπου I (Ανεπάρκεια της Υδρολάσης του Φουμάρυλο-ακετοξικού Οξέος)	1:100,000	FAH (15q25.1)	17	TYR-I	A-II	11,5	↑Tyr, ↑SUAC	Tyr/Cit
7	Αργιναμία (Ανεπάρκεια της Αργινάσης)	1:300,000-1,000,000	ASL (7q11.21)	11	ARG	B-II	9,5	↑Arg	
8	Κιτροουλαιμία, Τύπου II	1:17,000-100,000	SLC25A13 (7q21.3)	12	CIT II	B-II	10	Cit	Cit/Arg
9	Υπερμεθειονιναμία	1:100,000	MAT1/III (10q23.1); GNMT (6p21.1); AHCY (20q11.22)		MET	B-II		Met	Met/Phe
10	Καλοήθης Υπεφαινωλαλανιναμία	1:100,000	PAH (12q23.2)	44	H-PHE	A-I	11,5	↑Phe	↑Phe/Tyr
11	Ανωμαλία στην Ανακύκλωση του Συμπαραγόνα της Βιοπερίνης ΒΗ4	1:100,000	GCHI (14q22.2); PTS (11q23.1); PCBD1 (10q22.1); QDPR (4q15.32)	44	BIOPT (REG)	A-I	11,5	↑Phe	↑Phe/Tyr
12	Ανωμαλία στη Βιοσύνθεση του Συμπαραγόνα της Βιοπερίνης ΒΗ4	1:100,000	GCHI (14q22.2); PTS (11q23.1); PCBD1 (10q22.1); QDPR (4q15.32)	44	BIOPT (BS)	A-I	11,5	↑Phe	↑Phe/Tyr
13	Τυροσιναμία, Τύπου II (Ανεπάρκεια της Τρανσαμινάσης της Τυροσίνης)	1:250,000	TAT (16q22.2)	17	TYR-II	B-II	11,5	↑Tyr	Tyr/Cit
14	Τυροσιναμία, Τύπου III	1:100,000	HPD (12q24.31)	17	TYR-III	B-II	11,5	↑Tyr	Tyr/Cit

Πίνακας 1

	<b>Βασικό Νόσημα</b>	<b>Κλινικά Συμπτώματα</b>	<b>Θεραπεία</b>	<b>Πρόγνωση</b>
1	Αργινοηλεκτρική οξυουρία (Ανεπάρκεια της Λιάσης του Αργινο-ηλεκτρικού Οξέος)	Συνήθως τα συμπτώματα ξεκινούν τις πρώτες ημέρες ζωής, οίδημα εγκεφάλου λόγω NH <sub>3</sub> , κόμα, ανεπάρκεια πρόσληψης βάρους, λήθαργος, αταξία, οξώδης τριχόρρηξη, μόνιμη νευρολογική βλάβη, κινητικά προβλήματα, προβλήματα συμπεριφοράς και κάποιες φορές θάνατος	Έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία δύναται να είναι σωτήρια; η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες, αποφυγή νηστείας, αποφυγή συσσώρευσης αμμωνίας, διαιτητικά συμπληρώματα και σε κάποιες περιπτώσεις μεταμόσχευση ήπατος	Ποικίλλει και εξαρτάται από την έγκαιρη διάγνωση; επεισόδια υπεραμμωναιμίας και αναπτυξιακή καθυστέρηση
2	Κιτρολιναμιά, Τύπου I (Ανεπάρκεια της Συνθάσης του Αργινο-ηλεκτρικού Οξέος)	Τα συμπτώματα ξεκινούν τη νεογνική περίοδο ή αργότερα κατά τη βρεφική ηλικία; κρίσεις, ανεπάρκεια πρόσληψης βάρους, λήθαργος, αταξία, κινητικά προβλήματα, κόμα, εγκεφαλική βλάβη και θάνατος	Με έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία, φυσιολογική ανάπτυξη; χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες, αποφυγή συσσώρευσης αμμωνίας, διαιτητικά συμπληρώματα	Ποικίλλει και εξαρτάται από την έγκαιρη διάγνωση; Σοβαρή αναπτυξιακή υστέρηση είναι συνηθισμένη
3	Νόσος ως από οσμής ούρων σφενδάμου (Ανεπάρκεια του Συμπλόκου της Αφυδρογόνωσης των α-Κετοξέων Διακλαδισμένης Αλύσου)	Ανεπάρκεια πρόσληψης βάρους, προοδευτική νευρολογική βλάβη, κόμα, κρίσεις	Χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυσική πρωτεΐνη, πλάνο επείγουσας αντιμετώπισης, πιθανή χορήγηση συμπληρώματος θειαμίνης. Στη νεογνική μορφή, μεταμόσχευση ήπατος	Ποικίλλει και εξαρτάται από την έγκαιρη διάγνωση; Ελλείψει θεραπείας τα νεογνά δεν επιβιώνουν πέρα του πρώτου μήνα; καλή πρόγνωση σε έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία; Στον κλασικό φαινότυπο έγκαιρα διεγνωσμένοι ασθενείς συχνά αναπτύσσουν νευροψυχιατρικά συμπτώματα στην ενήλικη ζωή, ADHD, αγχώδεις διαταραχές.
4	Ομοκυστινουρία (Ανεπάρκεια της β-Συνθάσης της Κυσταθεινής)	Πνευματική υστέρηση, προβλήματα του οφθαλμού, σκελετικές ανωμαλίες, θρόμβωση και εγκεφαλικό	Πυριδοξίνη (βιταμίνη Β6) και Β12, χαμηλά επίπεδα μεθειονίνης, διαίτα με συμπλήρωμα κυστίνης και βεταΐνης για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση πυριδοξίνης	Καλή πρόγνωση σε περιπτώσεις ασθενών που ανταποκρίνονται σε θεραπεία με Β6, ενώ ποικίλλει στους υπόλοιπους
5	Κλασική Φαινυλκετονουρία (Ανεπάρκεια της Υδροξυλάσης της Φαινυλαλανίνης)	Ψυχοκινητική υστέρηση, αυτισμός, υπερδραστήρια συμπεριφορά, κρίσεις, προβλήματα συμπεριφοράς	Χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυσική πρωτεΐνη, συμπλήρωμα ΒΗ4	Ανάπτυξη σχεδόν φυσιολογική, πολύ καλή πρόγνωση
6	Τυροσιναμιά, Τύπου I (Ανεπάρκεια της Υδρολάσης του Φουμάρυλο-ακετοξικού Οξέος)	Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία, νευρική βλάβη, φωσφοροπενική ραχίτιδα	Φαρμακευτική αγωγή (NTBC αναστέλλει τη διοξυγενάση του 4-υδρόξυ-φαινύλο πυροσταφυλικού), χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε τυροσίνη και φυσική πρωτεΐνη, συμπληρώματα φαινυλαλανίνης	Καλή με έγκαιρη πρόγνωση; Αυξημένη πιθανότητα για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, φαρμακευτική αγωγή προλαμβάνει ηπατική και νεφρική βλάβη, πιθανή προοδευτική νοητική υστέρηση υπό αγωγή
7	Αργιναμιά (Ανεπάρκεια της Αργινάσης)	Ευέξαπτη συμπεριφορά, πτωχή ανάπτυξη, ανορεξία, εμετός, προοδευτική σπαστική τετραπληγία, κρίσεις, καθυστέρηση ανάπτυξης, πνευματική υστέρηση	Χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυσική πρωτεΐνη	Ποικίλλει; επεισόδια υπεραμμωναιμίας και αναπτυξιακής υστέρησης
8	Κιτρολιναμιά, Τύπου II	Νεογνική ενδοηπατική χολέσταση, ίκτερος, λιπώδες ήπαρ, σύγχυση, απώλεια μνήμης, μη φυσιολογική συμπεριφορά (επιθετικότητα, υπερδραστήρια συμπεριφορά), κρίσεις, κόμα	Μεταμόσχευση ήπατος στην όψιμη μορφή της; χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυσική πρωτεΐνη, χορήγηση αργινίνης δύναται να βοηθήσει στη βελτίωση των συμπτωμάτων	Ποικίλλει και εξαρτάται από την έγκαιρη διάγνωση; Η νεογνική μορφή έχει καλή πρόγνωση, ενώ η όψιμη μορφή καταλήγει σε θάνατο
9	Υπερμεθειονιναμιά	Συχνά χωρίς συμπτώματα; Κάποιες φορές πνευματική υστέρηση και άλλα νευρολογικά προβλήματα	Χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυσική πρωτεΐνη, συμπλήρωμα Β6	Συνήθως καλοήθης; Κάποιες φορές αναπτυξιακή και γνωσιακή καθυστέρηση
10	Καλοήθης Υπεφανυλαμιναμιά	Αναπτυξιακές διαταραχές, έκζεμα και εμετός	Χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυσική πρωτεΐνη, συμπλήρωμα ΒΗ4	Σχεδόν φυσιολογική ανάπτυξη
11	Ανωμαλία στην Ανακύκλωση του Συμπαραγόνα της Βιοπερίνης ΒΗ4	Αναπτυξιακή υστέρηση, κρίσεις (επιληψία), συμπεριφορικές διαταραχές, αδυναμία ρύθμισης θερμοκρασίας σώματος, αδυναμία θηλασμού, υποτονία	Χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυσική πρωτεΐνη, συμπλήρωμα ΒΗ4, ντοπαμίνη	Καλή πρόγνωση σε έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία
12	Ανωμαλία στη Βιοσύνθεση του Συμπαραγόνα της Βιοπερίνης ΒΗ4	Αναπτυξιακή υστέρηση, κρίσεις (επιληψία), συμπεριφορικές διαταραχές, αδυναμία ρύθμισης θερμοκρασίας σώματος, αδυναμία θηλασμού, υποτονία	Χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυσική πρωτεΐνη, συμπλήρωμα ΒΗ4, ντοπαμίνη	Καλή πρόγνωση σε έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία
13	Τυροσιναμιά, Τύπου II (Ανεπάρκεια της Τρανσαμινάσης της Τυροσίνης)	Έλκος κερατοειδούς, υπερκεράτωση, πνευματική/νοητική υστέρηση, μικροκεφαλία και ανεπάρκεια πρόσληψης βάρους	Χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυσική πρωτεΐνη	Γενικά καλή
14	Τυροσιναμιά, Τύπου III	Μέτρια πνευματική υστέρηση, κρίσεις και περιοδική απώλεια ισορροπίας και συντονισμού (παροδική αταξία)	Χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυσική πρωτεΐνη	Γενικά καλή

