



TSITRULLINEEMIA TÜÜP I

ORPHA: 247525 OMIM # 215700

Esinemissagedus: 1-9 / 100 000

Ülevaade

Tsitrullineemia tüüp I (CTLN1, ka klassikaline tsitrullineemia) on haruldane geneetiline haigus, mis kuulub uurea tsükli häirete hulka. Selle alavormid on asümptomaatiline vorm, vastsündinua äge ehk klassikaline vorm, leebem täiskasvanueas algav vorm ning raseduse ajal või pärast rasedust algav vorm.

CTLN1 sümptomite tekke põhjuseks on ensüüm argininosuktsinaadi süntetaasi (ASS) defitsiit, mida keha vajab lämmastiku kehast väljutamiseks. Kui keha ei ole võimeline lämmastikku piisavas koguses väljutama, siis see kuhjub ammooniumi kujul (tekib hüperammoneemia). Kuhjumine tekib veres, ajus ning muudes kehavedelikes ning see põhjustab omakorda sümptomeid. CTLN1-ga vastsündinute peamised sümptomid on oksendamine, söögist keeldumine, progresseeruv loidus ning koljusisese rõhu tõusu sümptomid. Kiire ravi alustamise puhul on võimalik eluiga pikendada, kuid tihti esineb neuroloogilisi jääknähte. Täiskasvanueas avalduva vormi puhul võib haiguse kulg olla vähem agressiivne, kuid hüperammoneemia episoodid kulgevad sarnaselt haiguse raskema vormiga.

Tekkepõhjused

CTLN1 põhjuseks on geneetilised muutused ASS ensüümi kodeerivas geenis *ASS1*. Tagajärjeks on ensüümi puudulikkus. ASS on osa uurea tsüklist, mille ülesandeks on kehas olevate lämmastikku sisaldavate ühendite (mida inimene saab peamiselt toidus olevatest valkudest aminohapete kujul) kahjutuks tegemine ning muutmine uureaks, et need saaks turvaliselt kehast uriini kujul eritada. Kui uurea tsükkel on häirunud, ei ole võimalik kehas leiduvaid lämmastikühendeid uureaks muuta ning need kuhjuvad veres, liigvoris, ajus ja muudes kehavedelikes ammooniumina, mis on neurotoksilise toimega ning põhjustab CTLN1-le iseloomulikke sümptomeid.

Kliiniline pilt

CTLN1 sümptomid on põhjustatud kõrgest ammooniumi tasemest. Ägeda vastsündinua vormi puhul tekivad sümptomid 24-72h pärast sündi, üldjuhul pärast esimest valku sisaldavat toidukorda. Iseloomulikeks esmasteks sümptomiteks on isu kadumine, söömisest keeldumine, loidus, oksendamine ja kergesti ärrituvus. Võivad esineda krambihood, madal lihastoonus (hüpotoonia), hingamishäired, maksakahjustus ja -puudulikkus ning ajuturse. Kui ravi ei osutata õigeaegselt, võib laps langeda koomasse kõrge ammooniumitaseme tõttu liigvoris (tekib hüperammoneemiline kooma). CTLN1 diagnoosiga lastel võib esineda ka pikaajalisi neuroloogilisi kõrvalekaldeid, näiteks intellektipuue. Seda suurema tõenäosusega neil, kes on olnud kauem kui kolm päeva hüperammoneemilises koomas.

Haigus võib avalduda ka hilisemas lapseas. Sel juhul võivad sümptomiteks olla kasvu- ja kaaluibe puudulikkus, suure valgusisaldusega toitude vältimine, liigutamisel koordinatsioonihäire (ataksia), tahtmatud rütmilised liigutused (nt. hüppeliigese kloonus), loidus ja oksendamine. Hüperammoneemia võib kulgeda sellisel juhul episooditi, kuid õige käsitlusega võib siiski viia hüperammoneemilise koomani.

Raseduse ajal või pärast rasedust avalduva CTLN1 puhul on iseloomulikeks ägenemise sümptomiteks migreenid, loidus, krambihood, segadusseisund, iseloomumuutused (maania, psühhoos jms.), hallutsinatsioonid, ajuturse ja kooma.

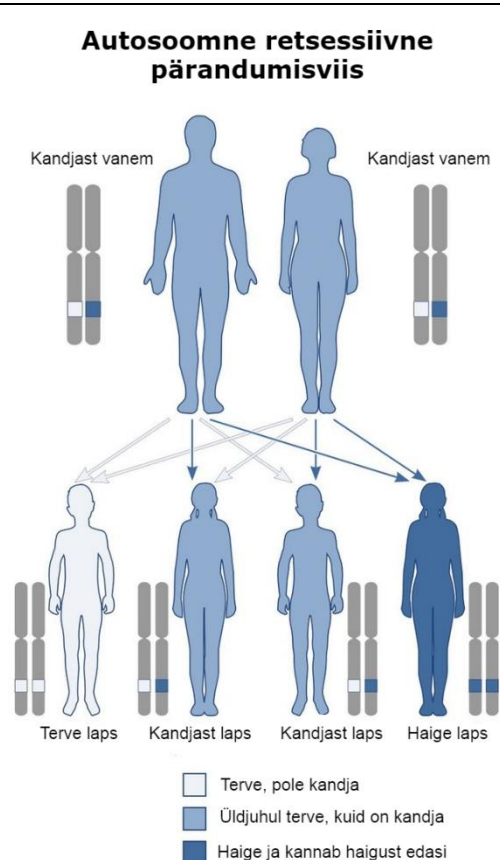
Mõnel juhul ei ole CTLN1-ga inimesel sümptomeid.

