

Visuotinis naujagimių tikrinimas dėl įgimtų medžiagų apykaitos ligų

1 versija

Ligos dėl kurių atliekamas visuotinis naujagimių tikrinimas dėl įgimtų medžiagų apykaitos ligų:

1. Fenilketonurija;
2. Įgimta hipotirozė;
3. Galaktozemija;
4. Įgimta antinksčių žievės hiperplazija, sin. adrenogenitalinis sindromas.

FENILKETONURIJA (toliau – FKU)

Lietuvoje naujagimiai VNT programos metu tikrinami dėl FKU nuo 1975 metų.

Visiems naujagimiams sauso kraujo mėginiuose tiriama fenilalanino (Phe) koncentracija.

Kas tai yra FKU?

Sergantieji FKU negali skaldyti fenilalanino (Phe) – aminorūgšties, kurios gausu daugelyje maisto produktų.

Fenilketonurijos priežastis yra mutacijos fermentą fenilalanino hidroksilazę koduojančiame *PAH* gene. Klinikinis FKU tipas (klasikinė, vidutinė, lengva FKU ar lengva hiperfenilalaninemija) priklauso nuo *PAH* geno mutacijų, kurios lemia liekamąjį fermento fenilalanino hidroksilazės (FAH) aktyvumą. Šis fermentas aminorūgštį fenilalaniną verčia tirozinu, kuris yra būtinas smegenų vystymuisi po gimimo, bei kitiems biocheminiams procesams. Sergančiųjų FKU organizme kaupiasi fenilalaninas ir ima trūkti tirozino, o kraujyje nustatoma per didelė fenilalanino koncentracija.

FKU dažnis

Fenilketonurija – viena dažniausių paveldimų medžiagų apykaitos ligų. Fenilketonurija įvairiose šalyse paplitusi nevienodai. Europoje vidutinis FKU dažnis yra 1:10000 gimusiųjų. Lietuvoje FKU dažnis yra 1:9000 gimusiųjų, o kas penkiasdešimtas žmogus yra FKU lemiančio alelinio geno nešiotojas.

Kaip pasireiškia FKU?

Sunkiausias FKU tipas yra klasikinė fenilketonurija. Negydoma klasikinė FKU visuomet lemia sunkų protinį atsilikimą ir traukulius. Sergantiesiems klasikinė FKU nuolatinė priežiūra yra reikalinga visą gyvenimą.

FKU sergančio vaisiaus kraujyje Phe koncentracija yra normali, nes fermento FAH aktyvumą kompensuoja motinos fermentas, todėl vos gimę naujagimiai, sergantys FKU, paprastai neturi jokių šiai ligai būdingų požymių.

Pradėjus vartoti baltymus (motinos pieną ar adaptuotus pieno mišinius) Phe koncentracija kraujyje laipsniškai ima didėti, tačiau pirmaisiais gyvenimo mėnesiais specifinių FKU simptomų dar gali ir nebūti. Kartais naujagimis gali būti sunerimęs, dirglus ar atvirkščiai – mieguistas, vangus. Gali būti lengvai pažeidžiama oda, stebimi sėdmenų, kirkšnių sričių odos bėrimai, iššutimai, egzema.

Negydomo vaiko būklė pradeda blogėti apie 5–6-ą gyvenimo mėnesį: sutrinka psichomotorinis brendimas, galimi infantiliniai spazmai, traukuliai, sutrinka melanino (odos pigmento) sintezė – sergantieji FKU dažniau būna šviesios odos ir plaukų, – dėl organizmo skysčiuose besikaupiančių šalutinių metabolitų atsiranda būdingas FKU kvapas, primenantis pelių šlapimo ar pelėsių kvapą.

Pirmaisiais gyvenimo metais išryškėja neurologiniai sutrikimai: parkinsonizmas, sutrikusi eisena, tikai, hiperrefleksija, padidėjęs raumenų tonusas, traukuliai, mikrocefalija, sunkus protinis atsilikimas (IQ<40), elgesio ar socialinės problemos: hiperaktyvumas, destruktivumas, susijaudinimas.

Apie 1–2 % asmenų hiperfenilalaninemija atsiranda dėl tetrahidrobiopterino (BH4) stokos. Sergantiesiems, kuriems yra BH4 stoka, pasireiškia papildomi neurologiniai simptomai, o gydymas skiriasi nuo FKU gydymo.

