

HOMOTSÜSTINUURIA

OMIM #236200 ; ORPHA: 394

Sissejuhatus

Homotsüstinuuria on pärilik aminohapete ainevahetushaigus, mille korral kuhjub organismis aminohape homotsüsteiin. Aminohapped (AH) on karboksüülhapped, millest koosnevad valgud. Aminohapped jagunevad asendamatuteks ja asendatavateks. Asendatavad on need, mida organism suudab ise sünteesida, asendamatud AH-d tuleb saada toiduga. Homotsüsteiini toodetakse peaaegu kõigis inimese kudedes asendamatu aminohappe metioniini protsessimisel (demetüülimisel). Homotsüsteiini ainevahetuses mängivad olulist rolli ka B6-, B12- ja B9- vitamiinid.

Tekkepõhjused

Homotsüstinuuria klassikalist vormi (kõige levinum haigusvorm) põhjustab ensüümi *tsüstationiini beeta-süntaasi* (CBS) puudulikkus. Selle tagajärjel kuhjuvad üleliigne homotsüsteiin ja metioniin veres ning põhjustavad organismis kahjustusi. Ensüümi puudulikkus on tingitud mutatsioonist CBS geenis. Homotsüstinuuria teiste alavormide põhjuseks võivad olla muutused *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* või *MMADHC* geenides.

Inimesel on normaalselt 23 kromosoomipaari ehk kokku 46 kromosoomi, mis asuvad rakutuumas. 46-st kromosoomist on kaks sugukromosoomid, mis määravad lapse soo – tütarlapsel kaks X-kromosoomi (46,XX) ja poisslapsel X ja Y kromosoomid (46,XY). Normaalselt pärib laps ühe kromosoomi isalt, teise emalt. Igal kromosoomil on tuhandeid geene, milles sisalduv informatsioon on vajalik organismi toimimiseks. Piltlikult öeldes on geenid nagu retsept, mis annab täpseid juhiseid, kuidas organism peab arenema, kasvama ja funktsioneerima.

Esinemissagedus

Klassikalise homotsüstinuuria esinemissagedus maailmas on vähemalt 1:200 000 – 335 000. Teiste homotsüstinuuria alavormide esinemissagedus on oluliselt harvem.

Kliiniline pilt

Ravimata klassikalist homotsüstinuuriat iseloomustab närvisüsteemi kahjustus (sh psühhiaatrilised häired), pikk kasv, müoopia e lühinägelikkus, silmaläätse dislokatsioon, sidekoe nõrkus, südame- ja veresoonkonnahaigused (nt sagedased ja varases eas esinevad veresoonte trombid) ning skeletisüsteemi häired. Viimase alla kuuluvad näiteks küfoos e

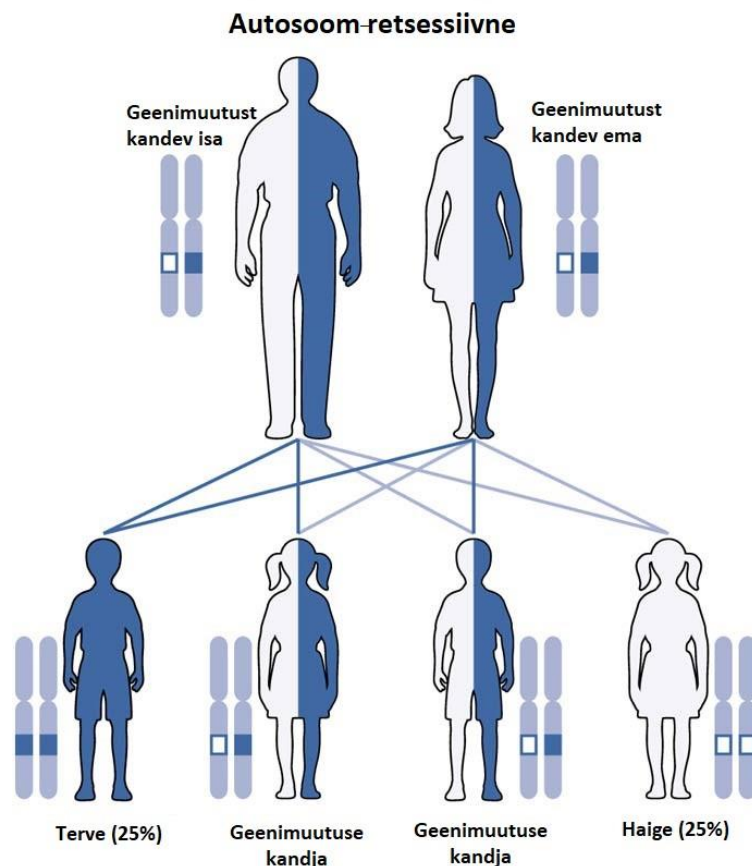
küürselgsus, skolioos e vildakselgsus ja osteoporoos e luukoe hõrenemine, mille korral on soodumus luumurdude tekkeks. Mõnel võib esineda ka arengu hilistumine ja õpiraskused. Homotsüstinuuria harvemaid alavorme iseloomustab intellektipuu, aeglasem kasv ja vähene kaaluive, epilepsiahood, liikumiskasv ja aneemia e kehvveresus.

