



Zita Krūmiņa

**Retās iedzimtās  
vielmaiņas slimības  
bērniem Latvijā**

Promocijas darbs  
medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai  
Specialitāte – medicīniskā ģenētika

Rīga, 2011



RĪGAS STRADIŅA  
UNIVERSITĀTE

Zita Krūmiņa

RETĀS IEDZIMTĀS  
VIELMAIŅAS SLIMĪBAS  
BĒRNIEM LATVIJĀ

Promocijas darbs  
medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai

Specialitāte – medicīniskā ģenētika

Darba zinātniskie vadītāji:

*Dr. Med.*, asoc. profesore **Rita Lugovska**

*Dr. Med.* **Baiba Lāce**

RĪGA, 2011

0221007904

## ANOTĀCIJA

Iedzimtās vielmaiņas slimības (IVS) jeb iedzimtie vielmaiņas traucējumi ir slimības, kurās enzīmu darbību traucējumu dēļ nav iespējams normāls vielmaiņas process. Kā sekas tam organismā var uzkrāties toksiski vielmaiņas starpprodukti, kas izraisa akūtu vai hronisku intoksikāciju; var būt hipoglikēmija, kā arī citi metaboli traucējumi. Klīniskie simptomi vairumā iedzimtu vielmaiņas slimību ir nespecifiski un jaundzimušo periodā var tikt kļūdaini uzskatīti par sepses, dzemdību traumas, encefalīta, pēkšņās nāves sindroma vai citu slimību izpausmēm. Lai arī vairums IVS ir retas, tomēr to kopējais skaits ir liels, un, attīstoties diagnostikas iespējām, turpina pieaugt. Pēc vadošo metabolo slimību speciālistu datiem pasaulē varbūtība, ka bērns piedzims ar kādu no IVS, ir aptuveni viens no 500 jaundzimušajiem gadā. Tātad Latvijā ar aptuveni 20.000 jaundzimušo gadā aptuveni 40 bērni ik gadus piedzimst ar kādu no IVS. Jaundzimušo skrīnings Latvijā tiek veikts divām slimībām – fenilketonūrijai un iedzimtai hipotireozei, pateicoties kam ir zināms šo slimību biežums Latvijā un ir iespēja savlaicīgai pacientu ārstēšanai. Klīnisko simptomu daudzveidība apgrūtina to IVS diagnostiku, kuras nav iekļautas jaundzimušo skrīningā.

Promocijas darba mērķis bija izvērtēt situāciju reto iedzimto vielmaiņas slimību jomā bērniem Latvijā. Mērķa sasniegšanai no 4600 bērniem, kuri bija nosūtīti konsultācijai uz BKUS Medicīniskās Ģenētikas Klīniku laika periodā no 1997. gada līdz 2010. gadam ar iespējamu ģenētisku patoloģiju, pēc pacientu apskates un ģimenes un slimības anamnēzes datu savākšanas, tālākam selektīvam skrīningam uz IVS tika nosūtīti 2500 bērni. Pacienti ar hromosomālo patoloģiju, neiromuskulārām slimībām un citiem ģenētiskiem sindromiem izmeklējumā netika iekļauti. Skrīninga rezultātā tika atklāti 108 bērni ar retām IVS, kuriem veikta klīnisko simptomu un laboratorisko datu analīze, aprēķināta slimību prevalence un izvērtētas problēmas reto IVS diagnostikā Latvijā. Mūsu rezultāti tika salīdzināti ar citu valstu datiem. Latvijā pirmo reizi tika diagnosticētas 18 retās IVS. Izstrādātas indikācijas nosūtīšanai uz Medicīniskās Ģenētikas Klīniku, lai izslēgtu iespējamās IVS bērniem, vadoties pēc biežākiem mūsu analizēto pacientu klīniski laboratoriskajiem datiem. Izstrādātas informatīvas vēstules ārstiem un pacientiem par klīniku un neatliekamo palīdzību hiperamonēmijas gadījumā, terapiju metabolās krīzes laikā pacientiem ar garo ķēžu taukskābju 3-hidroksiacetilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamību. Ieteikti priekšlikumi reto IVS diagnostikas uzlabošanai Latvijā.

## ANNOTATION

Inborn errors of metabolism (IEM) or inherited metabolic diseases comprise a large class of genetic diseases involving disorders of metabolism. In most of the disorders, problems arise due to accumulation of substances which are toxic and it can cause acute or chronic intoxication, hypoglycaemia, or other metabolic disturbances. Clinical presentation in most cases are unspecific and in the neonatal period or during infancy could be misdiagnosed as manifestation of sepsis, birth trauma, encephalitis, sudden death syndrome or other disease. IEM individually are rare but collectively are common, and numbers of them are rising as there are improved diagnostic techniques. Data from literature suggest that risk for baby to be born with any of IEM is one in 500 newborns. It means, that in Latvia every year about 40 newborns are born with any IEM (presume that each year in Latvia there are ~20 000 newborns). There are known precise frequency for two inborn errors of metabolism in Latvia – phenylketonuria and congenital hypothyroidism due to newborn screening, which allows to diagnose precisely and to start treatment as early as possible. Those disorders, which are not included in newborn screening are more difficult to diagnose due to clinical variety.

The aim of the study was to evaluate situation in Latvia in field of inborn errors of metabolism in childhood that could be detectable by selective screening. To reach this aim from 4600 patients, that were sent to Children's University Hospital Medical Genetics Clinic during 1997 and 2010 years with unclear possible genetic pathology, later after examination, excluding chromosomal, neuromuscular and other syndromic cases, 2500 patients were sent to selective screening for IVS and out of them 108 patients had confirmed diagnose of rare inborn error of metabolism. Eighteen diseases were first time found in Latvia. The clinical and laboratory data were compared with data from other countries, calculated the prevalence of diagnosed IEM in Latvia and evaluated the problems in the diagnostic of rare inborn errors of metabolism in the state.

There were worked out indications for further investigations in Medical Genetics' clinic for patients with possible IEM. There were prepared information for doctors and medical professionals in Latvia about clinical signs and therapy during hyperammonemia and management of long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency patients in acute metabolic crisis. There were proposed actions for improving the diagnosis of rare IEM in Latvia.

## SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI .....	6
1. IEVADS .....	9
Darba hipotēze .....	11
Darba mērķis .....	11
Darba uzdevumi .....	11
Zinātniskā novitāte .....	11
Tēmas aktualitāte .....	12
2. LITERATŪRAS APSKATS.....	13
2.1. Iedzimtas vielmaiņas slimības.....	13
2.2. Garo ķēžu taukskābju 3-hidroxiacetilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamība. ....	17
2.3. Urīnvielas cikla traucējumi .....	21
2.4. Lizosomālās uzkrāšanās slimības .....	27
2.5. Neketotiskā hiperglicinēmija (NKH)/ .....	34
2.6. Homocistinūrija.....	36
2.7. Cistiskā fibroze .....	37
3. MATERIĀLI UN METODES .....	40
4. REZULTĀTI.....	43
4.1. Garo ķēžu taukskābju 3-hidroxiacetilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamība .....	44
4.2. Urīnvielas cikla traucējumi .....	50
4.3. Lizosomālās uzkrāšanās slimības .....	58
4.4. Neketotiskā hiperglicinēmija .....	63
4.5. Homocistinūrija.....	64
4.6. Cistiskā fibroze .....	65
4.7. Rezultāti par diagnosticētajām retām iedzimtām vielmaiņas slimībām bērniem Latvijā .....	67
5. DISKUSIJA .....	74
5.1. Garo ķēžu taukskābju 3-hidroxiacetilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamība .....	74

5.2. Urīnvielas cikla traucējumi .....	78
5.3. Lizosomālās uzkrāšanās slimības .....	81
5.4. Cistiskā fibroze .....	83
5.5. Iedzimtās viemlaiņas slimības .....	83
6. SECINĀJUMI.....	87
7. REKOMENDĀCIJAS IVS DIAGNOSTIKAS UZLABOŠANAI LATVIJĀ.....	88
PROMOCIJAS DARBA APROBĀCIJA .....	89
IZMANTOTĀ LITERATŪRA.....	95
PATEICĪBAS .....	105
PIELIKUMI.....	106

## DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

AFLP	grūtniecības akūta taukaina hepatoze
ALAT	alanīnaminotransferāze
ARVI	akūta respiratora vīrusa infekcija
ASAT	aspartātaminotransferāze
ATF	adenozīntrifosfāts
AVI	akūta vīrusa infekcija
BKUS	Bērnu klīniskā universitātes slimnīca
CDG	iedzimti glikozilācijas traucējumi ( <i>congenital disorders of glycosylation</i> )
CF	cistiskā fibroze
CK	kreatinīnkināze
CNS	centrālā nervu sistēma
CRP	C reaktīvais proteīns
DGGE	Denaturējošā gela gradienta elektroforēze
DMB	Spektrofotometriskā vielas noteikšana ar dimetilēnzilo krāsu ( <i>Dimethylmetilene blue based spectrophotometric detection</i> )
DNS	dezoksiribonukleīnskābe
DT	datortomogrāfija
EAT	enzīmu aizstājējterapija
EEG	elektroencefalogrāfija
GAG	glikozaminoglikāni
GER	Gastroezofageāls reflukss
GKN	glicerokināzes nepietiekamība
GLK	glicīna līmeņa koeficients
GM	gangliozidoze