Fenilalanino koncentracijos padidėjimas kraujyje nėra specifiskas FKU. Phe koncentracija gali padidėti esant sunkiam kepenų funkcijų sutrikimui, tokiais atvejais didėja ir tirozino koncentracija, o naujagimiai turi būti nedelsiant tiriami. Yra žinoma, kad Phe koncentracija (kartu su tirozinu) didėja ir sergant galaktozemia. Todėl esant hiperfenilalaninemijai, visada rekomenduojama patikrinti naujagimį dėl galaktozemijos.

Kaip gydoma FKU?

FKU gydymas yra labai efektyvus, jei pradedamas anksti.

FKU gydoma taikant specialią mažo fenilalanino kiekio dietą. Jos tikslas – riboti kiekvieno natūralaus baltymo sudėtyje esančios aminorūgšties – fenilalanino – suvartojamą kiekį. Tinkamo gydymo tikslas yra pašalinti iš FKU sergančio asmens valgiaraščio didelį natūralių baltymų kiekį turinčius produktus ir pakeisti juos fenilalanino savo sudėtyje neturinčiais baltymų preparatais.

Pagrindinis FKU gydymo tikslas yra palaikyti Phe koncentraciją kraujyje normos ribose ar arti normos ribų, todėl reguliariai atliekami kraujo tyrimai Phe koncentracijai nustatyti.

Gdyti rekomenduojama pradėti kuo anksčiau, kai tik nustatoma diagnozė, ir ne vėliau kaip iki 2 savaičių amžiaus.

Jei FKU diagnozė nustatoma vėliau, nei atliekant visuotinę naujagimių patikrą, vis tiek rekomenduojama skirti dietinį gydymą, nes toks gydymas palengvina kai kuriuos FKU simptomus.

Gydymą rekomenduojama tęsti visą paciento gyvenimą.

Ar įmanoma išvengti FKU?

FKU – tai autosominiu-recesyvinu būdu paveldima liga, kurią sukelia mutacijos *PAH* gene. Jeigu pakitusį geną vaikas gauna iš abiejų tėvų, jis gimsta sirgdamas FKU ir jos išvengti neįmanoma, tačiau galima pradėti FKU gydymą ir tokiu būdu išvengti ligos pasireiškimo.

Asmenys, sergantys FKU arba turintys ją sergančių artimųjų, gali kreiptis į gydytoją genetiką dėl konsultacijos prieš planuodami nėštumą. Konsultacijos metu jiems bus paaiškinta ligos perdavimo tikimybė. Moterys, sergančios FKU, privalo nėštumo metu laikytis griežtos dietos, nes jų naujagimiams išskyla raidos sutrikimų rizika. Padidėjusi Phe koncentracija motinos kraujyje toksiškai veikia vaisių ir sukelia tokius pažeidimus kaip mikrocefalija, protinio ir fizinio vystymosi atsilikimas ir įgimta širdies yda.

ĮGIMTA HIPOTIROZĖ (IH)

Lietuvoje naujagimiai VNT programos metu tikrinami dėl IH nuo 1993 metų.

Visiems naujagimiams sauso kraujo mėginiuose tiriama hipofizėje gaminamo tirotropinio hormono (TTH) koncentracija.

Kas tai yra IH?

Įgimta hipotirozė (IH) – tai įgimtas skydliaukės hormonų trūkumas organizme arba audinių nejautrumas skydliaukės hormonams, prasidėjęs jau intrauteriniame periode.

80–85 % IH atvejų lemia skydliaukės disgenezė. *TSHR*, *PAXB*, *NKX2-1*, *FOXE1* ir *NKX2-5* genų mutacijos lemia atipinę skydliaukės padėtį (ektopiją), rečiau – hipoplaziją, o sunkiausiu atveju – aplaziją (visišką skydliaukės nebuvimą). Ektopijos atvejais rudimentinio skydliaukės audinio galima aptikti liežuvio šaknyje, tarpuplautyje ar kitur. Skydliaukės dishormonogenezė (10–15 % IH atvejų) gali išsivystyti dėl bet kurios hormonų gamybos grandies defekto, susijusio su skydliaukės padidėjimu.

Retais antrinės IH atvejais (iki 5 %) galimos hipofizės ar pogumburio sričių anomalijos. Ši centrinės kilmės forma nediagnozuojama VNT metu, nes tirotropinio hormono (TTH) koncentracija būna normali (o būtent TTH koncentracija matuojama VNT metu), nepaisant žemos tiroksino koncentracijos.

IH dažnis

IH dažnis 1 iš 3 500–4000 naujagimių.

Kaip pasireiškia IH?