## Πίνακας 2

	Βασικό Νόσημα	Επιπολασμός	Γενετική βλάβη	# [17 ]	ACMG code	NACB code [26]	Score (0-13) [27]	Δείκτες	Χρήσιμες αναλογίες
15	Μεθυλμαλονική οξυουρία (Ανεπάρκεια της μέθυλο-μαλόνυλο-CoA μωτάσης)	1:167,000	MUT (6p12.3)	8	MUT	A-II	9	↑C3	C3/C2, C3/C16
16	Προπιονική οξυουρία (Ανεπάρκεια της καρβοξυλάσης του προπιόνυλο-CoA)	1:45,000-313,000	PCCA (13p32.3); PCCB (3q22.3)	17	PA	A-II	10,5	↑C3	C3/C2, C3/C16
17	Μεθυλμαλονική οξυουρία - Διαταραχές του μεταβολισμού της κοβαλαμίνης	1:100,000	MMAA (4q31.21); MMAB (12q24.11); MMACHC (1q34.1); MMADHC(2q23.2); LMBRD1(6q13)	16	CblA, B, C, D, F	A-II	10,5	↑C3	C3/C2, C3/C16
18	Ισοβαλερική Οξυουρία (Ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης του ισοβουτύρυλο-CoA)	1:120,000	IVD (15q15.1)	21	IVA	A-I	8,5	↑C5	C5/C0, C5/C2, C5/C3
19	Γλουταρική Οξυουρία (Ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης του γλουτάρυλο-CoA)	1:100,000	GCDH (19q13.2)	23	GA-I	A-II	11,5	↑C5DC	C5DC/C5OH, C5DC/C8, C5DC/C16
20	Πολλαπλή Ανεπάρκεια Καρβοξυλασών	1:100,000	HLCS (21q22.13)	16	HCS	B-II	10	↑C5OH, ↑C3	C5OH/C8, C5OH/C0