HELLP	hemolīze, paaugstinātas aknu transamināzes, trombocitopēnija
IQ	intelekta koeficients
i/u	intrauterīns
i/v	intravenozs
ITN	intensīvās terapijas nodaļa
IVS	iedzimtās vielmaiņas slimības
LCHAD	garo ķēžu taukskābju 3-hidroksiacilkoenzīma A dehidrogenāze
LDH	laktātdehidrogenāze
LMT	lipīdu metabolisma traucējumi
LP	lumbālpunkcija
LPI	lizinūriskā proteīnu nepanesība
LUS	lizosomālās uzkrāšanās slimības
MCAD	vidēji garo ķēžu taukskābju 3-hidroksiacilkoenzīma A dehidrogenāze
MĢK	Medicīniskās Ģenētikas klīnika
MPS	mukopolisaharidoze
MPV	mākslīgā plaušu ventilācija
MR	magnētiskā rezonanse
NKH	neketotiskā hiperglicinēmija
OTC	ornitīna transkarbamilāze
PAGE	poliakrilamīda gela elektroforēze ( <i>polyacrilamide gel electrophoresis</i> )
PAH	fenilalanīna hidroksilāzi kodējošais gēns
PCR	polimerāzes ķēdes reakcija ( <i>polymerase chain reaction</i> )
PDKN	piruvātdehidrogenāzes kompleksa nepietiekamība
pH	ūdeņraža jonu aktivitātes negatīvais logaritms, kas raksturo skābumu un bāziskumu



RFLP	restrikcijas fragmentu garuma polimorfismu analīze ( <i>restriction fragment length polymorphism analysis</i> )
RS	Reja sindroms
RSVI	respiratori sincitiālā vīrusa infekcija
RSU	Rīgas Stradiņa universitāte
SAICAR	sukcinilaminoimidazolkarboksamīda riboze
UCT	urīnvielas cikla traucējumi
VCC	iedzimta sirdskaite
XR	X saistīta recesīva iedzimšana

## 1. IEVADS

Iedzimtās vielmaiņas slimības jeb iedzimtie vielmaiņas defekti (IVS)/ *Inborn metabolic diseases* ir slimības, kurās enzīmu defektu dēļ nav iespējams normāls vielmaiņas process. Kā sekas tam organismā var uzkrāties toksiski vielmaiņas starpprodukti, kas izraisa akūtu vai hronisku intoksikāciju; var būt hipoglikēmija, kā arī citi metaboli traucējumi.

Pirmie klīniskie slimību simptomi var tikt novēroti jau antenatāli vai vēlāk jaundzimušo, bērnu un pusaudžu vai pat pieaugušo vecumā. Klīniskie simptomi vairumā iedzimtu vielmaiņas slimību ir nespecifiski un jaundzimušo periodā var tikt kļūdaini uzskatīti par sepses, dzemdību traumas, encefalīta, pēkšņās nāves sindroma vai citu slimību izpausmēm. Bērnu un pusaudžu vecumā slimības var manifestēties kā šizofrēnija, epilepsija, progresējoša garīgās attīstības atpalicība, nespecifisks hepatīts, acu, nieru, sirds u.c. patoloģija. Lai arī vairums iedzimtās vielmaiņas slimības ir retas, tomēr to kopējais skaits ir liels, un, attīstoties diagnostikas iespējām, turpina pieaugt. Tā 1902.gadā bija aprakstīta pirmā iedzimtā vielmaiņas slimība – alkaptonūrija, 2005.gadā bija zināmas 1000 metabolās slimības, bet pašreiz to skaits jau tuvoja 2000. Rutīnas klīniski laboratoriskās analīzes nav specifiskas, lai gan paaugstināts amonjaka vai pienskābes līmenis asinīs var netieši liecināt par iespējamu iedzimtu vielmaiņas slimību (Bachmann, 2003, Munnich, 2006).

Pēc vadošo metabolo slimību speciālistu datiem pasaulē varbūtība, ka bērns piedzims ar kādu no iedzimtām vielmaiņas slimībām ir aptuveni 1: 500 (Zschocke, 2004). Tātad Latvijā ar aptuveni 20.000 jaundzimušo gadā aptuveni 40 bērni ik gadus piedzimst ar kādu no iedzimtām vielmaiņas slimībām. Klīnisko simptomu daudzveidība apgrūtina slimību diagnostiku. Paralēli selektīvam skrīningam (specializētas ģenētiskās analīzes, kuras tiek nozīmētas indivīdiem ar slimību klīniskiem simptomiem vai pozitīvu ģimenes anamnēzi) daudzās attīstītās pasaules valstīs tiek veikts jaundzimušo skrīnings uz vairākām iedzimtām vielmaiņas slimībām (piem. Vācijā - 14, Holandē - 15, atsevišķos ASV štatos – 29). Kā likums, tās ir slimības, kurām ir iespējama ārstēšana (fenilketonūrija, galaktozēmija, taukskābju oksidācijas traucējumi, kļavas sīrupa slimība, citrulinēmija u.c.), tādējādi pasargājot pacientus no agrīnas nāves vai smagām neatgriezeniskām komplikācijām. Daudzu valstu (ASV, Anglija, Francija, Austrija, Austrālija, Polija) jaundzimušo skrīningā iekļauts arī cistiskās fibrozes (CF) skrīnings, kas joprojām ir pieskaitāma pie letālām slimībām (Sommerburg, 2010). Agrīna CF diagnostika un adekvātas

medikamentozās un fizioterapijas uzsākšana pirms klīnisko simptomu sākuma preventīvi daudz ilgākā laika periodā pasargā pacientus no bronhektāžu un citu smagu komplikāciju attīstības, tādējādi saglabājot ilgāk pacientu kvalitatīvu dzīvesveidu un pagarinot to dzīvildzi (Farell, 2005, Grosse, 2006).

Latvijā jaundzimušo skrīnings tiek veikts uz divām slimībām – fenilketonūriju no 1987. gada un iedzimto hipotireozi no 1996. gada. Pateicoties skrīningam, ir zināma šo slimību izplatība Latvijas populācijā: fenilketonūrijai 1: 8500 jaundzimušiem un iedzimtai hipotireozei 1: 6000 jaundzimušiem. Minēto slimību savlaicīga diagnostika un ārstēšana nodrošina šo bērnu normālu garīgo un fizisko attīstību. Problēmas rada tās IVS, kurām nav jaundzimušo skrīninga, jō tās Latvijā netiek diagnosticētas vai arī diagnosticētas novēloti. Kā sekas tam var būt fiziskā un garīgā atpalcība, iekšējo orgānu patoloģija, invaliditāte, pacienta un viņa ģimenes locekļu izolētība no sabiedrības, atkārtota slima indivīda piedzimšana ģimenē, kā arī pacienta agrīna nāve. Savlaicīgi uzsākta terapija daudzos gadījumos var novērst smagās komplikācijas. Arī šodien vēl neārstējamo IVS diagnostika ir ļoti svarīga, jo ļauj veikt kvalitatīvu ģimenes konsultēšanu, izvērtējot atkārtota slima bērna piedzimšanas risku ģimenē, un iespēju robežās veikt preventīvos pasākumus. Pateicoties zinātnes sasniegumiem pasaulē, iedzimtās vielmaiņas slimības, kuras neārstēja vakar, jau ārstē šodien un, iespējams, rīt ārstēs šodien neārstējamās.

Terminu „retās slimības” medicīniskajā literatūrā plaši sāka lietot 20.gadsimta 70-tajos gados, īpaši aprakstot iedzimtās vielmaiņas slimības.

Ar Eiropas parlamenta un Eiropas Padomes lēmumu Nr.1295/1999/EK, kuru pieņēma 1999.gada 29.aprīlī, noteikta Kopienas valstu rīcības programma reto slimību, to skaitā ģenētisko slimību, jomā. Šajā programmā definēts, ka retā slimība skar ne vairāk kā 5 no 10 000 cilvēkiem Eiropas Savienībā. Pašlaik ir atklāti pieci līdz astoņi tūkstoši reto slimību, ar kurām dzīves laikā saslimst no 6 līdz 8% iedzīvotāju. Citiem vārdiem sakot, lai gan katrai retajai slimībai ir maza izplatība, ar tām kopumā slimo no 27 līdz 36 miljoniem ES iedzīvotāju. Latvijā 2010. gada novembrī, saskaņā ar LR Veselības ministrijas rīkojumu Nr.229 no 15.11.2010, tika izveidota darba grupa stratēģiskā plāna izstrādei reto slimību jomā Latvijā.

Pieņemtajā plānā tika pieņemti 5 virzieni: (1) informētības paaugstināšana reto slimību jomā; (2) reto slimību prevencija un agrīna atklāšana; (3) ārstēšana; (4) integrēta sociālā un

veselības aprūpe; (5) apmācība pacientiem, viņu vecākiem, ģimenes locekļiem un veselības aprūpes speciālistiem.

2009. gadā LR Ministru kabinetā tika pieņemts lēmums par 700 000 latu lielu gada budžeta piešķiršanu medikamentu iegādei bērniem ar retajām slimībām. Patreiz šīs programmas ietvaros zāļu iegāde tiek nodrošināta arī 6 bērniem ar retajām metabolajām slimībām.

### **Darba hipotēze**

Latvijā vairums pacientu ar retām iedzimtām vielmaiņas slimībām netiek diagnosticēti vai arī atklāti novēloti.

### **Darba mērķis**

Situācijas izvērtējums reto iedzimto vielmaiņas slimību jomā bērniem Latvijā.

### **Darba uzdevumi**

- 1) Bērnu atlase ar diagnosticētām iedzimtām retām vielmaiņas slimībām, izņemot pacientus ar fenilketonūriju un iedzimtu hipotireozi.
- 2) Klīnisko simptomu un laboratorisko datu analīze bērniem ar iedzimtām vielmaiņas slimībām Latvijā un to salīdzinājums ar citu valstu datiem.
- 3) Slimību prevalences noteikšana Latvijā.
- 4) Iedzimtu vielmaiņas slimību diagnostikas efektivitātes izvērtēšana Latvijā.
- 5) Indikāciju izstrāde nosūtīšanai pie metabolo slimību speciālista vai ārsta ģenētiķa iespējamās IVS gadījumā.
- 6) Priekšlikumi labākai reto IVS diagnostikai bērniem Latvijā.

