

Vastsündinute sõeluuring kaasasündinud ainevahetushaiguste ning hüpötüreoosi suhtes

Geneetika ja personaalmeditsiini keskus, laboratoorse geneetika osakond, ainevahetuslabor, tel. 731 9485, www.kliinikum.ee/geneetika/

Alates 1. jaanuarist 2021 a. kuuluvad üle-eestilisse vastsündinute sõeluuringu programmi kaasasündinud hüpötüreoos ja järgmised pärilikud ainevahetushaigused:

Aminohapete ainevahetushäired	Orgaanilised atsidiuriad	Rasvhapete (RH) ainevahetushäired
*Fenüülketonuuria *Vahtrasiirupi tõbi *Türosineemia tüüp I *Homotsüstinuuria *Arginineemia *Tsitruullineemia tüüp I	*Isovaleriaatatsidiuria *Metüülmalonaatatsidiuria *Vitamiin B12 puudulikkus *Propionaatatsidiuria *Glutaaratsidiuria tüüp I *Glutaaratsidiuria tüüp II	*Keskmise ahelaga RH oksüdatsiooni puudulikkus *Pika ahelaga RH oksüdatsiooni puudulikkus *Väga pika ahelaga RH oksüdatsiooni puudulikkus *Karnitiini transporteri defitsiit *Karnitiini-atsüülkarnitiini translokaasi puudulikkus *Karnitiini palmitoültransferaas I puudulikkus *Karnitiini palmitoültransferaas II puudulikkus
Monosahharidoos *Galaktoseemia		

Enamik ainevahetushaigusi päranduvad järglastele autosoom-retsessiivselt, mistõttu kordusrisk järgmisele pere lapsele on vähemalt 25% ning suguvõsas võivad puududa eelnevalt igasugused viited geneetilistele haigustele.

Kaasasündinud hüpötüreoosi (KSHT) ehk kilpnäärme alatalitluse korral on organismis liiga vähe kilpnäärme poolt toodetavaid hormoone, mis mängivad olulist rolli lapse arengus. Selle põhjuseks on tavaliselt kilpnäärme arengu häire looteas – aplaasia, hüpoplaasia või ektoopia, harva ka kilpnäärme düshomogenees või hüpotaalamuse-hüpofüüsi patoloogia. Eestis sünnib keskmiselt üks KSHT-ga laps iga 4500 vastsündinu kohta. 90% KSHT juhtudest esinevad sporaadiliselt, vaid 10% juhtudest on tegemist haiguse päriliku genesiga. KSHT põhjustab ravimata juhtudel lapse raske füüsilise ja vaimse arengu mahajäämuse. Varakult alustatud hormoonasendusraviga on võimalik haigusest tulenevad tüsistused ära hoida ja lapse kasv ning areng kulgevad normaalselt.

Sõeluuringul määratakse ainult kilpnääret stimuleeriva hormooni e türeotropiini (TSH) taset veres, kaasvalt ei määrata vaba türoksiini (ft4). Kilpnäärme alatalitluse korral TSH tase tõuseb negatiivse tagasiside puudumise tõttu kilpnäärme hormoonide poolt. TSH on kilpnäärme alatalitluse kõige tundlikum marker, mille sisaldus võib olla suurenenud juba haiguse subkliinilises staadiumis, kui kilpnäärme hormoonide tase on veel referentsväärtuste piires.

Fenüülketonuuria (FKU) on aminohapete ainevahetuse häire, mille korral on ensüüm fenüülalaniini hüdroksülaasi puudulikkuse tõttu häirunud fenüülalaniini (Phe) hüdroksüülimine organismis. Phe on toiduvalgu koostisosa, mida leidub muuhulgas ka rinnapiimas ja tavalises imiku piimasegus. Toiduga saadav Phe jääb FKU korral hüdroksüülimate, kuhjub veres ja seejärel ladestub ajukoes, mis põhjustab lapse arengupeetuse. Haiguse varase diagnoosimise korral on võimalik alustada ravidieeti ja

lapse areng kulgeb normaalselt. FKU on kõige sagedasem pärilik ainevahetushaigus Eestis, esinemissagedusega 1:6080.