### Πίνακας 3

Βασικό Νόσημα	Κλινικά Συμπτώματα	Θεραπεία	Πρόγνωση	Διάφορα
15 Μεθυλμαλονική οξυουρία (Ανεπάρκεια της μέθυλ-μαλόνυλο-CoA μούτσης)	Τυπικά υγιή τις πρώτες 1-2 εβδομάδες ζωής, επεισόδια κετοξέωσης, αδυναμία πρόσληψης βάρους, ηπατομεγαλία, υπεραμμονιαμική εγκεφαλοπάθεια, εμετός, ανορεξία, υποτονία, δερματίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια και διαλείπουσα παγκρεατίτιδα, αναπτυξιακή υστέρηση	Αποφυγή παρατεταμένης νηστείας, χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυσική πρωτεΐνη (χαμηλά επίπεδα βελίνης, ισολευκίνης, μεθειονίνης και θρεονίνης), συμπλήρωμα καρνιτίνης/γλυκίνης; πιθανή ανταπόκριση σε χορήγηση B12	Ποικίλλει και εξαρτάται από την έγκαιρη διάγνωση; Σε κάποιες περιπτώσεις επέρχεται εγκεφαλική βλάβη ή ο θάνατος εντός του πρώτου έτους ζωής	Περίπου το 60% των περιπτώσεων με MMA
16 Προπιονική οξυουρία (Ανεπάρκεια της καρβοξυλάσης του προπιόνυλο-CoA)	<b>Νεογνικός Φαινότυπος:</b> επεισόδια κετοξέωσης, πτωχή σίτιση, λήθαργος, εμετός, κρίσεις, εγκεφαλοπάθεια, κόμα, θάνατος; <b>Όψιμος Φαινότυπος:</b> επεισόδια κετοξέωσης, αναπτυξιακή υστέρηση, χρόνιος εμετός, δυσανεξία σε διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες, ανεπάρκεια πρόσληψης βάρους, υποτονία, καρδιομυοπάθεια, δερματίτιδα, εγκεφαλική βλάβη	Χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυσική πρωτεΐνη (χαμηλά επίπεδα βελίνης, ισολευκίνης, μεθειονίνης και θρεονίνης, λιπαρών οξέων μονού αριθμού ατόμων άνθρακα), συμπλήρωμα καρνιτίνης/βιοτίνης	Ποικίλλει και εξαρτάται από την έγκαιρη διάγνωση; Συχνά παρουσιάζει αναπτυξιακή και γνωστική καθυστέρηση, κρίσεις, δυστονία, εγκεφαλική ατροφία, κινητικά προβλήματα, συχνές λοιμώξεις και καρδιακά προβλήματα	Λόγω της εξάρτησης του ενζύμου από τη βιοτίνη, οποιαδήποτε βλάβη στο μονοπάτι ανακύκλωσης της βιοτίνης (πχ βιοτινιδάση) θα παρουσιάζει κλινική επικάλυψη με την PA
17 Διαταραχές του μεταβολισμού της κοβαλαμίνης	Επεισόδια κετοξέωσης, ανεπάρκεια πρόσληψης βάρους, σπαστική τετραπάρηση, κρίσεις, εγκεφαλική βλάβη, παράλυση, κόμα και θάνατος; Εάν συνοδεύεται από ομοκυστουρία, προοδευτική μυοπάθεια, θρόμβωση και προβλήματα αμφιβληστροειδούς	Κοβαλαμίνη (B12), καρνιτίνη και χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυσική πρωτεΐνη	Ποικίλλει και εξαρτάται από την έγκαιρη διάγνωση; Η πλειοψηφία ανταποκρίνονται στη θεραπεία κοβαλαμίνης	
18 Ισοβαερική Οξυουρία (Ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης του ισοβουτύρο-CoA)	<b>Οξύς Νεογνικός Φαινότυπος (50%):</b> εντός των πρώτων ημερών ζωής εμφανίζουν μεταβολική κετοξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων, υπεραμμονιαμία, υποασβεσταμία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία, πανκυτοπενία, πτωχή σίτιση, εμετός, εγκεφαλοπάθεια, οσμή ιδρωμένων ποδιών; <b>Χρόνιος Διαλείπων Φαινότυπος:</b> αποστροφή προς τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη, επεισόδια εμετού, λήθαργος, αφυδάτωσης, προοδευτική νευροκινητική και αναπτυξιακή υστέρηση, μεταβολική κετοξέωση; Παρουσιάζεται επίσης με κόμα, σύνδρομο Fanconi, καρδιακές αρρυθμίες	Χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυσική πρωτεΐνη, συμπλήρωμα καρνιτίνης και γλυκίνης, αποφυγή καταβολισμού	Ποικίλλει; Διανοητική υστέρηση ελλείψει έγκαιρης θεραπείας, αλλά καλή εάν η θεραπεία ξεκινήσει πριν την έναρξη νευρολογικών συμπτωμάτων	
19 Γλουταρική Οξυουρία (Ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης του γλουτάρο-CoA)	Δύναται να είναι φυσιολογική η ανάπτυξη εντός του 1ου χρόνου ζωής, αλλά με έντονη μακροκεφαλία; Πιθανή εμφάνιση συμπτωμάτων κατά τον 4-18ο μήνα ζωής με δυστονία, μακροκεφαλία, μετωποκροταφική ατροφία με κρίσεις οξείας μεταβολικής εγκεφαλοπάθειας λόγω καταβολικού στρες (ασθένεια, νηστεία, λοίμωξη) που καταλήγουν σε μη αντιστρέψιμη βλάβη του ραβδωτού σώματος με επακόλουθη δυστονία-δυσκινησία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, αιμορραγίες αμφιβληστροειδούς; Ευρύ φάσμα νευρολογικών συμπτωμάτων	Αποφυγή νηστείας, χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυσική πρωτεΐνη, συμπλήρωμα καρνιτίνης, πλάνο επείγουσας αντιμετώπισης	Πολύ καλή πρόγνωση επί έγκαιρης διάγνωσης; Σε κάποιες περιπτώσεις η ανάπτυξη είναι φυσιολογική, ενώ σε άλλες περιπτώσεις επέρχεται εγκεφαλική βλάβη; Σε περιπτώσεις σωστής διαχείρισης δύναται το 80% των πασχόντων να έχουν φυσιολογική ανάπτυξη	
20 Πολλαπλή Ανεπάρκεια Καρβοξυλασών	Επεισόδια κετοξέωσης, λήθαργος, υποτονία, κρίσεις, πτωχή σίτιση, αναπνευστική δυσχέρεια, υπογλυκαιμία, υπεραμμονιαμιά, εμετός, αλωπεκία, δερματικό εξάνθημα, τριχόπτωση, εγκεφαλική βλάβη, κόμα και θάνατος	Βιοτίνη	Πολύ καλή πρόγνωση επί έγκαιρης διάγνωσης; έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία με βιοτίνη επιτρέπει φυσιολογική ανάπτυξη	