### **Zinātniskā novitāte**

- 1) 18 retās iedzimtās vielmaiņas slimības ir pirmo reizi diagnosticētas un aprakstītas Latvijā.
- 2) Katra pacienta ar reto IVS klīniski laboratorisko datu analīze ir nozīmīga informācija slimības labākai izpētei un atpazīstamībai.
- 3) Veikts prevalences aprēķins daļai retām IVS Latvijā.

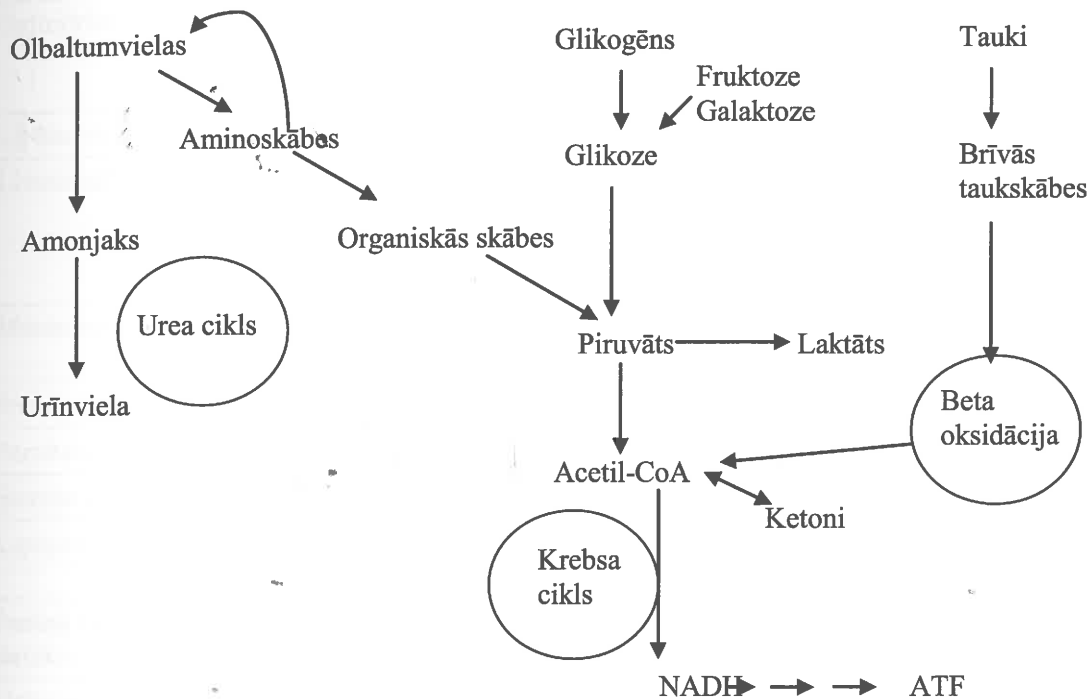
### **Tēmas aktualitāte**

- 1) Pastiprināta uzmanība retajām slimībām no 2010. gada (LR Veselības Ministrijas rīkojums Nr. 229/ 2010. gadā par darba grupas izveidi stratēģiskā plāna izstrādei reto slimību jomā Latvijā).
- 2) Nav apzināta situācija reto iedzimto vielmaiņas slimību diagnostikā bērniem Latvijā.
- 3) Daudzi bērni ar retām IVS netiek diagnosticēti un savlaicīgi ārstēti, kas paaugstina bērnu mirstības un invaliditātes rādītājus Latvijā.
- 4) Darba praktiskā nozīme.
- 5) Pašlaik nav pieejami latviešu valodā informatīvie materiāli par retām IVS, to izmeklēšanas vadlīnijām, rīcību metabolās krīzes laikā.

## 2. LITERATŪRAS APSKATS

### 2.1. Iedzimtas vielmaiņas slimības

Iedzimtās vielmaiņas slimības (IVS) jeb iedzimtie vielmaiņas defekti/ *Inborn metabolic diseases* ir slimības, kad enzīmu defektu dēļ nav iespējams normāls vielmaiņas process. Tā kā uztura pamatvielas ir olbaltumvielas, ogļhidrāti, tauki, tad IVS gadījumos ir traucēta to šķelšana un ATF sintēze Krebsa ciklā (skat. attēlu 2.1).



2.1.att. Uztura pamatvielu šķelšana un ATF sintēze Krebsa ciklā

(Pons Ruiz, 2007)

Lielākā daļa reto iedzimto vielmaiņas slimību ir ģenētiski determinētas monogēnas slimības un vairumā gadījumu šīs slimības ir autosomāli – recesīvas, bet var būt arī autosomāli – dominantas vai ar X hromosomu saistītas. Slimību izraisošās mutācijas iespējams mantot no vecākiem vai arī iegūt no jauna - sporādiski.

IVS tiek klasificētas pēc slimību grupām (skatīt tabulu 2.1.)

**Iedzimtu vielmaiņas slimību klasifikācija (Pons Ruiz, 2007)**

<b>Slimību grupa</b>	<b>Slimību piemēri</b>
Aminoskābju metabolisma defekti	fenilketonūrija, tirozīnēmija, homocistīnūrija, neketotiskā hiperglicinēmija, kļavas sīrupa slimība
Organisko skābju metabolisma defekti	glutārskābes acidūrija, metilmalonskābes acidūrija, propionskābes acidūrija, 3-metilglutakonāta acidūrija
Ogļhidrātu metabolisma defekti	glikogenozes, fruktozes nepanesība, galaktozēmija, glikozes transporta defekti, glicerola metabolisma traucējumi
Lipīdu vielmaiņas traucējumi	tauskābju oksidācijas un ketoģenēzes traucējumi
Lizosomālās uzkrāšanās slimības	mukopolisaharidozes, oligosaharidozes, sfingolipidozes, mukolipidozes, lipīdu uzkrāšanās slimības, lizosomālie transporta defekti, neironālās ceroīdālās lipofuscinozes, Pompes slimība
Mitohondriālās slimības	piruvātdehidrogenāzes kompleksa nepietiekamība, Lī sindroms u.c.
Proteīnu glikozilācijas traucējumi	iedzimti glikozilācijas defekti
Peroksisomālie metabolisma defekti	adrenoleikodistrofija, Refsuma slimība
Sterola metabolisma defekti	Smita-Lemli-Opica sindroms, Antleja-Bikslera sindroms
Lipoproteīnu metabolisma defekti	hiperholesterinēmijas, hiperlipidēmijas, hipertrigliceridēmijas
Purīna un pirimidīna metabolisma defekti	Leša – Naihana sindroms, podagra
Urīnvielas cikla traucējumi	ornitīna transkarbamilāzes nepietiekamība, citrulīnēmija, arginīnēmija u.c.
Neiromediatoru defekti	tetrahidrobiopterīna nepietiekamība, tirozīna hidroksilāzes nepietiekamība
Metālu metabolisma defekti	Vilsona slimība, Menkes slimība
Vitamīnu metabolisma defekti	folāta, kobalamīna un biotīna iedzimti vielmaiņas defekti
Membrānu transporta sistēmas defekti	renāla tubulāra acidoze, cistiskā fibroze

Tomēr lielais un visu laiku pieaugošais IVS skaits rada grūtības to klasifikācijā, tāpēc pēdējā laikā daudzi autori (Saudubray, 2006; Pons, 2007) sākuši lietot patoģenētisko klasifikāciju, kur iedzimtās vielmaiņas slimības sadalītas trīs lielās grupās (skat. tabulu 2.2.)

**Iedzimtu vielmaiņas slimību patoģenētiskā klasifikācija**  
(Saudubray, 2006; Pons Ruiz, 2007)

	Mehānisms	Klīnika	Slimību piemēri
I grupa	Akūta vai hroniska progresējoša intoksikācija	Neiroloģiski traucējumi, aknu mazspēja, augšanas aizture, koma, pēkšņas nāves risks	Aminoskābju, urīnvielas cikla un ogļhidrātu metabolisma defekti, organiskās acidūrijas, metālu metabolisma defekti, porfirijas
II grupa	Traucēta enerģijas produkcija un/vai izmantošana	Hipotonija, miopātija, aknu mazspēja, pēkšņas nāves risks	Glikogenozes, mitohondriālās slimības, taukskābju oksidācijas traucējumi, kreatīna metabolisma traucējumi
III grupa	Lielmolekulāru savienojumu uzkrāšanās	Pastāvīgi progresējoša	Lizosomālās slimības, peroksisomālās slimības, iedzimti glikozilācijas defekti, holesterola sintēzes traucējumi