Pärandumine

CTLN1 pärandub autosoom-retsessiivse mustri järgi (joonis 1) ning avaldub nii homosügootidel kui kombineeritud heterosügootidel. See tähendab, et haiguse avaldumiseks on vaja, et inimene oleks enda mõlemalt vanemalt pärinud *ASS1* geenis sama muutusega alleeli või kaks erinevat muutusega alleeli. Pärides ühe muutusega alleeli, on inimene haiguse kandja ja võib haigust edasi pärandada, kuid tal endal haigussümptomid ei avaldu.

CTLN1-ga isiku järeltulija on samuti haige järgmiste tõenäosustega

- kui tema partner kannab ühes alleelis haigusseoselist muutust (ehk on haiguse kandja), siis kordusrisk on 50%;
- kui tema partner on samuti homosügoot ehk haigusseoseline muutus esineb mõlemas geenikoopias, siis kordusrisk on 100%;
- kui partner ei kanna haigusseoselist muutust, siis on risk väga madal ehk võrreldav tavapopulatsiooni riskiga ehk Kui mõlemad vanemad on kandjad, on 25% võimalus, et sünnib haigustunnustega laps, 25% võimalus, et lapsel on 2 tervet alleeli ja 50% võimalus, et laps on haige alleeli kandja. Harva esineb *de novo* ehk uusmuutusi.



Joonis 1. Autosoomne retsessiivne pärandumisviis.
Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2023

Jälgimine ja ravi

CTLN1 ravi põhimõtteks on õigeaegne haiguse diagnoosimine ning kehas ammooniumi taseme ja koljusisese rõhu väärtuste korrigeerimine. Hüperammoneemiliste episoodide puhul on õigeaegne ravi tõsiste tüsistuste vältimiseks esmatähtis. Episoodide saab leevendada läbi ravimite nagu Buphenyl, Ammonul ja Ravicti (mõnel juhul ka arginiin), mis avaldavad toimet pärssides ammooniumi teket või soodustades selle eritumist. Täieliku ASS ensüümi puuduse korral ei pruugi õigeaegne ravi ära hoida korduvaid hüperammoneemilisi episoodide ning nende tüsistusi.

Tihti kasutatakse CTLN1 ravis spetsiifilist dieeti, mille eesmärgiks on pärssida liigse ammooniumi teket läbi tarbitud valkude koguse piiramise. Laste puhul on sealjuures tähtis jälgida, et dieedis oleks siiski piisavalt valku, et tagada lapse normaalne areng. Dieet võib koosneda suure kalorsusega toitudest, mis sisaldavad väheses koguses valku ning juurde manustatakse asendamatuid aminohappeid, vitamiine ja muid mikrotoitaineid.

Kui hüperammoneemilised episoodid kulgevad oksendamise ja loidusega, vajab inimene haiglaravi ning mõnel juhul on vaja ammooniumi verest välja filtreerimine hemodialüüsi abil. Mõnel juhul võib maksasiirdamine parandada elukvaliteeti ja pikendada eluiga.

CTLN1-ga inimeste jälgimine on tähtis, et võimalikult vara tuvastada sümptomid, mis viitavad koljusisese rõhu tõusule ning ennetada hüperammoneemilise episoodi teket. Peamised ohumärgid on muutused tuju, peavalu, loidus, iiveldus, oksendamine, isu kadumine, tahtmatud rütmilised liigutused (tihti hüppeliigeses, kloonus). On tähtis ka patsientide vere ammooniumi ja aminohapete taseme perioodiline hindamine ravi ja dieedi optimaalseks käsitluseks.

Tsitruilineemia tüüp I on Eestis vastsündinute sõeluuringu kavas ning selle suhtes skriinitakse vanema nõusolekul kõiki Eestis sündinud lapsi. Sõeltestil mõõdetakse tsitrullineemia tüüp I avastamiseks aminohappe tsitrulliini taset täisverest.

Prognosis

CTLN1 õigeaegne tuvastamine, jälgimine ja ravi on eluea ja -kvaliteedi jaoks esmatähtis - ravimata vastsündinu ägeda tsitrullineemia tüüp I-ga võib elada vaid paar nädalat. Kuid ka õigel ajal ja korrektselt alustatud ravi korral esinevad tihti neuroloogilised tüsistused ja prognos sõltub suurel määral haiguse raskusastmest (kas tegemist on osalise või täieliku ASS ensüümi puudulikkusega), avaldumisest ja vormist.

Kasutatud kirjandus

1. NORD: <https://rarediseases.org/rare-diseases/citrullinemia-type-1/>
2. OMIM: <https://omim.org>
3. Orphanet: <https://www.orpha.net>
4. Zielonka M, Kölker S, Gleich F, Stützenberger N, Nagamani SCS, Gropman AL, Hoffmann GF, Garbade SF, Posset R. (Sep 2019). Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC) and the European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD). Consortia Study Group. Early prediction of phenotypic severity in Citrullinemia Type 1. Ann Clin Transl Neurol. 6(9):1858-1871.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6764635/>
5. Quinonez SC, Lee KN. (Jul 2004) Citrullinemia Type I. 7 GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1458/>