IH sukelia vaikų augimo, lytinio brendimo, psichomotorinės raidos atsilikimą, kurių galima išvengti anksti ligą diagnozavus ir gydant.

Vaisiaus skydliaukė pradeda funkcionuoti 20-ą nėštumo savaitę. Motinos skydliaukė nepajėgia aprūpinti vaisiaus pakankamu skydliaukės hormonų kiekiu, todėl IH sergantis naujagimis jau gali gimti su tokiais simptomais, kaip vangumas, mieguistumas, hipotonija, veido paburkimas, žema plaukų linija, platūs momenėliai, didelis liežuvis, bambos išvarža, vidurių užkietėjimas, šalta ir sausa oda, po gimimo užsitęsusi gelta (gelsva odos spalva).

Ne visi išvardyti simptomai būtinai pasireiškia sergančiam IH naujagimiui, o kai kurie aukščiau minėti simptomai gali būti būdingi ir kūdikiams, nesergantiems IH, todėl visi naujagimiai turi būti tiriami dėl IH.

Negydamas IH, progresuoja vaiko psichinės ir fizinės raidos atsilikimas. Būdinga sunki intelektinė negalia. Šie sutrikimai tampa ankstyvo neįgalumo/nedarbingumo priežastimi.

Kai kuriems naujagimiams IH diagnozuojama tuoj po gimimo, tačiau jos požymiai gali išnykti savaime vaikystėje. Tai vadinama tranzitorine IH, kurią gali sukelti jodo poveikis ar motinos antikūnai. Tranzitorinė IH yra labai reta būklė išnešiotiems naujagimiams.

Neišnešiotiems naujagimiams dėl nesubrendusios skydliaukės ar ūmios ligos hipotiroksemija (maža skydliaukės hormonų koncentracija) yra stebima dažniau. Giliai neišnešioti naujagimiai (23–27-ųjų gestacijos savaičių) sergantys IH gali būti neaptinkami VNT tyrimų metu, nes dėl nesubrendusios hipotalamo-pagumburio-skydliaukės reguliacijos, TTH hormono koncentracijos augimas, esant skydliaukės hormonų stokai, vėluoja. Todėl tokiems naujagimiams yra būtinas pakartotinis kraujo paėmimas praėjus 2 savaitėms nuo gimimo ir pakartotinis VNT tyrimų atlikimas.

Kaip gydoma IH?

IH gydymas yra labai efektyvus, jei naujagimis pradedamas gydyti anksti.

Nustačius IH, gydymą būtina pradėti kuo greičiau ir tęsti jį visą gyvenimą.

Pagrindinis IH gydymas yra medikamentinis, taikant pakaitinę skydliaukės hormonų terapiją vaistiniu preparatu – *levotiroksinu*. Levotiroksino dozė koreguojama vaikui augant, todėl būtina reguliariai atlikti kraujo tyrimus skydliaukės hormonų koncentracijai nustatyti. Geram vaiko fiziniam ir psichiniam vystymuisi svarbu, kad jo skydliaukės hormonų koncentracija visada būtų normali.

Ar įmanoma išvengti IH?

IH dažniausia nėra paveldima liga (išskyrus retus dismorfogenezės atvejus).

Apie 90% IH atvejų yra atsitiktiniai, likę 10% susiję su paveldėjimu.

GALAKTOZEMIJA (GAL)

Lietuvoje naujagimiai VNT programos metu tikrinami dėl GAL nuo 2015 metų.

Visiems naujagimiams sauso kraujo mėginiuose tiriama bendra galaktozės koncentracija.

Kas tai yra GAL?

Galaktozemijs – paveldima medžiagų apykaitos liga, kuria sergant žmogaus organizme nėra skaidoma galaktozė, arba jos skaidymas vyksta neįprastai lėtai.

Yra žinomi trys autosominiu recesyviniu būdu paveldimi galaktozės apykaitos sutrikimai, priklausantys retų paveldimų medžiagų apykaitos ligų grupei:

1. Klasikinė galaktozemijs – UDP-gliukozės: galaktozės-1-fosfato uridiltransferazės (GALT) stoka;
2. Galaktokinazės (GALK) stoka;
3. UDP-galaktozės 4-epimerazės (GALE) stoka.

Dėl bet kurio iš šių fermentų aktyvumo stokos sutrinka galaktozės apykaita, kraujyje ir audiniuose kaupiasi galaktozė, galaktozės 1-fosfatas, galaktitolis, kurie pasižymi toksiniu poveikiu.