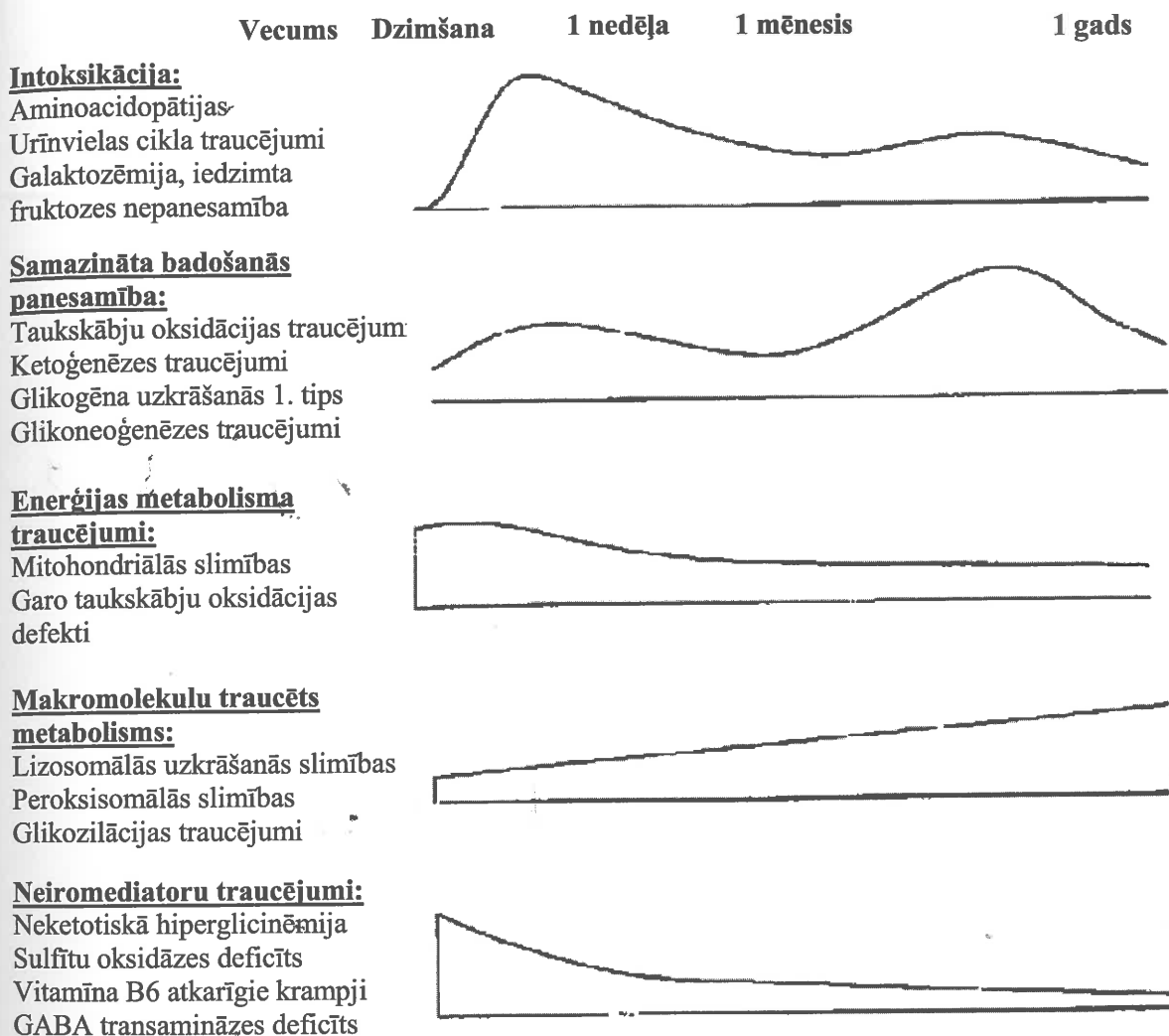
Daudzas I grupas slimības var atklāt, izmeklējot aminoskābju spektru asinīs un urīnā, organiskās skābes urīnā un acilkarniīnu profilu asinīs. Lielākā daļa I grupas slimības ir ārstējamas, ievērojot speciālu diētu vai lietojot medikamentus, kas izvada uzkrājošos toksiskos produktus.

II grupas slimības, kur enerģijas produkcija ir traucēta mitohondriju līmenī, ietver mitohondriālās slimības un taukskābju oksidācijas traucējumus. Tām raksturīga smaga slimības gaita un daļēji ārstējami ir tikai taukskābju oksidācijas traucējumi. Pie otrās grupas slimībām pieder arī slimības, kur enerģijas produkcija ir traucēta šūnu citoplazmas līmenī. To klīniskā gaita ir vieglāka un daudzos gadījumos iespējama arī terapija. Te ietilpst glikogenozes un kreatīna metabolisma traucējumi.

III grupā ietilpst slimības, kuru gadījumos ir traucēta makromolekulu sintēze vai katabolisms. Simptomi ir progresējoši un pastāvīgi un lielākai daļai slimību pagaidām vēl nav atrasta ārstēšana.

Tā kā lielākai daļai IVS klīniskie simptomi vērojami jau bērnībā un daudzām no tām arī agrīnā neonatālā periodā, tad klīnicisti var izmantot profesora *W. Nyhan* piedāvāto shēmu ar dažādu metabolo slimību manifestācijas laiku neonatālajā un zīdaiņu vecumā (skat. attēlu 2.2.).



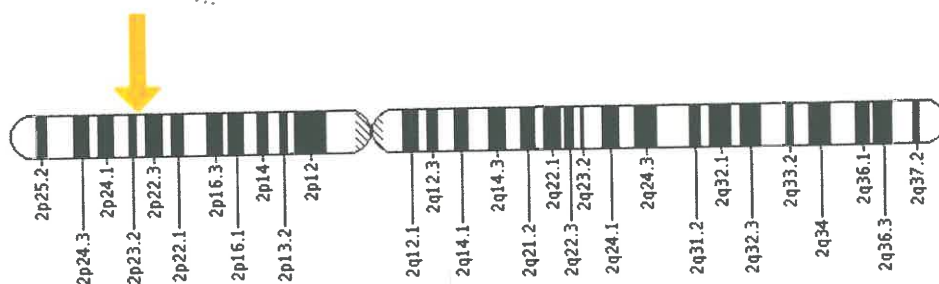


2.2.att. Iedzimto vielmaiņas slimību manifestācija neonatālajā un zīdaiņu vecumā (Nyhan, 2010)

Turpmākā literatūras apskatā būs plašāk aplūkotas dažas retās iedzimtās vielmaiņas slimības no katras patoģenētisko slimību grupas, kā grupas raksturojošs slimības piemērs – garo ķēžu taukskābju 3-hidroksiacetilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamība, urīnvielas cikla traucējumi un lizosomālās uzkrāšanās slimības. Neliels literatūras apskats būs arī veltīts neketotiskai hiperglicinēmijai, homocistinūrijai un cistiskai fibrozei jeb mukoviscidozei. Noteicošais faktors slimību izvēlē bija terapijas iespējas doto slimību gadījumā un diagnostikas iespējas bērniem Latvijā (uz III slimības grupu un neketotisko hiperglicinēmiju to var attiecināt tikai daļēji).

## 2.2. Garo ķēžu taukskābju 3-hidroksiacetilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamība

Garu ķēžu taukskābju 3-hidroksiacetilkoenzīma A dehidrogenāzes (LCHAD) nepietiekamība/ *Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency* (OMIM 609016) ir iedzimta reta vielmaiņas slimība, viens no taukskābju oksidācijas defektiem, kas pirmo reizi aprakstīts 1989. gadā (Wanders, 1989). Taukskābju oksidācijas traucējumu kopējā incidence pasaulē ir aptuveni 1: 9000, bet izolēta LCHAD nepietiekamības patoloģija sastopamība ir robežās no 1 : 75 654 līdz 1: 750 000 (Lindner, 2010). Slimība iedzimst pēc autosomāli recesīvā tipa, vīrieši un sievietes slimo vienādi bieži. Slimību izraisa mutācijas *HADHA* gēnā, kas atrodas 2. hromosomas īsajā plecā, lokusā 2p23.3-2p24.1 (skatīt attēlu 2.3.).



2.3.att. Gēna *HADHA* lokalizācija 2p23.2  
(<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/HADHA>)

Vairākumam pacientu prevalējošā mutācija ir 1528G>C, kuru atrod homozigotiskā formā līdz pat 87% no kopējā slimnieku skaita (Kahler, 2010). *HADHA* gēna ekspressētais proteīns ir garo ķēžu taukskābju 3-hidroksiacetilkoenzīma A dehidrogenāze (LCHAD) - enzīms, kas nepieciešams garo ķēžu taukskābju šķelšanai, lai nodrošinātu enerģētiskos procesus organismā. Slimības gadījumā ir traucēts Krebsa cikls un ATF sintēze, tāpēc metabolās krīzes noris ar neketotisku hipoglikēmiju. Vairāk tiek skarti tie orgāni, kuros notiek intensīvs ATF patēriņš, kā sirds, muskuļi un aknas (Rocchiccioli, 1990). Orgānu bojājums tiek saistīts ar toksisku acilkarnitīnu uzkrāšanos audos. Slimībai nenovēro atbilstošu genotipa-fenotipa korelāciju, un klīnika pacientiem ir izteikti variabla (den Boer, 2002, Spiekerkoetter, 2010). Klīnisko atradi nosacīti iedala trīs formās (Gregersens, 2001):

A. Agrīna smaga forma, kas jau neonatālajā periodā manifestējas ar hipertrofisku kardiomiopātiju (daļai pacientu novēro arī šķidrumu perikardā), aknu encefalopātiju un/vai arī smagu hipoketotisku hipoglikēmiju. Pēc vairāku autoru datiem, šajā pacientu



grupā arī novēro augstāko letalitāti, kas variē no 40% līdz 80% (Spiekerkoetter, 2008; den Boer, 2003).

**B.** Vidēji smaga forma zīdaiņu vecumā, kas noris ar hipoketotisku hipoglikēmiju, hepatopātiju (aknu taukainā steatoze). Akūto simptomu provocējoši faktori var būt izmaiņas uzturā un garāki intervāli starp ēdienreizēm, infekcija.