## Πίνακας 4

	Βασικό Νόσημα	Επιπολασμός	Γενετική βλάβη	# [17]	ACMG code	NACB code [26]	Score (0-13) [27]	Δείκτες	Χρήσιμες αναλογίες
21	Πρωτεΐουσα Ανεπάρκεια Καρνιτίνης (Διαταραχή πρόσληψης καρνιτίνης)	1:20-70,000	SLC22A5(5q31.1)	15	CUD	A-II	12,5	↓C0	↓C2, ↓C3, ↓C16, ↓C18, ↓C18:1
22	Ανεπάρκεια της Καρνιτινο-Παλμιτόυλο-Τρανσφεράσης I	<1:1,000,000	CPT1A(11q13.3)	16	CPT-I	B-II	10,5	↑C0, ↓C16, ↓C18, ↓C18:1	↑C0/(C16+C18)
23	Ανεπάρκεια της Καρνιτινο-Παλμιτόυλο-Τρανσφεράσης II	<1:1,000,000	CPT2 (1p32.3)	15	CPT-II	B-II	9	↓C0, ↑C14, ↑C14:1, ↑C16, ↑C16:1, ↑C18:2, ↑C18:1, ↑C18	↓C0/(C16+C18), ↓(C16+C18:1)/C2, ↓C3/C16
24	Ανεπάρκεια Πολλαπλών Αφυδρογονασών Άκυλο-CoA	<1:200,000	ETFFA (15q24.2); ETFB (19q13.41); ETFDH (4q32.1)	10	MAD/GA-II	B-II	8	↑C4, ↑C5, ↑C8:1, ↑C8, ↑C12, ↑C14, ↑C6, ↑C15DC	
25	Ανεπάρκεια Αφυδρογόνωσης του Άκυλο-CoA Μεσαίας Αλύσου	1:14,600	ACADM (1p31.1)	25	MCAD	A-I	10	↑C6, ↑C8, ↑C10:1, ↑C10	C8/C2, C8/C10
26	Ανεπάρκεια Αφυδρογόνωσης του Άκυλο-CoA Πολύ Μακράς Αλύσου	1:50,000; 1-9:100,000	ACADVL (17p13.1)	18	VLCAD	A-II	9,5	↑C14, ↑C14:1, ↑C14:2, ↑C16, ↑C18:1, ↑C18:2,	C14:1/C16, C14:1/C2, C14:1/C12:1
27	Ανεπάρκεια της Τρανσλοκάσης της Καρνιτίνης/Άκυλοκαρνιτίνης	<1:1,000,000	SLC25A20 (3p21.31)	15	CACT	B-II	9,5	↓C0, ↑C16, ↑C18:2, ↑C18:1, ↑C18	↓C0/(C16+C18), ↓(C16+C18:1)/C2, ↓C3/C16
28	Ανεπάρκεια της Αφυδρογόνωσης του 3-Υδρόξυ-Άκυλο-CoA Μακράς Αλύσου	1:100-250,000	HADHA (2p23.3)	19	LCHAD	A-II	10,5	↑C16:1-OH, ↑C16-OH, ↑C18:1-OH, ↑C18-OH	C16:1-OH/C16, C16-OH/C14, C16-OH/C16
29	Ανεπάρκεια της Τριδραστικής Πρωτεΐνης	Σπάνια	HADHA (2p23.3); HADHB (2p23.3)	8	TFP	A-II	8,5	C16:1-OH, C16-OH, C18:1-OH, C18-OH	C16:1-OH/C16, C16-OH/C14, C16-OH/C16