Sõeluuringul mõõdetakse Phe taset veres.

Vahtrasiirupi tõbi on ainevahetushäire, mis on oma nime saanud haigete omapärase vahtrasiirupilõhnalise uriini järgi. Tõvel esineb 5 alavormi, neist kõige raskema kuluga on klassikaline vahtrasiirupi tõbi, mis moodustab 75% kõikidest haigusvormidest. Haigust põhjustab hargnenud ahelaga aminohapete ehk leutsiini, isoleutsiini ja valiini metabolismis osaleva ensüümi (hargnenud ahelaga α -ketohapete dehüdrogenaasi (HAAK-DH)) defekt, mis viib leutsiini, valiini, isoleutsiini ja nende ketoderivaatide kuhjumiseni veres. Nende vaheühendite liig kahjustab lapse kesknärvisüsteemi. Haigetel imikutel võib esineda äge dehüdratatsioon, ketoatsidoos, krampid ning teadvushäire kuni koomani. Ravimata juhtudel on krooniliseks haiguse ilminguks vaimne ja füüsiline alaareng. Esinemissagedus riigiti on suhteliselt varieeruv: keskmiselt 1:120 000 – 500 000 elussünni kohta. Eestis on senini diagnoositud paar juhtu.

Sõeluuringul mõõdetakse valiini (Val) ja leutsiini (Leu) taset veres.

Türosineemia (tüüp I) on aminohapete ainevahetushäire, millel on kolm erinevat alatüüpi. Esimene haigustüüp on kõige sagedasem ja selle korral on häirunud ensüüm fumarüül-atseetoatsetaadi hüdrolaasi funktsioon, mistõttu ei katalüüsita toksilisi (eriti maksa- ja neerukoele) maleüül-atseetoatsetaati ja fumarüül-atseetoatsetaati ohutuks fumaraadiks ja atseetoatsetaadiks. Kuhjunud fumarüül-atseetoatsetaati konverteeritakse suktsinüül-atsetooniks (SucA), mis samuti on toksiline ning koos maleüül-atseetoatsetaadi ja fumarüül-atseetoatsetaadiga suudavad alküülida DNA-d, mis võib soodustada tuumorogeneesi. Haiguse kulgu, raskust ning avaldumisaega võivad olla väga erinevad ka perekonnasiseselt. Ravimata juhtudel võivad esimest tüüpi türosineemia sümptomid ilmuda juba peale esimesi elukuid. Laps võtab kehvasti kaalus juurde ning tal esinevad seedetrakti kaebused, samuti võib türosineemia põhjustada juba varajases lapseas ägedat maksapuudulikkust, maksatsirroosi ja/või maksavähki. Lisanduda võib ka neerude funktsioonihäire. Ravimata juhtudel on lapse eluiga keskmiselt 10 aastat. Maailmas on haiguse levik 1:100 000. Eestis on senini diagnoositud türosineemiat ühel juhul.

Sõeluuringul mõõdetakse türosiini ja selle ainevahetuse vaheühendi suktsinüül-atsetooni (SucA) taset veres.

Homotsüstinuuria on pärilik aminohapete ainevahetushaigus, mille korral on häiritud metioniini täielik metabolism organismis. Homotsüstinuuria klassikalist vormi (kõige levinum) põhjustab ensüüm tsüstationiini beetasüntaasi (CBS) puudulikkus, mille tulemusena homotsüsteiini ei katalüüsita tsüsteiiniks. Organismis kuhjuvad homotsüsteiin ja metioniin (Met).

Ravimata juhtudel esineb närvisüsteemi kahjustus (s.h psühhiaatrilised häired), sidekoe nõrkus, südame- ja veresoonkonnahaigused (nt sagedased ja varases eas esinevad trombid) ning lihas- ja luukahjustus (küfoos, skolioos, osteoporoos). Klassikalise homotsüstinuuria esinemissagedus maailmas on vähemalt 1:200 000 – 335 000. Teiste homotsüstinuuria alavormide esinemissagedus on oluliselt väiksem.