Pärandumine

Homotsüstinuuria pärandub autosoom-retsessiivselt. Autosoomne tähendab, et muutus on autosoomses kromosoomis, mis on olemas nii mehel kui naisel ning seetõttu mõjutab haigus mõlemat sugu võrdselt. Retsessiivne tähendab, et haigus avaldub, kui haigestunu mõlemad geeni alleelid kannavad muutust CBS geenis (klassikalise vormi korral). Sellisel juhul haigestunud isiku kumbki vanem kannab ühes alleelis haigusseoselist muutust, kuid teine alleel on terve ja vanematel seega haigus ei avaldu ning neid nimetatakse haiguse kandjateks (joonis 1).

Homotsüstinuuriaga isik pärandab haigust põhjustava muutuse oma lastele:

- Kui partner kannab ühes alleelis haigusseoselist muutust, siis kordusrisk on 50%
- Kui partner samuti homosügoot, siis 100%
- Kui partner ei kannata haigusseoselist muutust, siis väga madal, võrreldav tavapopulatsiooniga



Joonis 1. Autosoom-retsessiivne pärandumine. Modifitseeritud. *Wikimedia, 2012.*

Diagnostika

Sõeltestil mõõdetakse homotsüsteinuuria avastamiseks aminohappe metioniini taset täisverest. Sõeltest võetakse rutiinselt kõigilt Eestis sündinud lastelt sünnitusosakonnas (sh. erahaiglates) või lastehaigla vastsündinute- või intensiivravi osakonnas. Proov tuleks koguda vastsündinu 3.-5. elupäeval, kindlasti mitte varem kui 48 elutunni vanuses ja soovitatavalt mitte hiljem kui 7. elupäeval. Eesti Vabariigi kodanikele on sõeltestimine tasuta kõigi 21 haiguse osas ning selle eest tasub Eesti Tervisekassa.

Sõeltestimise eesmärk on kaitsta lapsi kaasasündinud hüpotüreooosi ja ravitavate ainevahetushaiguste (a/v haiguste) korral tekkivate tervise- ja arenguprobleemide eest. Esimestel elunädalatel on lapsed sageli asümptoomsed või haiguse kliinilised tunnused on väheväljendunud ja mittespetsiifilised (sarnanevad ka muudele, palju sagedamini esinevatele haigustele), mistõttu ilma sõeltestita ei oleks õigeaegne ravi alustamine enamasti saavutatav. Esimesel elukuul alustatud raviga on aga enamik probleeme ärahoitavad ja lapse areng kulgeb eakohaselt.

Ravi ja käsitus

Homotsüsteinuuria raske kliinilise pildi kujunemist on võimalik vältida varakult alustatud spetsiaalse dieediga, kus valgu ja aminohappe metioniini tarbimist on **rangelt** kontrollitud. Aminohapete taset veres tuleb pidevalt mõõta kontrollimaks, et oleks tagatud adekvaatne dieet ja et AH-te tase püsiks vajalikes normides. Ravi hõlmab veel B6-, B9- ja B12- vitamiinide lisaks tarbimist. Ligikaudu 50% patsientidest on tundlikud B6-vitamiini teraapiale, mis tähendab, et neil aitab vitamiini tarbimine vähendada homotsüsteiini ja metioniini taset veres. Homotsüsteinuuria raviks on olemas ka ravim, mille toimeaine on betaiin. Betaiin vähendab vere homotsüsteiinisaldust, mille tulemusena homotsüsteiin protsessitakse tagasi metioniiniks. Ravim aitab (koos dieedipiirangute ja vitamiinide manustamisega) haigussümptomeid leevendada.

Ravivõimaluste sobivuse ja vajalikkuse üle otsustab raviarst.

Kasutatud kirjandus

MedlinePlus [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [updated 2023 May 01]. Homocystinuria; [updated 2023 May 01; cited 2023 Jun 08]; [about 5 p.]. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/homocystinuria/>

Homocystinuria due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. NORD – National Organization for Rare Disorders, Inc. Last updated: April 01, 2021