Πίνακας 5



	<b>Βασικό Νόσημα</b>	<b>Κλινικά Συμπτώματα</b>	<b>Θεραπεία</b>	<b>Πρόγνωση</b>	<b>Διάφορα</b>
21	Πρωτοπαθής Ανεπάρκεια Καρνιτίνης (Διαταραχή πρόσληψης καρνιτίνης)	Σπάνια υποκετοτική υπογλυκαιμία και ηπατική δυσλειτουργία, λήθαργος, εγκεφαλοπάθεια, εμετός, υποτονία, καρδιομυοπάθεια, κόμα, αιφνίδιος θάνατος	Σημαντικότερη ανταπόκριση σε συμπλήρωμα καρνιτίνης	Καλή	Κάποιες περιπτώσεις είναι ασυμπτωματικές, ενώ ελλείπει διάγνωσης αρκετά παιδιά καταλήγουν από καρδιακή ανεπάρκεια τα πρώτα χρόνια ζωής τους
22	Ανεπάρκεια της Καρνιτινο-Παλμιτόυλο-Τρανσφεράσης I	Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (Υποκετοτική υπογλυκαιμία και ηπατική ανεπάρκεια), κόμα, λήθαργος, εμετός, ηπατομεγαλία, κρίσεων και αιφνίδιου θανάτου	Αποφυγή νηστείας, χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, χορήγηση τριγλυκερίδιων μεσαίας αλύσου (MCT)	Καλή	Αρκετές περιπτώσεις είναι ασυμπτωματικές
23	Ανεπάρκεια της Καρνιτινο-Παλμιτόυλο-Τρανσφεράσης II	Υπογλυκαιμία, κόμα, λήθαργος, καρδιομυοπάθεια, μυοσφαιρινοπάθεια, υποτονία, ηπατική δυσλειτουργία; <b>Θανάσιμος Νεογνικός Φαινότυπος:</b> αναπνευστική δυσχέρεια, κρίσεις, ηπατική ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, αρρυθμίες και πιθανότατα υποκετοτική υπογλυκαιμία και επιβιώσιμη υπογλυκαιμία και επιβιώσιμη υπογλυκαιμία; <b>Σοβαρός Βρεφικός Ηπατοκαρδιακομυϊκός Φαινότυπος:</b> ηπατική, καρδιακή και μυϊκή δυσλειτουργία, επεισόδια υποκετοτικής υπογλυκαιμίας, κρίσεις, ηπατομεγαλία, καρδιομυοπάθεια, αρρυθμίες και ρίσκο νευρολογικής βλάβης, κόματος και αιφνίδιου θανάτου; <b>Όχιμος Μυοπαθικός Φαινότυπος (συνός):</b> ήπια συμπτώματα, μυαλγία, ραβδομύωση, ατονία, πιθανή νεφρική ανεπάρκεια.	Αποφυγή νηστείας, χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, χορήγηση τριγλυκερίδιων μεσαίας αλύσου (MCT)	Σοβαρές μορφές έχουν πτωχή πρόγνωση	
24	Ανεπάρκεια Πολλαπλών Αφυδρογονασών Ακυλο-CoA	Ποικίλλουν; Από θανατηφόρα νεογνική οξέωση με νεφρικές κύστες και εγκεφαλική δυσμορφία, υπογλυκαιμία, ηπατομεγαλία, διατακτική καρδιομυοπάθεια έως ήπια μυοπάθεια αποθήκευσης λιπιδίων; <b>Όχιμος Ήπιος Φαινότυπος:</b> διαλείποντα εμετό, υπογλυκαιμία, μυοπάθεια, ηπατομεγαλία ατονία	Αποφυγή νηστείας και παρατεταμένης άσκησης, διατροφή χαμηλή σε λιπαρά και πρωτεΐνη. Συμπλήρωμα L-καρνιτίνης και ριβοφλαβίνης. Διάλυμα επείγουσας αντιμετώπισης.	Ποικίλει	
25	Ανεπάρκεια της Αφυδρογονάσης του Ακυλο-CoA Μεσαίας Αλύσου	<b>Νεογνικός Φαινότυπος:</b> υπογλυκαιμία, καρδιομυοπάθεια, ηπατική ανεπάρκεια; <b>Βρεφικός/Παιδικός Φαινότυπος:</b> υποκετοτική υπογλυκαιμία, σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου; <b>Όχιμος Μυοπαθικός Φαινότυπος:</b> υπογλυκαιμία; Γενικά δύναται να εμφανίσει κρίσεις, υποκετοτική υπογλυκαιμία, λήθαργος, ηπατομεγαλία, καρδιακή ανακοπή, υποτονία, ηπατική δυσλειτουργία, εμετός, αναπνευστική ανακοπή; Κατά τη διάρκεια οξείας μεταβολικής απορρύμισης δύναται να εμφανίσει μεταβολική οξέωση φυσιολογικού χάρματος ανιόντων, αυξημένες τρανσαμινάσες και ήπια υπεραμινοαιμία	Αποφυγή νηστείας, χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε χαμηλής περιεκτικότητας σε τριγλυκερίδια μεσαίας αλύσου (MCT) και λιπαρά και υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, συχνή σίτιση στις μικρές ηλικίες, διάλυμα επείγουσας αντιμετώπισης	Εξαιρετική	20-25% των νεογνών θα πεθάνουν ή θα υποστούν μόνιμη νευρολογική βλάβη κατά την πρώτη οξεία παρουσίαση της νόσου ελλείπει έγκαιρης διάγνωσης; Αρκετές ασυμπτωματικές περιπτώσεις
26	Ανεπάρκεια της Αφυδρογονάσης του Ακυλο-CoA Πολύ Μακράς Αλύσου	Σοβαρός Νεογνικός Φαινότυπος: καρδιομυοπάθεια, αρρυθμίες, υποτονία, ηπατομεγαλία, διαλείπουσα υπογλυκαιμία, σύνδρομο αιφνίδιου βρεφικού θανάτου με ηπατική στεάτωση; <b>Μέτρια Σοβαρός Βρεφικός/Παιδικός Φαινότυπος:</b> ηπατομεγαλία, υποκετοτική υπογλυκαιμία; <b>Όχιμος Μυοπαθικός Φαινότυπος:</b> διαλείπουσα ραβδομύωση, μυϊκός πόνος/κράμπες, διαλείπουσα μυοσφαιρινοπάθεια/ανεπάρκεια καρνιτίνης όχιμης εμφάνισης, δυσανεξία στην άσκηση	Αποφυγή νηστείας και παρατεταμένης άσκησης, χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μακράς αλύσου και υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και πρωτεΐνες, συμπλήρωμα καρνιτίνης και λιπαρά οξέα μακράς αλύσου/τριγλυκερίδια μεσαίας αλύσου (MCT) ανάλογα τη σοβαρότητα της νόσου	Εξαρτάται από την ηλικία εμφάνισης του νοσήματος και την παρουσία ή μη πολυσυστημικής δυσλειτουργίας	Πλήρης ανεπάρκεια δύναται να παρουσιαστεί με συμπτώματα σοβαρής καρδιομυοπάθειας και θάνατο εντός των πρώτων ημερών ζωής
27	Ανεπάρκεια της Τρανσλοκάσης της Καρνιτίνης/Ακυλκαρνιτίνης	Υποκετοτική υπογλυκαιμία, κόμα, λήθαργος, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, αρρυθμίες, βλάβη σκελετικών μύων, υποτονία, ηπατική δυσλειτουργία και συχνά εγκεφαλοπάθεια, επιληψία, αναπτυξιακή υστέρηση, υπεραμινοαιμία και ηπατομεγαλία	Αποφυγή νηστείας και παρατεταμένης άσκησης, χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα μεσαίας αλύσου και υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, συμπλήρωμα καρνιτίνης και τριγλυκερίδιων μεσαίας αλύσου (MCT)	Ποικίλει και εξαρτάται από την έγκαιρη διάγνωση; Μη έγκαιρα διεγνωσμένες περιπτώσεις έχουν πτωχή πρόγνωση	Πολλά νεογνά δεν επιβιώνουν, ενώ άλλα έχουν ήπιες μορφές που εμφανίζονται κατά την παιδική ηλικία αλλά εμφανίζουν ρίσκο νευρολογικών βλαβών, ηπατικής ανεπάρκειας, κόματος, κρίσεων και αιφνίδιου θανάτου
28	Ανεπάρκεια της Αφυδρογονάσης του 3-Υδρόξυ-Ακυλο-CoA Μακράς Αλύσου	Κόμα, λήθαργος, διαλείπουσα υποκετοτική υπογλυκαιμία, ταχεία προοδευτική καρδιομυοπάθεια, υποτονία, ηπατική δυσλειτουργία, κρίσεις, προοδευτική μυοπάθεια και πολυνευροπάθεια, ραβδομύωση, μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, εντερική ψευδο-απόφραξη, κόμα και σύνδρομο αιφνίδιου βρεφικού θανάτου; Αυξημένη πιθανότητα λιπώδους ήπατος, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων και χαμηλά επίπεδα αμινοτεταλίων (σύνδρομο HELLP) στις ετερόζυγες μητέρες κατά την κύηση καθώς και επιπλοκών κύησης	Αποφυγή νηστείας και παρατεταμένης άσκησης, χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (LCT) και υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, συμπλήρωμα καρνιτίνης, DHA και τριγλυκερίδιων μεσαίας αλύσου (MCT), διάλυμα επείγουσας αντιμετώπιση	Μη έγκαιρα διεγνωσμένες περιπτώσεις έχουν πτωχή πρόγνωση	
29	Ανεπάρκεια της Τριδραστικής Πρωτεΐνης	<b>Σοβαρός Νεογνικός Φαινότυπος:</b> ηπατική στεάτωση, καρδιομυοπάθεια, σκελετική μυοπάθεια, νευροπάθεια; <b>Μέτρια Σοβαρός Βρεφικός Φαινότυπος:</b> υποκετοτική υπογλυκαιμία, μεταβολική οξέωση; Πυρετός, ναυτία, διάρροια, εμετός, υπογλυκαιμία, απόλεια αδυναμία, απόλεια ανταναικαστικών, καθυστέρηση στην ομιλία και το βάδισμα	Αποφυγή νηστείας και παρατεταμένης άσκησης, χορήγηση διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (LCT) και υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, συμπλήρωμα καρνιτίνης, DHA και τριγλυκερίδιων μεσαίας αλύσου (MCT), διάλυμα επείγουσας αντιμετώπιση	Μη έγκαιρα διεγνωσμένες περιπτώσεις έχουν πτωχή πρόγνωση	

## Πίνακας 6



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

# Νεογνικό ανιχνευτικό πρόγραμμα για την Κυστική Ίνωση : πιλοτική εφαρμογή

### Νεογνικό ανιχνευτικό πρόγραμμα για την κυστική ίνωση

#### 1. Η κυστική ίνωση

Η κυστική ίνωση είναι το συχνότερο γενετικό νόσημα της λευκής φυλής, είναι περιοριστικό για τη ζωή και κληρονομείται με τον αυτόσωμο υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η νόσος χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία των εξωκρινών αδένων, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να εκδηλώνουν συμπτώματα από το αναπνευστικό, το πεπτικό, τους ιδρωτοποιούς αδένες και οι άντρες και από το αναπαραγωγικό σύστημα. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων και τον βαθμό προσβολής των διαφόρων συστημάτων. Η Αχιλλειος πτέρνα των ασθενών με κυστική ίνωση είναι το αναπνευστικό σύστημα. Η πνευμονοπάθεια της κυστικής ίνωσης οδηγεί σε έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας με αποτέλεσμα το 90-95% των ασθενών να καταλήγει από αναπνευστική ανεπάρκεια.