Sõeluuringul mõõdetakse metioniini (Met) taset veres.

Arginineemia on pärilik ainevahetushaigus, mis kuulub ureatsükli häirete hulka. Ureatsükkel muudab liigse toksilise ammoniaagi neutraalseks vesilahustuvaks ureaks. Arginineemiat põhjustab ensüüm arginaasi puudulikkus, mille tulemusena arginiini (Arg) ei hüdrolyüsita ornitiiniks ja ureaks.

Sageli ilmnevad esmased sümptomid alles peale teist eluaastat. Kaebusteks on lihastoonuse suurenemine, treemor, epilepsia ja vaimse arengu mahajäämus.

Sõeluuringul mõõdetakse arginiini (Arg) taset veres.

Tsitruilineemia tüüp I ehk klassikaline tsitrullineemia on pärilik ainevahetushaigus, mis kuulub ureatsükli häirete hulka. Ureatsükli toimub liigse toksilise ammoniaagi metabolism neutraalseks vesilahustuvaks ureaks. Tsitrullineemia tüüp I põhjustab

ensüüm argininosuksinaadi süntetaasi puudulikkus, mille korral tsitrulliini ei liideta aspartaadiga ning häirub tsükli töö, mis põhjustab ammooniumi ja tsitrulliini kuhjumise organismis.

Sageli ilmnevad tervisemured juba esimestel elupäevadel: vastsündinu tundub sünnijärgselt terve, kuid ammooniumi kuhjudes muutub esimese elunädala lõpuks loiuks, isutuks, esinevad oksendamised, krambid ja teadvushäire. Selline haigusseisund vajab kiiret ja adekvaatset ravi.

Väga harva võib esineda ka kergemaid haigusvorme, mil kaebused algavad alles koolieas (veel harvem täiskasvanuna). Hilise algusega haiguse korral kurdavad patsiendid perioodiliste ja väga intensiivsete peavalude üle. Kaasuda võib ka nägemishäireid, tasakaalu ja koordineerimisprobleeme ning väsimust ja kurnatust. Samas on teada ka üksikuid patsiente, kes ealeski haigussümptomeid ei koge.

Sõeluuringul mõõdetakse tsitrulliini (Cit) taset veres.

Isovaleraatatsiduuria on orgaaniliste atsidiuriate gruppi kuuluv ainevahetushaigus, mida põhjustab ensüüm isovalerüül-koensüüm A dehüdrogenaasi puudulikkus, mistõttu ei kataboliseerita leutsiini täielikult ning organismis kuhjuvad isovalerüül-koensüüm A derivaadid nagu isovaleraat, 3-hüdroksüisovaleraat ja N-isovalerüülglütsiin. Neist viimane konjugeerub karnitiiniga moodustades isovalerüülkarnitiini (C5).

Isovaleraatatsiduuria korral on terviseprobleemid väga varieeruvad, avaldudes nt organismi kataboolsete seisundite korral kerge üldseisundi häirena, samas võib haiguse esmaväljenduseks olla vastsündinu ea loidus ja isutus, mis kulmineerub teadvushäire ja letaalse lõppega. Selle haiguse esinemissagedus Ameerika Ühendriikides on 1:250 000.

Sõeluuringul mõõdetakse isovalerüülkarnitiini (C5) taset veres.

Metüülmalonaatatsiduuria on orgaaniliste atsidiuriate gruppi kuuluv ainevahetushaigus, mida põhjustab ensüüm metüülmalonüül-koensüüm A mutaasi puudulikkus, mistõttu kuhjuvad organismis metüülmalonüül-koensüüm A ja selle derivaadid nagu metüülmalonaat. Nende metaboliitide taseme tõus põhjustab ensüüm propionüül-koensüüm A karboksülaasi aktiivsuse langust, mis omakorda viib propionaadi ja propionüül-koensüüm A metaboliitide (nagu propionüülkarnitiini (C3)) tõusule vereseerumis ja uriinis. Metüülmalonaatatsiduuria korral võivad terviseprobleemid olla väga varieeruvad: raske ravimata haigusvormi korral ilmnevad imikul oksendamine, dehüdratatsioon, lihaskrampid, teadvushäire ja hepatomegalia, mis harvadel juhtudel viib imiku surmani. Kroonilise ravimata haiguse korral on neil lastel toitumisprobleemid, vaimne alaareng, krooniline neerupuudulikkus ja sagedased kõhunäärme põletikud, mistõttu enamik neist patsientidest täiskasvanuikka ei jõua.