GAL dažnis

Kiekvienos ligos paplitimo dažnis įvairus, pvz.: klasikine galaktozemijs serga vidutiniškai 1 iš 40 000–60 000 naujagimių, GALK stoka – 1 iš 150 000–1 000 000 naujagimių, tuo tarpu GALE stoka yra labai reta ir jos tikslus paplitimas nežinomas.

Kaip pasireiškia GAL?

Dažniausiai pirmieji galaktozės apykaitos sutrikimų požymiai išryškėja pirmosiomis gyvenimo dienomis, kai naujagimis pradamas maitinti motinos pienu ar pieno mišiniais. Pasireiškiantys simptomai priklauso nuo GAL priežasties. Naujagimiams, sergantiems GAL, nustatoma padidėjusi galaktozės koncentracija kraujyje.

Klasikinė galaktozemijs

Naujagimiams, pradėjus juos maitinti motinos pienu ar pieno mišiniais, pirmieji klasikinės galaktozemijos simptomai išryškėja po 3–4 dienų. Pirmiausia pasireiškia vėmimas ir viduriavimas, letargija, hipotonija, kiek vėliau – gelta ir kepenų funkcijos sutrikimai, katarakta. Vėliau dėl kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimų ir *E. coli* sukkelto sepsio kyla grėsmė vaiko gyvybei, kuri gali baigtis mirtimi.

Kartais ligos eiga yra lėtesnė, tuomet anksčiau minėti simptomai būna neryškūs, stebimas protinės raidos atsilikimas, hepatomegalija, katarakta, apie 80% sergančių mergaičių iki 20 m. amžiaus nustatomas kiaušidžių funkcijų nepakankamumas.

Galaktokinazės (GALK) stoka

Galaktokinazės stoka paprastai pasireiškia pirmosiomis gyvenimo savaitėmis. Pagrindinis ligos simptomas – greitai progresuojanti katarakta

UDP-galaktozės 4-epimerazės (GALE) stoka

Klinikiniai galaktozės epimerazės stokos simptomai panašūs į klasikinės galaktozemijos. Būdingas psichomotorinės raidos atsilikimas.

Kaip gydoma GAL?

Diagnozavus ar tik įtarus GAL nedelsiant skiriamas dietinis gydymas be laktozės ir galaktozės. Anksti pradėjus dietinį gydymą, dažniausiai dauguma galaktozemijos sukeltų simptomų išnyksta. Nepaisant dietinio gydymo, daliai sergančių klasikine galaktozemijs išsivysto ilgalaikės komplikacijos. Neišvengiama klasikinės galaktozemijos komplikacija yra kiaušidžių funkcijos sutrikimas, lemiantis sutrikusį mergaičių lytinį brendimą ir vaisingumą.

Ar įmanoma išvengti GAL?

GAL yra autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga. Dažniausiai žmonės nežino, kad jie yra GAL lemiančių mutacijų nešiotojai. Jeigu pakitusį geną vaikas paveldi iš abiejų tėvų, jis gimsta

sirgdamas GAL ir to išvengti neįmanoma, tačiau galima pradėti GAL gydymą ir tokiu būdu išvengti ligos pasireiškimo ir daugumos su ja susijusių komplikacijų.

Asmenys, sergantys GAL arba turintys ja sergančių artimųjų, gali kreiptis į gydytoją genetiką dėl konsultacijos prieš planuodami nėštumą. Konsultacijos metu jiems bus paaiškinta ligos perdavimo tikimybė.

ĮGIMTA ANTINKSČIŲ ŽIEVĖS HIPERPLAZIJA, sin. ADRENOGENITALINIS SINDROMAS (AGS)

Lietuvoje naujagimiai VNT programos metu tikrinami dėl AGS nuo 2015 metų.

Visiems naujagimiams sauso kraujo mėginiuose tiriama 17-hidroksiprogesterono (17OHP) koncentracija.

Kas tai yra AGS?

AGS – tai grupė susirgimų, kuriems būdinga sumažėjusi kortizolio gamyba antinksčiuose. Kortizolis yra steroidinis hormonas, būtinas pastovios gliukozės koncentracijos kraujyje palaikymui, elektrolitų balansui, o taip pat organizmo apsaugai nuo streso. Yra kelios AGS formos, kiekviena iš jų yra susijusi su tam tikro fermento, reikalingo kortizolio sintezei, stoka. Esant kurio nors iš šių fermentų stokai, išsivysto antinksčių hiperfunkcija ir hiperplazija. Žmonių, sergančių AGS, antinksčiuose gaminamas perteklius trijų steroidinių hormonų: gliukokortikoidų, mineralokortikoidų bei androgenų.