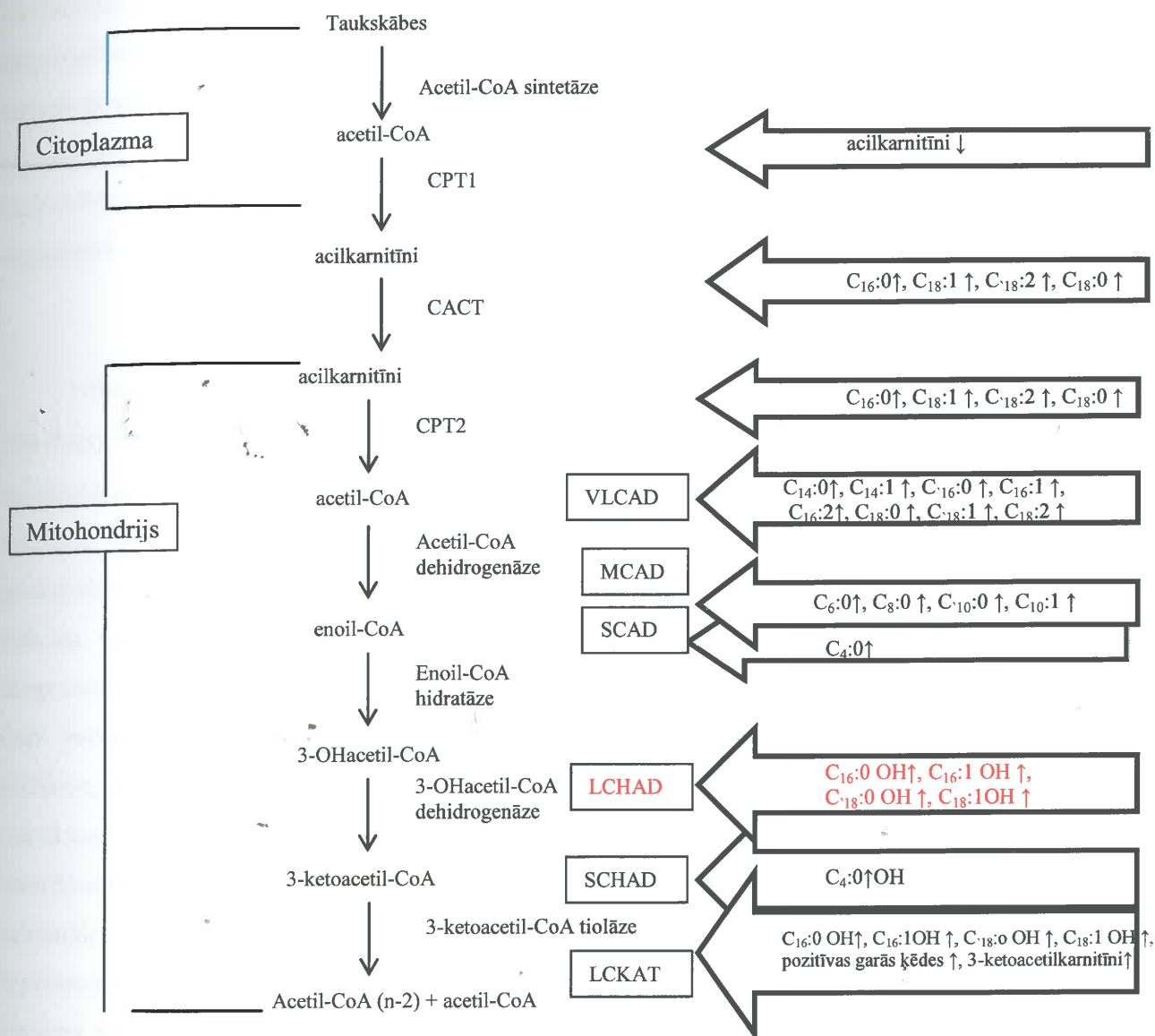
**C.** Miopātiskā forma, kas sākas vēlākā vecumā (pirmsskolas, skolas, pusaudžu vai pieaugušiem) un noris ar muskuļu vājumu (perifēra miopātija) vai sāpēm muskuļos, rabdomiolīzi un mioglobīnūriju (Zschocke, 2004).

Pēdējie divi minētie simptomi atsevišķos gadījumos var radīt akūtu nieru mazspēju un nāvi. Klīniskos simptomus bieži var provocēt pastiprināta fiziska slodze, akūta saslimšana vai cits faktors, kas organismā izraisa katabolisma procesu pastiprināšanos ar patoloģisku taukskābju šķelšanos un toksisko acilkarnitīnu uzkrāšanos. Akūtajā slimības periodā ir raksturīgs ļoti augsts kreatīnkināzes līmenis, kas, stāvoklim kompensējoties, parasti ir normāls.

Iedalījums trijās grupās ir nosacīts, un daļai pacientu vēro pāreju no vienas formas otrā. Garīgā attīstība pacientiem parasti ir normāla, izņemot gadījumus, kuros bērni ir cietuši no ilgstošas hipoglikēmijas.

Akūtas slimības manifestācijas laikā laboratoriskajās analīzēs novēro hipoglikēmiju, aknu transamināžu un kreatīnkināzes paaugstināšanos asinīs. Nereti novēro arī mērenu laktāta un amonjaka paaugstināšanos asinīs. Komās gadījumā raksturīga neketotiska hipoglikēmiska acidoze, urīnā nav ketonu (Saudubray, 1999). Akūtajā stāvoklī pacientiem ir raksturīga pastiprināta dikarbonskābju un 3-hidroksi-dikarbonskābju izdalīšanās organiskajās skābēs urīnā (skat. attēlu 2.4.), ko uzskata kā vienu no diagnostiskiem kritērijiem. Kā otru diagnostisko kritēriju izmanto raksturīgās izmaiņas acilkarnitīnu profilā asinīs, kuru pielieto jaundzimušo skrīningā (skat. attēlu 2.5). Diagnozi apstiprina, veicot DNS izmeklēšanu un atrodot divas mutācijas alēles *HADHA* gēnā vai arī nosakot pazeminātu enzīma aktivitāti ādas fibroblastos (Wanders, 1999).





### 2.5.att. Acilkarnitīnu profila noteikšana taukskābju oksidācijas traucējumu gadījumā

VLCAD – ļoti garo ķēžu acetil CoA dehidrogenāze MCAD – vidēji garo ķēžu acetil CoA dehidrogenāze, SCAD – īso ķēžu acetil CoA dehidrogenāze, LCHAD – garo ķēžu hidroksi-acetil CoA dehidrogenāzes deficīts, SCHAD – īso ķēžu hidroksi- acetil CoA dehidrogenāzes deficīts, LCKAT - garo ķēžu oksotiolāze, CPT1 – karnitīn palmatoiltransferāze I, CACT – karnitīn acilkarnitīnu translokāze, CPT2 - karnitīn palmatoiltransferāze II (Wanders, 2010)

Laikus veikta diagnostika un adekvāta terapija var novērst pacientu pēkšņo nāvi, vairumā gadījumu arī iespējams panākt klīniski laboratorisko simptomu normalizēšanos, izņemot progresējošu retinopātiju, kā arī perifēru miopātiju. Daudzās valstīs pasaulē, kā, piemēram, ASV, Austrālijā, Vācijā, Beļģijā, Dānijā, Nīderlandē un citās Rietumeiropas attīstītajās valstīs, sākts visaptverošs jaundzimušo skrīnings, kur iekļauti arī taukskābju

oksidācijas traucējumi. Pateicoties skrīningam, ievērojami samazinājusies pacientu ar LCHAD nepietiekamību mirstība, kaut arī daļai slimnieku klīniskie simptomi var būt jau pirmajās dzīves dienās un nedēļās (Spiekerkoetter, 2009). Terapijas pamatprincipi ietver sevī diētu ar samazinātu tauku saturu uzturā, kur garo ķēžu taukskābes aizvietotas ar vidēji garām taukskābēm, kā arī biežāku ēdienreīžu skaitu, lai nepieļautu katabolisma procesu aktivizēšanos organismā.

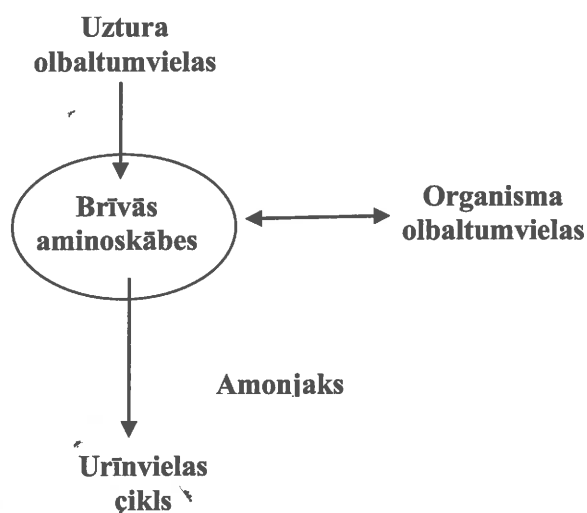
### 2.3. Urīnvielas cikla traucējumi

Urīnvielas cikla traucējumi (UCT)/ *Urea cycle disorders*, kaut arī pieder pie retām slimībām, bet iedzimto viēlmaiņas slimību kopējā klāstā ieņem samērā biežu vietu. Kopējā incidence pasaulē ir aptuveni 1:8000 jaundzimušo (Zchocke, 2004). Pacientiem ar UCT pirmie klīniskie simptomi var parādīties jebkurā vecumā: sākot no jaundzimušā perioda līdz pat pieaugušo vecumam (Summar, 2005), bet visbiežāk tos novēro neonatālā periodā, vēlīnā zīdaiņu vecumā un pubertātē (Leonard, 2006). Lai gan šīs slimības uzskata par viegli diagnosticējamām, simptomi daudzkārt netiek atpazīti un novērtēti, kā rezultātā joprojām liela daļa pacientu netiek diagnosticēti. UCT ir raksturīga triāde: encefalopātija, respiratora alkalozē, hiperamonēmija (Brusilow, 1996). Paaugstināts amonjaka līmenis var būt arī pie vairākām citām slimībām, piemēram organiskām acidūrijām, taukskābju oksidācijas traucējumiem, aminoskābju transporta defektiem (lizinūriskā proteīna nepanesība) un sekundāri smagas aknu mazspējas gadījumā. Kopējā atradne visiem pacientiem ar UCT ir hiperamonēmija, kuras gadījumā bieži novēro klīnisko simptomu daudzveidību, kas dažādos vecuma periodos var būt atšķirīga (Leonard, 2006). Klīnisko simptomu izpausme dažādos vecumos attēlota tabulā 2.3. Arī vienā ģimenē vairākiem slimniekiem ar vienu un to pašu mutāciju var būt dažāda klīniskā atradne. Ļoti svarīga ir slimību savlaicīga diagnostika, jo vairums pacientu ar UCT ir ārstējami, lietojot uzturu ar samazinātu olbaltumvielu daudzumu, kā arī medikamentozu terapiju amonjaka līmeņa normalizēšanai. Daudzās valstīs jau pielieto paplašināto jaundzimušo skrīningu ar tandēma masspektrometrijas metodi, kas ļauj diagnosticēt arī UCT, vadoties pēc aminoskābju koncentrācijas asinīs.