Sõeluuringul mõõdetakse propionüülkarnitiini (C3) taset veres.

Vitamiin B₁₂ puudulikkuse korral on häiritud ensüümi metüülmalonüül-koensüüm A mutaasi funktsioon, kuna selle ensüümi kofaktor on vitamiin B₁₂. Selle vitamiini puudulikkuse korral on häiritud sama metabolismirada kui metüülmalonaatatsiduuria korral (vt metüülmalonaatatsiduuria). Seega sõeluuringul ei määrata vitamiin B₁₂ otseselt vaid hinnatakse propionüülkarnitiini (C3) taset.

Vitamiin B₁₂ on oluline rolli erinevates ainevahetusradades, lisaks vajab organism seda vereloomes, rakkude regeneratsiooniprotsessis ning närvisüsteemi arengus. Vastsündinu/imiku vitamiin B₁₂ puudulikkus väljendub sageli lapse rahutuses, unehäiretes, lihastoonuse tõusus või languses, arengu hilistumises ning harvematel juhtudel tekib krambisündroom.

Sageli põhjustab imikute vitamiin B₁₂ puudulikkust ema vähene lihasöömine ja/või vitamiin B₁₂ imendumishäire raseduse ajal. Nii ei saa sündiv laps esimeseks elupoolaastaks (kuni laps hakkab ise liha sööma) kaasa piisavaid vitamiinivarusid ning ka rinnapiim ei sisalda imiku kasvuks ja arenguks vajalikku hulga vitamiin B₁₂.

Sõeluuringul mõõdetakse propionüülkarnitiini (C3) taset veres.

Propionaatatsiduuria on orgaaniliste atsidiuriate gruppi kuuluv ainevahetushaigus, mida põhjustab ensüüm propionüül-koensüüm A karboksülaasi puudulikkus, mistõttu kuhjuvad

seerumis ja uriinis propionaat ning propionüül-koensüüm A metaboliidid, nagu propionüülkarnitiin (C3), 3-hüdroksü-propionaat ja metüültsitraat.

Propionaatatsiduuria korral algavad terviseprobleemid tavaliselt juba esimestel elupäevadel: esineb loidus, isutus, oksendamine ja lihashüpotoonia, mis meditsiinilise vahelesegamiseta lõpeb sageli teadvushäire ja krambisündroomiga. Väga harva võib haigus olla hilisema algusega ning siis on kliiniline kulg oluliselt tagasihoidlikum.

Esinemissagedus maailmas on 1:100 000 inimese kohta.

Sõeluuringul mõõdetakse propionüülkarnitiini (C3) taset veres.

Glutaaratsiduuria tüüp I on orgaaniliste atsidiuriate gruppi kuuluv ainevahetushaigus, mille korral esineb ensüüm glutarüül-koensüüm A dehüdrogenaasi puudulikkus. Selle haiguse korral on häiritud lüsiini, hüdroksülüsiini ning trüptofaani lammutamine organismis ning kuhjub glutarüül-koensüüm A, mis esterdatakse karnitiiniga ning moodustub glutarüülkarnitiin (C5DC).

Ravimata juhtudel põhjustab see haigus esimesel eluaastal arengu mahajäämust ja lihasdüstooniat, millele lisandub epilepsia. Kliinilises pildis esineb lai varieeruvus – ning kergematel juhtudel võib haigus avalduda ka alles täiskasvanuna. Glutaaratsiduuria tüüp I esinemissagedus on orienteeruvalt 1:100 000.

Sõeluuringul mõõdetakse glutarüülkarnitiini (C5DC) taset veres.