Το υπεύθυνο για τη νόσο γονίδιο εδράζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 7 και κωδικοποιεί την CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) πρωτεΐνη. Με τη λεπτομερή ανάλυση του γονιδίου σε ασθενείς με κυστική ίνωση έχουν αναγνωριστεί μέχρι σήμερα πάνω από 2.000 μεταλλάξεις των οποίων η συχνότητα διαφέρει πληθυσμιακά και γεωγραφικά. Ο αριθμός των πασχόντων σε παγκόσμιο επίπεδο είναι περίπου 80.000 άτομα<sup>1</sup>. Υπολογίζεται ότι το 2 με 5% των ατόμων της Λευκής Φυλής φέρουν μία μετάλλαξη του CFTR γονιδίου (φορείς). Στη χώρα μας, η συχνότητα των φορέων υπολογίζεται στο 5% περίπου<sup>2</sup>. Η συχνότητα των φορέων στη βόρεια και κεντρική Ευρώπη είναι μεγαλύτερη απ' ό τι στην Αφρική και την Ασία. Αντίστοιχα, η συχνότητα της νόσου υπολογίζεται σε 1:2.000-2.500 γεννήσεις στη Λευκή Φυλή και μικρότερη στην Αφρικανική και την Ασιατική Φυλή. Η συχνότητα όμως της νόσου ποικίλει ευρέως ανάμεσα στις διάφορες χώρες, ακόμη και σε διαφορετικές περιοχές της ίδιας χώρας. Ενδεικτικά, ο αριθμός γεννήσεων πασχόντων ατόμων στην Ευρώπη κυμαίνεται από 1:1.350 γεννήσεις στην Ιρλανδία μέχρι 1:25.000 γεννήσεις στη

Φινλανδία. Ο μέσος όρος των γεννήσεων ατόμων με κυστική ίνωση στην Ευρώπη υπολογίζεται σε 1:3.500 με το ίδιο περίπου ποσοστό να ισχύει και για τη χώρα μας, με αποτέλεσμα να αναμένεται στην Ελλάδα η γέννηση 40 ασθενών ετησίως. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο γεννιούνται 1.000 παιδιά με κυστική ίνωση, χωρίς να υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στα δυο φύλα, με το συνολικό αριθμό των πασχόντων να φτάνει σήμερα στις 30.000<sup>3,4</sup>.

Η διάγνωση της κυστικής ίνωσης μέχρι πρόσφατα ήταν κατά βάση κλινική και ήταν απαραίτητη η εργαστηριακή επιβεβαίωση. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Κυστικής Ίνωσης τα κριτήρια βάσει των οποίων τίθεται η διάγνωση είναι: μία ή περισσότερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου ή οικογενειακό ιστορικό κυστικής ίνωσης ή θετικό αποτέλεσμα στο ανιχνευτικό πρόγραμμα νεογνών για κυστική ίνωση σε συνδυασμό με ένα από τα ακόλουθα: παθολογικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία ιδρώτα ή εντοπισμό δύο υπεύθυνων για τη νόσο μεταλλάξεων του CFTR γονιδίου ή παθολογικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία μέτρησης της διαεπιθηλιακής ρινικής διαφοράς δυναμικών<sup>5,6</sup>.

## **2. Ο νεογνικός ανιχνευτικός έλεγχος στην κυστική ίνωση**

Η ανεύρεση υψηλών τιμών θρυψινογόνου στο αίμα νεογνών με κυστική ίνωση, οδήγησε την Grossley στις αρχές της δεκαετίας του 1980, στην ανάπτυξη της μεθόδου μέτρησης του ανοσοενεργού θρυψινογόνου σε αποξηραμένη σταγόνα αίματος νεογνών (IRT, immunoreactive trypsinogen) καθιερώνοντας έτσι τον νεογνικό προσυμπτωματικό έλεγχο για την κυστική ίνωση<sup>7,8</sup>. Ο νεογνικός προσυμπτωματικός έλεγχος για την κυστική ίνωση, έχει καθιερωθεί σε όλες τις πολιτείες των Η.Π.Α από το 2010, καθώς και στις περισσότερες από τις χώρες της Ευρώπης<sup>9,10</sup>. Ειδικότερα, εθνικό πρόγραμμα νεογνικού ελέγχου για την Κυστική Ίνωση έχει καθιερωθεί σε 16 Ευρωπαϊκά Κράτη: Βόρεια Ιρλανδία (1984), Ουαλία (1996), Αυστρία (1997), Γαλλία (2002)<sup>11</sup>, Σκωτία (2003), Αγγλία (2007), Ρωσία (2007), Σλοβακία (2009), Τσεχία (2009), Πολωνία (2009), Ιρλανδία (2011), Ολλανδία (2011), Ελβετία (2011), Νορβηγία (2012), Τουρκία (2015)<sup>12</sup>, Πορτογαλία (2015). Στη χώρα μας στα πλαίσια του Εθνικού Συστήματος Υγείας, στον νεογνικό προσυμπτωματικό έλεγχο ελέγχεται ο ίδιος αριθμός νοσημάτων από το 1991 [Phenylketonuria (Phe) 1974, G6PD Deficiency 1977, Congenital Hypothyroidism

(CHT) 1979, Galactosemia (TGAL) 1991)]. Αντίθετα στα περισσότερα ευρωπαϊκά κράτη, παράλληλα με την αύξηση του αριθμού των νοσημάτων που ελέγχονται σήμερα από το νεογνικό screening, προστέθηκε και ο έλεγχος για την κυστική ίνωση. Τα οφέλη από τον νεογνικό προσυμπτωματικό έλεγχο της κυστικής ίνωσης και την επακόλουθη έγκαιρη διάγνωση περιλαμβάνουν την πρόληψη της δημιουργίας μονίμων βλαβών στον πνεύμονα, την καλύτερη σωματική ανάπτυξη, τη μείωση των ενδονοσοκομειακών νοσηλειών και τη δυνατότητα παροχής έγκαιρης γενετικής συμβουλευτικής στην οικογένεια<sup>13-15</sup>.