Fermento 21-hidroksilazės stoka yra dažniausia AGS priežasčių (90–95 % atvejų). 5-8 % AGS atvejų yra dėl 11-beta-hidroksilazės trūkumo.

AGS dažnis

AGS dažnis 1 iš 10000 naujagimių.

Kaip pasireiškia AGS?

Šiai ligai būdinga padidėjusi 17OHP koncentracija kraujyje.

Liga yra skirstoma į klasikinę druskų netekimo formą – apie 75 proc. visų atvejų ir neklasikinę virilizuojančią formą – 20–25 proc. visų atvejų.

Pati sunkiausia AGS forma, pasireiškianti druskų netekimu, išsivysto esant beveik visiškai 21-hidroksilazės aktyvumo stokai: organizme nebegaminamas kortizolis ir aldosteronas, bei ima kauptis kortizolio pirmtakai (17OHP ir androgenai), dėl ko išsivysto hipoglikemija, vandens ir druskų netekimas, maskulinizacija (virilizmas). Naujagimiai, kuriems yra visiška 21-hidroksilazės stoka, miršta per pirmąsias savaites nuo gimimo dėl druskų netekimo krizės. Vidutinio sunkumo AGS atvejais 21-hidroksilazės aktyvumo stoka yra dalinė. Neklasikiniai ir vėlyvosios pradžios AGS atvejai yra susiję su nežymia 21-hidroksilazės stoka.

Androgenų perteklius vaisiaus vystymosi metu sukelia mergaičių išorinių genitalijų virilizaciją. Lytinio brendimo metu pasireiškia ankstyvas kūno plaukuotumas, spuogai, padidėjęs raumeningumas (abiejų lyčių), nevyksta mergaičių lytinis brendimas – stebima amenorėja, neišsivystę antriniai lytiniai požymiai. Jei moteris yra negydoma, ji gali likti nevaisinga. Berniukams pasireiškia hiperpigmentacija areolių ir genitalijų srityse.

Kaip gydoma AGS?

AGS nėra išgydoma liga, tačiau gali būti efektyviai gydoma pakaitine hormonų terapija, ypač diagnozavus ligą ankstyvame amžiuje.

Nustačius padidėjusią 17OHP koncentraciją sausame kraujyje yra įtariama AGS. Galutinė AGS diagnozė patvirtinama atlikus papildomus biocheminius-genetinius ir molekulinis tyrimus.

Įgimta antinksčių hiperplazija yra gydoma koreguojant hidrataciją, hipokalemiją, ir hipoglikemiją, skiriama pakaitinė terapija hidrokortizonu ir mineralokortikoidais.

Papildymas

AGS paplitimas svyruoja nuo 1 : 5000 iki 1 : 10 000 naujagimių (Orphanet; ORPHA418)

Klinika

Anksti nediagnozavus, antrą gyvenimo savaitę prasideda antinksčių nepakankamumo klinika, pasireiškianti progresuojančiu svorio netekimu, vėmimu, dehidracija, silpnumu, hipotenzija, hipoglikemija, hiponatremija, hiperkalemija. Laiku negydant, išstinka šokas, širdies aritmijos ir mirtis per kelias dienas. Ypač didelis berniukų mirtingumas.

AGS atitinka visuotinės naujagimių patikros kriterijus: lengvai diagnozuojama, nebrangiai gydoma, o skiriant laiku adekvatų pakaitinį gydymą, užtikrinama normali vaiko psichinė ir fizinė raida. Daugelyje Europos Sąjungos šalių tyrimai dėl AGS įtraukti į visuotinės naujagimių patikros programą.

Ar įmanoma išvengti AGS?

AGS – tai autosominiu-recesyviu būdu paveldima liga. Dažniausiai žmonės nežino, jog yra AGS lemiančių genų nešiotojai. Jeigu pakitusį geną vaikas gauna iš abiejų tėvų, jis gimsta sirgdamas AGS ir jos išvengti neįmanoma, tačiau galima pradėti AGS gydymą ir tokiu būdu išvengti ligos pasireiškimo ir daugumos su ja susijusių komplikacijų.

Asmenys, sergantys AGS arba turintys ją sergančių artimųjų, gali kreiptis į genetikus dėl konsultacijos prieš planuodami nėštumą. Čia jiems bus paaiškinta ligos perdavimo savo kūdikiui tikimybė ir būdas, bei įvertinta rizika vaikui susirgti.