Glutaaratsiduuria tüüp II korral võib esineda kaks erinevat defekti – elektroni ülekandva flavoproteiini ja/või elektroni ülekandva flavoproteiini dehüdrogenaasi defekt. Need ühendid on vajalikud elektronide ülekandeks β -oksüdatsiooniprotsessist mitokondriaalsesse hingamisahelasse. Seega on selle defekti korral vastsündinu vereplekis määratavad mitmed erineva ahelapikkusega atsüülkarnitiinid ehk karnitiiniga seotud rasvhapped, kuid silmatorkav tõus on butürüülkarnitiini (C4) osas.

Sageli avaldub ravimata juhtudel haigus imiku või väikelapseas perioodiliste ägedate üldseisundihäiretena, mille kliiniliseks väljenduseks on hüpoglükeemia koos teadvushäirega, harvemal juhul võib tekkida ka äkksurm. Sageli on haigust vallandavateks teguriteks palavikuga kulgevad ägedad haigestumised ja/või pikad toitmispausid. Haigetel võib harvadel juhtudel esineda ka kaasasündinud arenguanomaaliaid – erinevad aju vääreendid, hepatomegalia, dilatatiivne kardiomiopaatia, neerude vääreendid (s.h tsüstid) ja omapärane välimus. Haiguse kergemate juhtude korral esineb patsientidel vaid tugeval füüsilisel koormusel tekkiv lihasnõrkus.

Sõeluuringul mõõdetakse butürüül (C4)- ja glutarüülkarnitiini (C5DC) taset veres.

Keskmise pikkusega rasvhapete oksüdatsiooni defekt on pärilik ainevahetushaigus, mille korral on häirunud keskmise ahelaga rasvhapete katabolism rakkudes. Seda põhjustab keskmise ahelaga rasvhapete atsüül-koensüüm A dehüdrogenaasi (MCAD) puudulikkus. Antud haigusega patsiendi veres kuhjuvad keskmise ahelaga rasvhapped (C6–C8). Rasvhapped on oluline lisaenergia allikas pikkade toitmispause/nälguse ja palavikuga kulgevate ägedate haigestumiste korral. Nii avaldub haigus sageli juba esimestel eluaastatel, põhjustades hüpoglükeemiat, teadvushäireid ja/või krampe. 25% haigetest on esmaseks haiguse avaldumiseks äkksurm.

MCAD puudulikkus on kõige sagedasem β -oksüdatsiooni defekt Euroopas, mille esinemissagedus on keskmiselt 1 : 12 000. Eestis on seda haigust diagnoositud vaid ühel korral, kuid lähtudes kõige sagedasema geenimuutuse (kuni 90% haigetel leitav mutatsioon) kandlusest tervetel Eesti vastsündinutel, siis võiks haiguse esinemissagedus olla meil 1: 193 000 (sarnane Soomega 1: 147 000).

Sõeluuringul mõõdetakse karnitiiniga seotud rasvhapet oktanoüülkarnitiini (C8) taset veres.

Pika ahelaga rasvhapete oksüdatsiooni defekt on pärilik ainevahetushaigus, mille korral on häirunud pika ahelaga rasvhapete β -oksüdatsioon rakkudes. Haigust põhjustab ensüümi pika ahelaga 3-hüdroksüül-koensüüm A dehüdrogenaasi (LCHAD) puudulikkus, mis põhjustab pika ahela ja hüdroksüülrühmaga rasvhapete (seotud karnitiiniga), nagu 3-

hüdroksüstearoüül- (C18OH) ja 3-hüdroksüpalmitoüülkarnitiini (C16OH), taseme tõusu veres.

Rasvhapped on oluline lisaenergia allikas pikkade toitmispauside/nälguse ja palavikuga kulgevate ägedate haigestumiste korral. Nii avaldub haigus sageli juba esimestel eluaastatel, põhjustades lapsel hüpoglükeemiat, millega võib kaasneda krambisündroom, kooma, maksa funktsioonihäire ja südame rütmihäired, halvemal juhul ka südame seiskumine ning äkksurm. Harva esineb krooniline haiguskulg, millele on samuti iseloomulik maksa düsfunktsioon ja/või hepatomegalia koos hüpotoonia ja arengu mahajäämusega. Kaasvalt võib hilisemas elus lisanduda silma võrkkesta kahjustus ja perifeerne neuropaatia. Eestis on LCHAD puudulikkuse esinemissagedus 1:94 864 elussünni kohta.