Η ευρεία εφαρμογή νεογνικών ανιχνευτικών προγραμμάτων για την κυστική ίνωση σε παγκόσμιο επίπεδο δικαιολογείται από το γεγονός ότι η νόσος πληροί τα διευρυμένα κριτήρια των Wilson και Jungner τα οποία οφείλουν να ικανοποιούνται πλήρως για κάθε νόσημα που πρόκειται να ενταχθεί σε ένα νεογνικό ανιχνευτικό πρόγραμμα<sup>16,17</sup>. Πιο συγκεκριμένα,

- Η ασθένεια είναι σοβαρή και χαρακτηρίζεται από χρόνια πνευμονοπάθεια η οποία οδηγεί σε έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας με αποτέλεσμα το
- 90-95% των ασθενών να καταλήγει από αναπνευστική ανεπάρκεια. Η έγκαιρη διάγνωση της και η επακόλουθη έγκαιρη έναρξη αγωγής καθυστερεί την ανάπτυξη μονίμων βλαβών στον πνεύμονα με αποτέλεσμα τη μείωση της θνησιμότητας. Τα κλινικά συμπτώματα της κυστικής ίνωσης, παρά το γεγονός ότι μπορεί να εμφανιστούν πολύ νωρίς, συχνά παραβλέπονται. Αξίζει να σημειωθεί ότι η επιβάρυνση της αναπνευστικής λειτουργίας μπορεί να συμβεί χωρίς την παρουσία εμφανών κλινικών συμπτωμάτων από το αναπνευστικό. Τα παραπάνω κάνουν επιτακτική την ανάγκη για άμεση διάγνωση.
- Η ασθένεια είναι πολύ συχνή (1:2.500-3.500 γεννήσεις).
- Η διάγνωση της νόσου μέσω του ανιχνευτικού προγράμματος είναι ακριβής και επιτρέπει το διαχωρισμό του φυσιολογικού από το παθολογικό. Το θετικό αποτέλεσμα επιβεβαιώνεται με τη δοκιμασία μέτρησης των χλωριούχων στον ιδρώτα (δοκιμασία ιδρώτα).
- Η κλινική διάγνωση βασιζόμενη στην κλινική συμπτωματολογία καθυστερεί την ανεύρεση των πασχόντων και τη σωστή αντιμετώπιση με σοβαρές επιπτώσεις στην πορεία και την πρόγνωση της νόσου.

- Το κόστος του νεογνικού ανιχνευτικού προγράμματος για την κυστική ίνωση δεν είναι απαγορευτικό<sup>18,19</sup>.

### 3. Είδη διαγνωστικών αλγορίθμων\* για την κυστική ίνωση

Όλα τα είδη των ανιχνευτικών πρωτοκόλλων που εφαρμόζονται διεθνώς για την κυστική ίνωση στηρίζονται καταρχήν στη μέτρηση του IRT, το οποίο άλλοτε ακολουθείται από την μέτρηση των συχνότερων για τον μελετώμενο πληθυσμό μεταλλάξεων που σχετίζονται με τη νόσο (DNA limited mutation analysis), άλλοτε από τη μέτρηση της πρωτεΐνης που σχετίζεται με παγκρεατίτιδα (Pancreatitis associated protein, PAP) και άλλοτε με την επανάληψη της μέτρησης του IRT στην ηλικία των 3 εβδομάδων. Υπάρχουν περισσότεροι από δώδεκα διαφορετικοί συνδυασμοί. χωρίς μέχρι σήμερα να έχει καθιερωθεί ένας διεθνώς αποδεκτός αλγόριθμος. Οι συχνότερα ακολουθούμενοι αλγόριθμοι για το νεογνικό screening της κυστικής ίνωσης φαίνονται στον πίνακα 1.

\*Η λογική σειρά ενεργειών για την επίλυση ενός προβλήματος σύμφωνα με καθορισμένου κανόνες.

**Πίνακας 1 : Οι συχνότερα ακολουθούμενοι αλγόριθμοι για το νεογνικό screening της κυστικής ίνωσης**

	Στρατηγική 1	Στρατηγική 2	Στρατηγική 3	Στρατηγική 4	Στρατηγική 5	Στρατηγική 6	Στρατηγική 7
<b>1ο βήμα</b>	IRT1	IRT1	IRT1	IRT1	IRT	IRT1	IRT1
<b>2ο βήμα</b>	IRT2	DNA	DNA	IRT2	DNA	PAP	PAP
<b>3ο βήμα</b>			EGA	DNA	IRT2	DNA	DNA
<b>4ο βήμα</b>							EGA

Σύμφωνα με διεθνείς μελέτες, έχει αποδειχθεί πως τα ποσοστά ανίχνευσης ετεροζυγωτών ή άτυπων περιπτώσεων της νόσου είναι υψηλότερα με τη στρατηγική IRT/DNA συγκριτικά με την στρατηγική IRT/PAP. Φαίνεται ότι η στρατηγική IRT/DNA

είναι κατάλληλη κυρίως για χώρες της Βόρειας Ευρώπης στις οποίες οι σπάνιες μεταλλάξεις εμφανίζονται με μικρότερη συχνότητα συγκριτικά με τη Νότια Ευρώπη<sup>20</sup>.

Αναφορικά με την στρατηγική IRT/PAP, αν και έχει διαπιστωθεί πως σχετίζεται με περισσότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα, θεωρείται προς το παρόν η πιο οικονομική στρατηγική. Όλα τα παραπάνω έχουν ιδιαίτερη σημασία και πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη, ειδικότερα όταν σχεδιάζεται η υλοποίηση του ανιχνευτικού νεογνικού ελέγχου για την κυστική ίνωση<sup>18</sup>.