## Klīniskie simptomi UCT gadījumos dažādos vecumos (Leonard, 2006)

Vecums	Simptomi
Neonātālā periodā	<p>Iznestam bērnam, ja grūtniecības laikā nav bijuši sarežģījumi, pirmie simptomi var parādīties jau 24 – 72 stundu laikā pēc dzimšanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- elpošanas traucējumi (hiperventilācija, respiratora alkaloze)</li> <li>- letarģija (miegainība, ēstgribas trūkums)</li> <li>- arefleksija</li> <li>- temperatūras nestabilitāte (hipotermija, hipertermija)</li> <li>- krampji</li> <li>- progresējoša encefalopātija un koma</li> <li>- smadzeņu tūska</li> <li>- intrakraniāla hemorāģija</li> </ul>
Zīdaiņu un bērnu vecumā	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nepieņemšanās svarā</li> <li>- ēdināšanas problēmas</li> <li>- vemšana</li> <li>- temperatūras nestabilitāte (hipotermija, hipertermija)</li> <li>- hroniski neiroloģiski simptomi</li> <li>- epizodiska encefalopātija ar letarģiju</li> <li>- ataksija</li> <li>- krampji</li> <li>- koma</li> <li>- smadzeņu tūska</li> </ul>
Pusaudžu un vēlākā vecumā	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aizkaitināmība</li> <li>- vemšana</li> <li>- galvas sāpes</li> <li>- uzvedības problēmas</li> <li>- grūtības mācībās</li> <li>- neorientēšanās laikā un telpā (iespējams novērot vecākiem pacientiem)</li> <li>- akūti vai hroniski neiroloģiski traucējumi</li> <li>- psihiski traucējumi</li> <li>- atkārtotas encefalopātijas</li> <li>- krampji</li> <li>- koma</li> <li>- smadzeņu tūska</li> </ul>

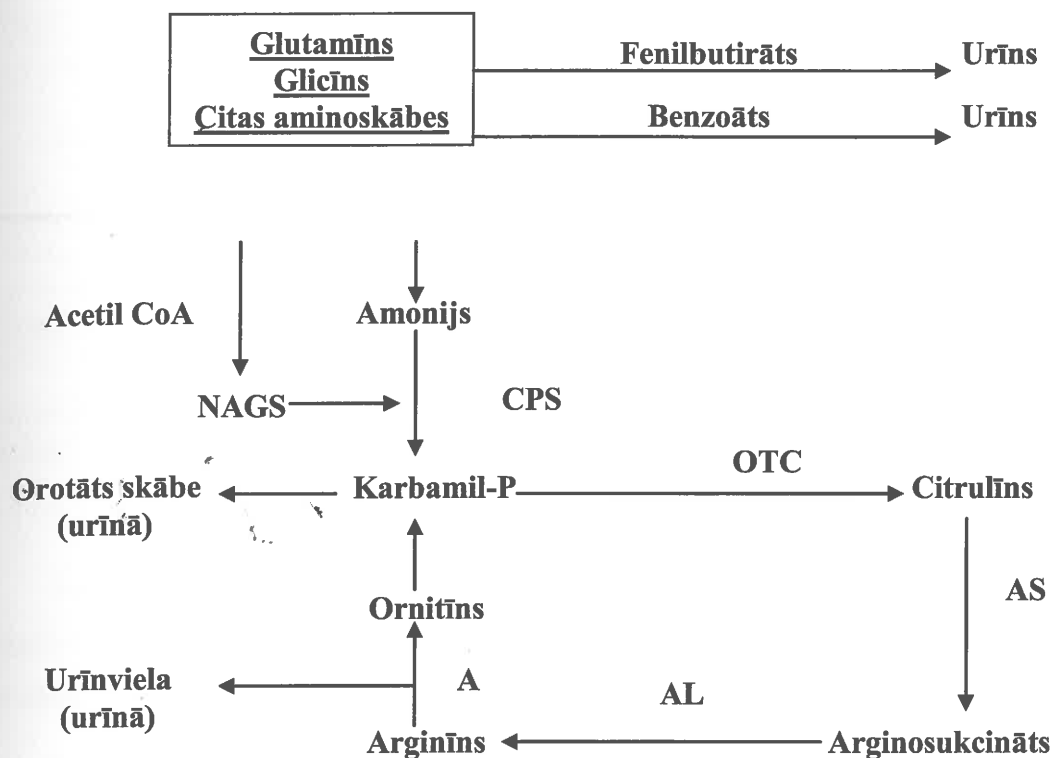
Vēlākā dzīves periodā slimības manifestāciju daudzos gadījumos var provocēt citas slimības, stress, daļa medikamentu (piemēram valproāti) un olbaltumvielu pārslodze vai badošanās. Uzskata, ka katabolisma procesā veidojies slāpekļis ir pat bīstamāks nekā ar uzturu uzņemtais (Lee, 2005). Zīdaiņiem, bērniem un īpaši jaundzimušajiem katabolisma un anabolisma procesiem ir jābūt līdzsvarā (skat. attēlu 2.6.)



**2.6.att. Saistība starp uztura un ķermeņa olbaltumvielām, un urea sintēzi**  
(Pons Ruiz, 2007)

Visos gadījumos hiperamonēmija ir dzīvībai bīstams simptoms, kas prasa tūlītēju un adekvātu terapiju. Jo izteiktāka hiperamonēmija un jo ilgāks bijis neārstētas hiperamonēmijas periods, jo sliktāki ir vēlīnie rezultāti (Utchino, 1998; Gropman, 2004). Izdzīvojušiem bērniem, kuriem koma ir bijusi ilgāk par 72 stundām, galvas DT vai MR uzņēmumos ar laiku novēro paplašinātus smadzeņu ventrikulus, abpusēju smadzeņu baltās vielas bojājumu un difūzu atrofiju. Hiperamonēmijas izraisīta koma neārstētiem pacientiem vairumā gadījumu izraisa nāvi. Visaugstākā letalitāte ir tieši pirmās hiperamonēmijas krīzes laikā. Ja hiperamonēmijas izraisītā koma ir neonatālā periodā, tad, arī uzsākot terapiju, mirstība ir ļoti augsta – līdz pat 50% (Maestri, 1999). Slāpekļa atomi, kas atrodas uzturā, ko uzņemam, tiek izlietoti biosintēzes procesam šūnu veidošanai un audu reģenerācijai. Atlieku slāpeklim ir jābūt izvadītam, jo organismā nav slāpekļa krātuves jeb depo (Pons Ruiz, 2007). Aminoskābju vielmaiņas procesā izveidojies amonjaks ( $\text{NH}_3$ ) pakāpeniski, sešu enzīmu darbības rezultātā, aknās tiek sašķelts par organismam nekaitīgu produktu – urīnvielu un caur nierēm kopā ar urīnu izvadīts no organisma (skat. attēlu 2.7.).





2.7.att. Urīnvielas cikls

CPS- karbamil fosfātsintetāze, OTC- ornitīntranskarbamilāze, AS- arginīnosukcināta sintetāze, AL – arginīnosukcināta liāze, A- argināze, NAGS - N-acetilglutamāta sintetāze (Pons Ruiz, 2007)

Ja kāda enzīma darbība ir traucēta, tad attīstās dzīvībai bīstams stāvoklis hiperamonēmija – amonjaka uzkrāšanās augstā koncentrācijā asinīs, kas toksiski darbojas uz smadzeņu un aknu šūnām un ātri var izraisīt smagas komplikācijas vai pēkšņu nāvi (Chang, 2000; Bachmann, 2004). Slimības un to gadījumā trūkstošie enzīmi attēloti 2.4. tabulā.

2.4.tabula

UCT slimības un to gadījumā trūkstošie enzīmi  
(Brusilow, 1995)

Patoloģija	Trūkstošais enzīms	Gēns	Gēna hromosomālā lokalizācija	Nukleotīdu pozīcija	OMIM Nr.
Ornitīna transkarbamilāzes (OTC) nepietiekamība	OTC- ornitīntranskarbamilāze	<i>OTC</i>	Xp21.1	NC_000023.10	311250
Karbamil fosfātsintetāzes deficīts	CPS- karbamil fosfātsintetāze	<i>CPS1</i>	2q35	NC_000002.11	237300
Citrulīnēmija (arginīnosukcinātsintēzes deficīts)	AS- arginīnosukcināta sintetāze	<i>ASS1</i>	9q34.1	NC_000009.11	215700

2.4.tabulas nobeigums

Patoloģija	Trūkstošais enzīms	Gēns	Gēna hromosomālā lokalizācija	Nukleotīdu pozīcija	OMIM Nr.
Arginīnsukcināt acidūrija (arginīnsukcināt liāzes deficīts)	AL – arginosukcināta liāze	<i>ASL</i>	7cen-q11.2	NC_000007.13	207900
Argināzes deficīts	A- argināze	<i>ARG1</i>	6q23	NC_000006.11	207800
N-acetilglutamāta sintetāzes deficīts	NAGS N-acetilglutamāta sintetāze	<i>NAGS</i>	17q21.31	NC_000017.10	237310