Sõeluuringul mõõdetakse karnitiiniga seotud rasvhapete 3-hüdroksüstearoüül- (C18OH) ja 3-hüdroksüpalmitoüülkarnitiini (C16OH) taset veres.

Väga pika ahelaga rasvhapete oksüdatsiooni defekt on pärilik ainevahetushaigus, mille korral on häirunud pika ahelaga rasvhapete katabolism rakkudes. Haigust põhjustab väga pika ahelaga atsüül-koensüüm A dehüdrogenaasi (VLCAD) puudulikkus organismis, mis põhjustab pika ahelaga rasvhapete (C14–C20) taseme tõusu veres. Enamikel ravimata juhtudel on haiguse esmaseks kliiniliseks avalduseks imiku- ja väikelapseas esinevad hüpoglükeemia episoodid, millele lisandub krambisündroom ja harvem kooma. Samuti võib tekkida maksa funktsioonihäire ja südame rütmihäired. Harva esineb VLCAD puudulikkuse korral krooniline haiguskulg, millele on iseloomulikud maksa funktsioonihäire, toitumisraskused ja lihashüpotoonia.

VLCAD puudulikkuse esinemissagedus on regiooniti erinev, kuid orienteeruvalt 1:40 000 – 120 000. Sõeluuringul mõõdetakse karnitiiniga seotud rasvhappe tetradetsenoüülkarnitiini (C14:1) taset veres.

Karnitiini transporteri puudulikkus e primaarne karnitiini puudulikkus on pärilik ainevahetushaigus, mille korral on häirunud karnitiini transportvalgu funktsioon, seega tekib rakkudes karnitiini defitsiit, mis põhjustab rasvhapete β -oksüdatsiooni häirumist. Haigusele on iseloomulik seerumi madal vaba karnitiini (C0) sisaldus, kuna see eritub intensiivselt neerude kaudu.

Ravimata primaarne karnitiini puudulikkus põhjustab sageli juba imikueas püsivat aju- ja südamelihase kahjustust, lihashüpotooniat, teadvushäireid ja hüpoglükeemiat; harvematel juhtudel ka maksa funktsioonihäireid ning äkksurma. Indiviiditi võib haiguse kulg olla väga varieeruv, üksikjuhtudel ka asümptomaatiline. Haigussümptomite vallandajaks on enamjaolt infektsioon ja/või pikk toitmispaus. Esinemissagedus on orienteeruvalt 1:100 000 vastsündinu kohta.

Sõeluuringul mõõdetakse vaba karnitiini (C0) taset veres.

Karnitiini-atsüülkarnitiini translokaasi defitsiit on pärilik ainevahetushaigus, mille korral on häirunud transportvalgu karnitiini-atsüülkarnitiini translokaasi (CACT) funktsioon. Seega on häirunud pika ahelaga (alates C12) rasvhapete transport läbi mitokondrite sisemembraani ning need kuhjuvad vereplasmas.

Ravimata juhtudel algavad sümptomid sageli juba esimesel elunädalal: vastsündinul esineb hüpoglükeemia, võivad esineda hingamishäired, krambisündroom, südame rütmihäired, südamelihase kahjustus koos hüperammoneemiaga. Enamik ravimata haigeid sureb juba imikueas, väga üksikutel patsientidel avaldub haigus väikelapseas, kuid ka siis on väga suur oht äkksurmaks.

Sõeluuringul mõõdetakse karnitiiniga seotud rasvhapete palmitoüül (C16)- ja oleüülkarnitiini (C18:1) taset veres.