#### **4. Προϋποθέσεις εφαρμογής ενός επιτυχημένου νεογνικού ανιχνευτικού πρωτοκόλλου για την κυστική ίνωση**

Οι απαραίτητες προϋποθέσεις για την εφαρμογή ενός επιτυχημένου ανιχνευτικού πρωτοκόλλου για την κυστική ίνωση έχουν τεθεί από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κυστικής Ίνωσης (ECFS best practice guidelines: the 2018 revision) και είναι:

- Ο αριθμός των δειγμάτων που απαιτούν επανάληψη λόγω κακής λήψης των σταγόνων αίματος να μην ξεπερνά τα 5 ανά 1000 δείγματα.
- Η ελάχιστη θετική προγνωστική αξία του προγράμματος πρέπει να είναι 0.3
- Ο αποδεκτός αριθμός των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων του νεογνικού ελέγχου υπολογίζεται στο 5%.
- Τα προγράμματα νεογνικού ανιχνευτικού ελέγχου είναι απαραίτητο να έχουν μια ελάχιστη ευαισθησία 95%. Εξαιρούνται του υπολογισμού τα νεογνά που γεννιούνται με ειλεό εκ μηκωνίου τα οποία θα πρέπει να διαγιγνώσκονται από τους χειρουργούς μετά την επέμβαση και να αποστέλλονται για γενετικό έλεγχο ή για test ιδρώτα σε κέντρα κυστικής ίνωσης, διότι τα νεογνά αυτά σε ένα μεγάλο ποσοστό έχουν αρνητικό IRT και η διάγνωση πρέπει να γίνεται κλινικά.
- Ο μέγιστος χρόνος για να τεθεί η διάγνωση ενός εξεταζόμενου τελειόμηνου βρέφους πρέπει να είναι το πολύ 58 ημέρες.
- Η δοκιμασία ιδρώτα θα πρέπει να διενεργείται εντός δυο εργάσιμων ημερών αφότου τεθεί η υποψία της νόσου και τα αποτελέσματα να ανακοινώνονται την ίδια ημέρα.

- Αναφορικά με τις cut-off τιμές του IRT, αξίζει να σημειωθεί ότι ο προσδιορισμός τους στην πορεία εφαρμογής θα γίνεται επί των εκατοστιαίων θέσεων των τιμών του IRT του εργαστηρίου.

Η ορθή στρατηγική της επιλογής του διερευνητικού αλγόριθμου μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα του νεογνικού ανιχνευτικού ελέγχου της κυστικής ίνωσης. Η μέτρηση της IRT την 1<sup>η</sup> εβδομάδα ζωής είναι ένα ευαίσθητο test για την ανίχνευση των νεογνών με κυστική ίνωση αλλά δεν είναι ειδικό. Η μέθοδος που αυξάνει την ειδικότητα του ελέγχου είναι η μέτρηση της PAP στα ύποπτα δείγματα η οποία οδηγεί στον περιορισμό του αριθμού των ψευδώς θετικών IRT δειγμάτων.

Είναι γεγονός ότι τόσο στην Αμερική όσο και στην Ευρώπη χρησιμοποιούνται διάφοροι διαγνωστικοί αλγόριθμοι στο νεογνικό πρόγραμμα της κυστικής ίνωσης.

Στις περιπτώσεις όπου κατά τον έλεγχο του νεογνικού screening, διαπιστωθεί ότι ένα νεογνό είναι φορέας της κυστικής ίνωσης, ουσιαστικής σημασίας είναι η χορήγηση στην οικογένεια προφορικής και γραπτής ενημέρωσης από τον παιδίατρο του screening ότι το βρέφος : α) δεν έχει κυστική ίνωση και β) είναι υγιής φορέας.

## **5. Προτεινόμενο πρωτόκολλο (αλγόριθμος)**

Λαμβάνοντας υπόψη τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των στρατηγικών που ακολουθούνται διεθνώς, συμπεραίνει κανείς ότι το καταλληλότερο ανιχνευτικό πρόγραμμα νεογνών για τον Ελληνικό πληθυσμό φαίνεται πως είναι εκείνο το οποίο στηρίζεται στην στρατηγική IRT/PAP/DNA/EGA. Στο παρόν ανιχνευτικό πρωτόκολλο που προτείνεται, η προσπάθεια ανίχνευσης των παιδιών με κυστική ίνωση θα ξεκινά με τη μέτρηση του IRT στις αποξηραμένες σταγόνες που αποστέλλονται από όλες τις μαιευτικές μονάδες την 3η ημέρα ζωής στα πλαίσια του Εθνικού Προγράμματος Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών. Η μέτρηση θα γίνεται με το σύστημα GSP της Perkin Elmer και η μέθοδος βασίζεται στην τεχνική ετερογενούς μη ανταγωνιστικής μεθόδου ανοσοχημικού προσδιορισμού τύπου Elisa όπου δυο μονοκλωνικά αντισώματα δεσμεύονται σε διαφορετικούς επιτόπους του IRT. Το σήμα φθορισμού είναι ανάλογο προς τη συγκέντρωση της IRT στο υπό μελέτη δείγμα. Εάν τα επίπεδα του IRT είναι αυξημένα, θα ακολουθεί μέτρηση της PAP. Η μέτρηση της PAP θα γίνεται με το σύστημα της Dynabio, το μοναδικό που δύναται να μετράει PAP σε αποξηραμένο αίμα και το οποίο χρησιμοποιείται σε πολλά Προγράμματα Νεογνικού Ελέγχου της κυστικής



ίνωσης. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος, θα ακολουθεί DNA ανάλυση για 50 μεταλλάξεις οι οποίες καλύπτουν το 80% των μεταλλάξεων στον Ελληνικό πληθυσμό και εφόσον βρεθεί μία μετάλλαξη θα γίνεται EGA καθώς και έλεγχος για ελλείμματα και διπλασιασμούς στο γονίδιο με τη μέθοδο NLPA. Για πολύ υψηλές τιμές IRT ανεξαρτήτως τιμής PAP, θα ακολουθεί ανάλυση DNA (safety-net procedure: δίκτυο ασφαλείας). Εάν ανευρεθούν δύο παθολογικές μεταλλάξεις, το νεογνό θα κατευθύνεται σε κέντρο κυστικής ίνωσης με σκοπό τη διενέργεια δοκιμασίας ιδρώτα και παρακολούθησης<sup>19-21</sup>.

Το μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι αφ' ενός όλες οι μετρήσεις πραγματοποιούνται με τη λήψη ενός και μόνο δείγματος και αφ' ετέρου ελαχιστοποιεί τις επαναλήψεις στη μέτρηση του IRT. Οι επαναλήψεις περιορίζονται μόνο στις περιπτώσεις όπου διαπιστώνεται α) τιμή IRT  $\geq 100\mu\text{g/L}$  σε συνδυασμό με τιμή PAP  $\geq 1.2\mu\text{g/L}$  ή τιμή IRT  $\geq 60\mu\text{g/L}$  σε συνδυασμό με τιμή PAP  $\geq 2.5\mu\text{g/L}$  χωρίς να διαπιστώνεται καμία μετάλλαξη, β) ανεύρεση μίας μετάλλαξης μετά από EGA και NLPA και γ) τιμή IRT  $\geq 100\mu\text{g/L}$  σε συνδυασμό με τιμή PAP  $< 1.2\mu\text{g/L}$ , ή τιμή IRT  $\geq 60\mu\text{g/L}$  σε συνδυασμό με τιμή PAP  $< 2.5\mu\text{g/L}$  (σχήμα 1).

Σχήμα 1. Σχηματική αναπαράσταση του προτεινόμενου ανιχνευτικού πρωτοκόλλου