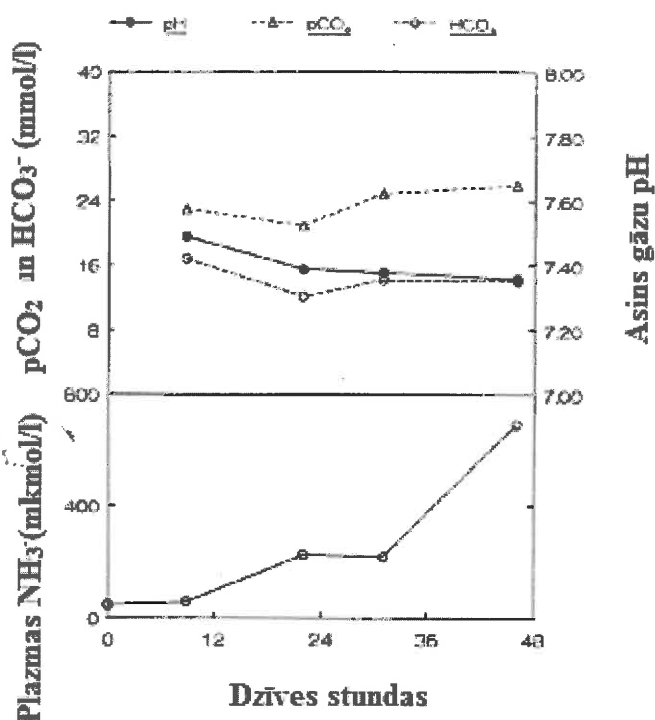
Viens no sešiem enzīmiem, kas nodrošina pareizu urīnvielas cikla norisi ir ornitīna transkarbamilāze (OTC). Tā kā Latvijā ir diagnosticēti seši pacienti ar OTC nepietiekamību, tad sīkāk tiek apskatīta tieši šī slimība.

**2.3.1. Ornitīna transkarbamilāzes (OTC) nepietiekamība/ Ornithine transcarbamylase deficiency (OMIM 311250)** ir sastopama vienam no 14000 jaundzimušajiem un tā ir biežāk sastopamā UCT slimība ne tikai Eiropā, bet arī Āzijā, Amerikā un Austrālijā. Enzīma kodējošais gēns *OTC* atrodas X hromosomas īsajā plecā (Xp21.1). Ja vīrietim ir gēna mutācija, tad viņam gandrīz vienmēr slimība izpaudīsies, jo nav otras „veselās” gēna kopijas, kas to kompensētu. Somijas autoru pētījumos gan tika analizēti atsevišķi gadījumi, kuros vīrieši ar OTC nepietiekamību bez terapijas līdz pat 30 gadu vecumam bija klīniski veseli (Keskinen, 2008). Savukārt, ja sievietei ir mutācija vienā alēlē, viņai parasti ir otra normālā alēle, kas kompensē mutantās alēles izraisīto defektu, un klīniskie simptomi var nebūt vai manifestēties vēlākā dzīves periodā (Pridmore, 1995, Schultz, 2000). Parasti meitenēm un sievietēm simptomi izpaužas tikai citas slimības, olbaltumvielu pārslodzes vai ilgas badošanās gadījumā. Arī grūtniecība un agrīnais pēcdzemdību laiks ir periodi, kad slimība var manifestēties, tāpēc rūpīgi jāseko amonjaka līmenim asinīs.

Klīniskie simptomi OTC nepietiekamības gadījumā atbilst jau iepriekš aprakstītiem UCT simptomiem, tikai jāatzīmē fakts, ka meitenes neonatālā periodā parasti ir klīniski veselās, bet zēniem slimība bieži manifestējas jau 24 – 72 stundu laikā pēc dzimšanas.

Raksturīga OTC nepietiekamības klīniskā pazīme ir hiperamonēmijas saistība ar respiratoro alkalozu (skat. attēlu 2.8.).

### Jaundzimušo OTC deficīts



2.8. att. Izmaiņas asins pH, pCO<sub>2</sub> un amonjaka līmenim neārstētiem jaundzimušiem ar OTC nepietiekamību. Saglabājas agrīni sākusies hiperventilācija un respiratorā alkalozē. (Brusilow, 1995)

Lai noteiktu OTC nepietiekamības diagnozi, sākotnēji, klīnisko simptomu manifestācijas laikā, nepieciešams izmeklēt aminoskābju spektru asinīs – vairumā gadījumu būs paaugstināta glutamīna, alanīna un lizīna koncentrācija, bet samazināts citrulīna, reizēm arī arginīna līmenis (Maestri, 1992). Diagnostisks simptoms ir paaugstināts orotāta līmenis urīnā. Heterozigotām meitenēm un sievietēm, kurām nav klīnisko simptomu, bieži būs paaugstināta orotāta koncentrācija urīnā, veicot alopurinola testu (Zchocke, 2004). Ja ir slimībai raksturīgās klīniskās un laboratoriskās izmaiņas, tad diagnozes apstiprināšanai jāveic gēna, kas kodē ornitīna transkarbamilāzi, pilnu sekvenēšanu, ietverot eksonus, eksonu/ intronu robežas un promoteru. Retāk sastopamas *OTC* gēna delēcijas, kuras prasa papildu izmeklēšanu (Human genetic variation database, 2011). DNS diagnostika palīdz atklāt arī presimptomātiskus mutāciju nesējus pacienta sibiem un citiem ģimenes locekļiem. Zinot mutāciju, sievietei ir iespējams jau prenatāli pirms bērna dzimšanas noteikt, vai bērnam būs UCT un savlaicīgi veikt nepieciešamos preventīvos pasākumus, lai kontrolētu un, vajadzības

gadījumā, samazinātu amonjaka līmeni asinīs bērnam pirmajās stundās pēc dzimšanas (Eisenberg, 2002). Ja mutāciju neizdodas atrast, bet visi simptomi norāda uz iespējamu OTC nepietiekamību, diagnozes apstiprināšanai ir iespējams veikt enzīma aktivitātes noteikšanu aknu audos (Tuchman, 2001). Pazeminātas aktivitātes atklāšana apstiprina diagnozi (Zchocke, 2004).

Pacientiem tiek izstrādāta speciāla diēta ar samazinātu olbaltumvielu daudzumu, papildus tiek nozīmētas tādas aminoskābes kā arginīns un/vai citrulīns (Scaglia, 2002). Medikamentozi terapijai lieto Nātrija benzoāta vai Nātrija fenilbutirāta (Amonaps) preparātus, kas samazina amonjaka līmeni organismā (Acosta, 2001). Izteiktas akūtas hiperamonēmijas gadījumā steidzami jāveic hemodialīzi (Leonard, 2006). Tā kā urīnvielas cikla enzīmi visaktīvākie ir aknās, kur galvenokārt notiek olbaltumvielu šķelšana, tad atsevišķos gadījumos (biežas, grūti kontrolējamās hiperamonēmijas krīzes, progresējoša aknu patoloģija) tiek veikta arī aknu transplantācija (Leonard, 2004; Morioka, 2005). Nepieciešamības gadījumā to var veikt jau zīdaiņu vecumā. Pēdējos gados rezultāti pasaulē ir uzlabojušies, sasniedzot dzīvildzi ilgāk par pieciem gadiem pēc aknu transplantācijas vairāk kā 90% no pacientiem. Pēc transplantācijas pacientiem nav jālieto zāles amonjaka mazināšanai un praktiski nav arī ierobežojumi uzturā.

#### 2.4. Lizosomālās uzkrāšanās slimības

Lizosomas ir intracelulāri organoīdi, kas sastopami gandrīz visās šūnās un ir iesaistītas daudzās šūnas funkcijās, tai skaitā barības vielu šķelšanā un intracelulāro molekulu (DNS, RNS, proteīnu, ogļhidrātu un tauku) apritē, šūnas bojāejā (gan apoptozē, gan nekrozē), iekaisumā un imūnajā atbildē un molekulu (hormonu, receptoru, enzīmu un transporta molekulu) sekrēcijā un transportā no un uz plazmatisko membrānu. Tā kā tās ir iesaistītas programmētajā šūnu bojāejā, lizosomām ir svarīga loma arī embriogēnēzē, audu diferenciācijā un centrālās nervu sistēmas attīstībā. Tā kā lizosomu funkcijas ir tik plašas, nav jābrīnās, ka šie organoīdi ir iesaistīti arī daudzu slimību izcelsmē. Pašlaik ir zināms, ka lizosomām ir nozīme neiroleģeneratīvo slimību patoģenēzē (Alcheimera slimība, Parkinsona slimība) un aterosklerozē, kā arī tās var būt saistītas ar primāru sirds mazspējas attīstību un plaušu slimībām. Lizosomas atklāja K. Duvs (Christian de Duve) 1955. gadā, bet H. Hers 1963. gadā pirmais apstiprināja enzīma defektu Pompe slimības izcelsmē.

Lizosomālās uzkrāšanās slimību (LUS)/ *Lysosomal storage disorders* grupā ir 50 līdz 70 atšķirīgas retas ģenētiskas slimības (Staretz-Chacham, 2009; Aerts, 2011), kuras izraisa lizosomālo enzīmu trūkums, kas ir iesaistīti makromolekulu šķelšanā. Katras atsevišķas LUS prevalence ir robežās no 1: 20 000 līdz 1: 100 000, bet to kopējā prevalence ir aptuveni no 1: 5 000 līdz 1: 10 000 (Poorthuis, 1999; Aerts, 2011). Enzīma nepietiekamības dēļ, līdz galam nesašķeltie vielmaiņas starpprodukti uzkrājas lizosomās, radot šūnu un daudzu orgānu palielināšanos apjomā un traucētu to funkciju (Moog, 2010). Vairumā gadījumu nesašķeltais substrāts uzkrājas arī centrālajā nervu sistēmā, radot progresējošu garīgu atpalicību. Daudzas LUS ir apvienotas klīniskajos apakštipos. Lielākajai daļai LUS ir raksturīgs plašs klīnisko simptomu spektrs, kā arī izpausmes vecums, slimības smagums, progresēšanas ātrums un iesaistītie orgāni. LUS, kurām klīniskie simptomi ir jau zīdaiņu vecumā, pārsvarā norit smagi un kombinējas ar CNS patoloģiju. Galvenās slimību grupas ir: sfingolipidozes, mukopolisaharidozes, oligosaharidozes, mukolipidozes, lipīdu uzkrāšanās slimības (ietvertas arī ceroidālās lipofuscinozes), lizosomu transporta defekti, glikogēna uzkrāšanās slimības 2. tips jeb Pompes slimība (Zschocke, 2004). Biežākās slimības ar tām atbilstošo trūkstāšo vai nepietiekoši aktīvo enzīmu un substrātu, kas uzkrājas, skatīt tabulā 2.5.