Karnitiini palmitoüültransferaas I defitsiit on pärilik ainevahetushaigus, mille korral on tegemist mitokondrite välismembraanis oleva ensüümi karnitiini palmiotüültransferaas I A (CPT I) puudulikkusega. See ensüüm liidab pika ahelaga rasvhapetele juurde karnitiini, et see saaks liikuda kontrollitult läbi mitokondri sisemembraani. Ensüümi defekti korral on

vereseerumis väga madalas kontsentratsioonis karnitiiniga seotud pika ahelaga rasvhapete ning tõusnud on vaba karnitiini (C0) sisaldus.

Haigusilmingud avalduvad ravimata juhtudel peamiselt lapseeas hüpoglükeemia ja maksa funktsioonihäire näol. Kroonilise ravimata haiguskulu korral ilmneb vaimse arengu mahajäämus koos maksapuudulikkuse ja epilepsiaga.

Sõeluuringul mõõdetakse vaba karnitiini (C0) ja karnitiiniga seotud rasvhappe palmitoüülkarnitiini (C16) taset veres.

Karnitiini palmitoüültransferaas II defitsiit on pärilik ainevahetushaigus, mille korral on tegemist ensüüm karnitiini palmiotüültransferaas II (CPT II) puudulikkusega. See ensüüm vabastab rasvhapete küljest karnitiini ning liidab koensüüm-A-ga. CPT II puudulikkuse korral häirub pika ahelaga rasvhapete katabolism ning seerumis kuhjuvad karnitiiniga seotud pika ahelaga rasvhapped.

Haigusel on 3 alavormi ning kaebused võivad olla väga varieeruvad. Ravimata juhtudel põhjustab selle ensüümi defekt sageli juba imikueas püsivat aju-, maksa- ja südamelihase kahjustust, lihashüpotooniat, teadvushäireid ja hüpoglükeemiat. Samas võib haiguse kulg olla üksikjuhtudel ka asümptoomne või vallanduda tugeva füüsilise koormuse ajal rabdomüolüüsi ja müoglobinuuria.

Sõeluuringul mõõdetakse karnitiiniga seotud rasvhapete palmitoüül (C16)- ja oleüülkarnitiini (C18:1) taset veres.

Galaktoseemia on autosoomne retsessiivne haigus, mille korral on häirunud galaktoosi lammutamine kehas. Seda põhjustab geenimuutus 9. kromosoomi regioonis p13 paiknevas galaktoos-1-fosfaadi uridüültransferaasi geenis (GALT; 606999). Peamised haigussümptomid on vähene kaaluuive, oksendamine, kõhulahtisus, hepatomegalia, katarakt ja hiljem vaimse arengu mahajäämus. Haiguse esinemise korral on galaktoosi tase plasmas tõusnud kümneid kordi.

Klassikalise galaktoseemia sageduseks Euroopas loetakse 1 : 47000, Eestis on see üldpopulatsiooni uuringute põhjal 1 : 30000. GALT geenis on praeguseks kirjeldatud üle 150 erineva muutuse. Kõige sagedasemaks muutuseks Euroopas (erinevates populatsioonides 29–70%) on mutatsioon p.Q188R, mille puhul valgu 188. positsioonis on aminohape glutamiin asendatud arginiiniga. Kui mutatsioon p.Q188R esineb patsiendil mõlemas alleelis, on normaalsest ensüümi aktiivsusest alles vaid 10%. Kui mutatsioon esineb ainult ühes alleelis, on samuti täheldatud märgatavat ensüümi aktiivsuse langust (alles 15% normaalsest aktiivsusest). Euroopa populatsioonides on sageduselt järgmine ensüümidefekti põhjustav muutus p.N314D, mida esineb u 28% mutantsetest alleelidest. Sõeluuringul mõõdetakse galaktoos-1-fosfaadi uridüültransferaasi aktiivsust.

Uuritav materjal, selle võtmine, saatmine ja säilitamine

Uuring tehakse rutiinselt kõigil vastsündinutel Eestis. Proov tuleb koguda 48–120 elutunnil, kindlasti mitte varem kui 48 tunni vanuselt ja soovitatavalt mitte hiljem kui 7. elupäeval. Tellimusel peab olema märgitud lapse täpne sünniaeg (k.a kellaag) ning täpne vereproovi võtmise aeg (k.a kellaag), sest markerite väärtusi hinnatakse lähtuvalt lapse vanusest tundides. Arvestades tehtavate analüüside hulka, on väga oluline, et vereproovid on võetud korrektselt (veri on võetud viide (5) immutusalasse ning see on imbinud korrektselt ja ühtlaselt läbi testkaardi). Analüüsiks sobimatute testkaartide tellimused tühistatakse labori poolt ja antakse vereproovi võtnud haiglale tagasiside, et võtta uus proov.

Kui vastsündinu vajab vereülekannet, siis koguda esimene proov enne vereülekannet (ka siis kui vereülekanne toimub enne 48. elutundi). Teine proov koguda 2 nädalat (14 päeva) pärast viimast vereülekannet ning kolmas proov 3 kuud (90 päeva) pärast viimast vereülekannet. Testkaardile on vaja peale märkida rutiinivälise verekogumise põhjus.

Kui lapsevanem keeldub vastsündinu sõeluuringust, siis on vaja täita testkaardi infoväljad, paluda lapsevanemal oma keeldumine testkaardil allkirjaga kinnitada ning saata testkaart (vereplekkideta) laborisse.

Kõiki < 1500 g sünnikaaluga enneaegseid vastsündinuid uuritakse kaasasündinud hüpoteeroseosi suhtes teist korda 4.–6. elunädalal.

Proovivahendid	Vastsündinute sõeluuringu testkaart, spetsiaalse filterpaberiga (saab laborist)
Analüüsitav kogus	Viis 10 mm diameetriga vereplekki
Säilivus	Toatemperatuuril, kaitstuna otsese päikesevalguse, kuumuse, niiskuse ja saastuse eest.

Analüüsi tegemise aeg: galaktoseemia igal tööpäeval, ülejäänud analüüsid 2–3 korda nädalas

Analüüsimetod: vedelikkromatograafia-tandemmassispektromeetria (LC-MS/MS); TSH: immunofluoromeetiline meetod, galaktoseemia: GALT aktiivsus Beutleri meetodil.

Vastuse vorm

Vastus antakse koondvastusena uuritavate haiguste esinemise tõenäosuse kohta ning laboris kinnitatud vastsündinute sõeluuringu tulemus liigub automaatselt lapse digilukku ning on sealt nähtav lapsevanematele ja raviarstidele.

Kõrvalekalleteta analüüsi puhul:

Vastsündinute laiendatud sõeltestimise tulemuses haigustele iseloomulikke KÕRVALEKALDEID EI LEIDU ja uuritavatele ainevahetushaigustele selle analüüsi alusel KAHTLUST EI JÄÄ.

Uuritavate haiguste loetelu: fenüülketonuuria, vahtrasiirupi tõbi, türosineemia tüüp I, homotsüstinooria, arginineemia, tsitrullineemia tüüp I, isovaleriaatatsiduuria, kaasasündinud vitamiin B12 puudulikkus, metüülmalonaatatsiduuria, propionaatatsiduuria, glutaaratsiduuria tüüp I ja II, keskmise ahelaga rasvhapete oksüdatsiooni häire, pika ahelaga rasvhapete oksüdatsiooni häire, väga pika ahelaga rasvhapete oksüdatsiooni häire, karnitiini transporteri defitsiit, karnitiin-atsüülkarnitiin translokaasi defitsiit, karnitiin palmitoüültransferaas I ja II defitsiit.

Kahtluse korral edastatakse kõrvalekalle ja järgnevad tegevused vabatekstilisel kujul.

Galaktoseemia kohta: Klassikalise galaktoseemia sõeluuring (Beutleri test) negatiivne, GALT aktiivsus on olemas

TSH vereplekist: arvvärtusena, referentsvärtus < 9,9 mU/L

Näidustus ja kliiniline tähendus

Kaasasündinud hüpoteeroseosi ja ravitavate pärilike ainevahetushaiguste avastamine 1. elukuu jooksul, et vältida pöördumatute tervisekahjustuste kujunemist. Kõrge riskiga patsiendiga võtab labor ühendust, et suunata laps täpsustavatele uuringutele.

Karit Reinson