2.5.tabula

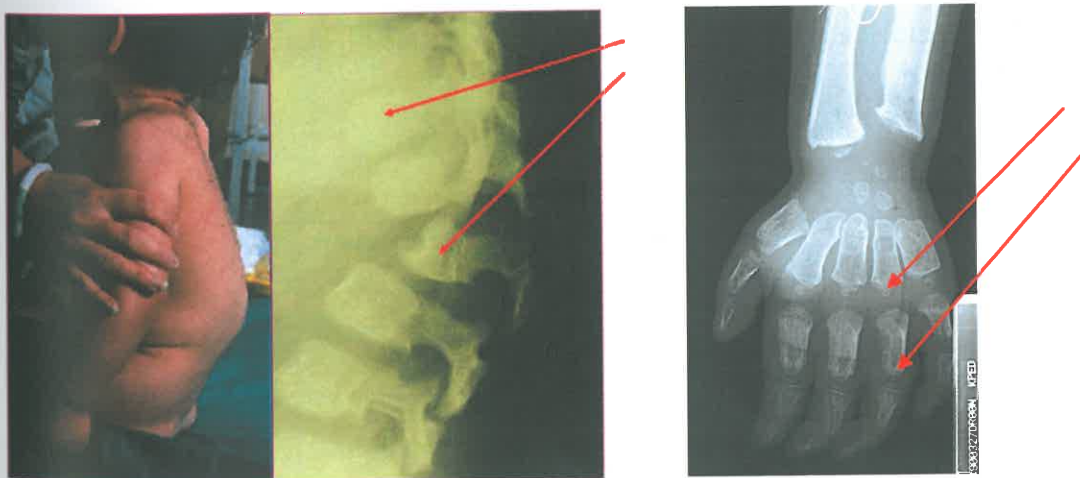
**Biežākās lizosomālās uzkrāšanās slimības**  
(Zschocke, 2004)

Slimība	Enzīma nepietiekamība	Uzkrātais materiāls
<b>Sfingolipidozes</b>		
G <sub>M1</sub> gangliozidoze	β-galaktozidāze	G <sub>M1</sub> gangliozīda glikoproteīni
G <sub>M1</sub> gangliozidoze	β-galaktozidāze	G <sub>M1</sub> gangliozīda glikoproteīni
Teja-Saksa slimība (G <sub>M2</sub> gangliozidoze)	Heksosaminidāze A	G <sub>M2</sub> gangliozīdi
Sandhofs slimība (G <sub>M2</sub> gangliozidoze)	Heksosaminidāze A un B	G <sub>M2</sub> gangliozīdi
Krabes slimība (galaktoceramīdu lipidoze)	Galaktozil-ceramīd-β-galaktosidāze	Galaktocerebrozīdi
Nimana-Pika A un B slimības (Sfingomielīnu lipidoze)	Sfingomielināze	Sfingomielīns Holesterols
Gošē slimība (Glikozilceramīdu lipidoze)	β-glikocerebrozidāze	Glikozilceramīds
Fabri slimība	α-galaktotozidāze A	Triheksozilceramīds
<b>Oligosaharidozes</b>		
Fukoziidoze α-Mannozidoze Aspartilglikozaminūrija Sialidoze	α-fukoziidāze α-mannozidāze α-aspartilglikosamīns Sialidāze (α-neiraminidāze)	Glikopeptīdi Glikolipīdi Oligosaharīdi Oligosaharīdi

2.5.tabulas nobeigums		
Slimība	Enzīma nepietiekamība	Uzkrātais materiāls
<b>Mukopolisaharidozes</b>		
I tips (Hurleres )	$\alpha$ -L-iduronidāze	<sup>a</sup> DS, <sup>b</sup> HS
II tips (Hantera )	Iduronāt-2- sulfatāze	<sup>a</sup> DS, <sup>b</sup> HS
IIIA tips (Sanfilipo)	Heparān-N -ulfatāze	<sup>b</sup> HS
IIIB tips (Sanfilipo)	N-acetil- glikozaminidāze	<sup>b</sup> HS
IVA tips (Morkio)	N-acetilgalaktozamīn-6-sulfatāze	<sup>c</sup> KS
IVB tips (Morkio)	B-galaktozidāze	<sup>c</sup> KS
VI tips (Maroto-Lamī)	N-acetilgalaktozamīn-4-sulfatāze	<sup>a</sup> DS
VII tips (Slai)	$\beta$ -glikuronidāze	<sup>a</sup> DS, hondroitīnsulfāts
IX tips (Natoviča)	Hialuronidāze	Hondroitīnsulfāts
<b>Mukolipodozes</b>		
Mukolipodoze I	Neiraminidāze	Siālskābe
Mukolipodoze II (I-šūnu slimība)	N-acetilglikozamīn – 1-fosfotransferāze	Glikoproteīni Glikolipīdi

<sup>a</sup>DS – dermatānsulfāts; <sup>b</sup>HS – heparānsulfāts; <sup>c</sup>KS – keratānsulfāts

Slimību gaita ir lēni progresējoša, bez akūtām metabolām krīzēm (Moog, 2010). Neonatālais periods vairumā gadījumu ir bez patoloģiskām novirzēm, reizēm novēro *hydrops fetalis*, sejas dismorfiju, nabas vai inguinālo trūci un kardiomegāliju. Sākotnēji bieži novēro muskulatūras hipotoniju, fiziskās attīstības aizturi, bet vēlāk pievienojas jau progresējoša garīga atpalcība, organomegālija, rupjāki sejas vaibsti, izmaiņas skeletā (*dysostosis multiplex*) (skat attēlā 2.9.). Daļai pacientu novēro arī izmaiņas ādā un acu patoloģiju (Zschocke, 2004).



2.9.att. Dizostozes (*Dysostosis multiplex*) LUS gadījumā  
Dizostozes vietas mugurkaulā, plaukstā (Shire informatīvais materiāls)

LUS klīniskā heterogenitāte apgrūtina diagnostiku, un tādēļ bieži tiek uzstādīta nepareiza diagnoze vai slimība tiek diagnosticēta novēloti (pat pēc desmitiem gadu), piem., Fabrī slimības, mukopolidozes III tipa, Nīmana-Pika un citu LUS gadījumos. Tā kā lielākā daļa LUS ir ļoti retas (< 1:50 000), tad vairumā valstu nav uzsākts visaptverošs jaundzimušo skrīnings un nav precīzi dati par kopējo incidenci. Daudzās valstīs ir aprēķināta LUS prevalence – gan kopējā, gan atsevišķām slimībām, vadoties pēc atklāto pacientu skaita zināmā laika periodā (Poupětová, 2010; Pinto, 2004; Poorthuis, 1999). Relatīvi biežākās LUS ir Gošē (*Gaucher*) slimība, mukopolisaharidozes un Fabrī/ *Fabry* slimība. Lielākai daļai no LUS vēl nav atklātas terapijas iespējas. Izņēmumi ir tādas slimības kā Gošē slimība, Fabrī slimība, Pompes slimība un trīs mukopolisaharidozes tipi (I, II, VI), kurām ir iespējama enzīma aizvietojošā terapija (EAT). Literatūras apskatā lielāka uzmanība veltīta mukopolisaharidozēm, jo Latvijā tā ir visbiežāk diagnosticētā patoloģija.

#### 2.4.1. Mukopolisaharidozes (MPS)/ *Mucopolysaccharidoses*

Tās ir iedzimtas vielmaiņas slimības, kuras izraisa glikozaminoglikānus (mukopolisaharīdus) šķeļošo enzīmu deficīts. Enzīmu deficīta gadījumā notiek šo makromolekulu uzkrāšanās lizosomās. MPS tiek iedalītas vairākos tipos (I, II, III, IV, VI, VII, IX) un apakštipos. Slimības pārmantojas autosomāli recesīvi, izņemot MPS II, kās pārmantojas saistīti ar X hromosomu. Klīniskā variabilitāte ir ļoti izteikta gan starp MPS tipiem, gan tipu ietvaros atkarībā no enzīma aktivitātes. Tā MPS I tipam izšķir trīs apakštipus jeb sindromus: Hurleres, Hurleres - Šiaja un Šiaja (Nyhan, 1998), salīdzinājums attēlots tabulā 2.6.

2.6. tabula

**MPS I klīniskā variabilitāte**  
(Nyhan, 1998; Moore, 2008)

	Hurleres sindroms	Hurleres – Šiaja sindroms	Šiaja sindroms
Slimības izpausme	Smaga	Vidēja	Viegla
Vecums, kad slimība tika diagnosticēta	0.2 – 7 gadi	0.2 – 36 gadi	2-54 gadi
Garīgā attīstība	Izteikta garīga atpalcība ar iemācīto iemaņu zudumu	Normāla garīgā attīstība vai viegla garīga atpalcība, grūtības mācībās	Nav ietekmētas
Vidējais dzīves ilgums (bez terapijas)	7 gadi	~20 gadi	Pieaugušo vecumā
Sastopamības biežums	~65%	~25%	~10%

Hurleres sindroma gadījumā slimības izpausmes ir vērojamas jau sākot no vēlīnā zīdaiņu vai agrīnā bērnu perioda un norit kompleksi ar progresējošu garīgo atpalicību, un pacientu dzīvildze parasti nepārsniedz 10-14 gadus. Savukārt Šiaja sindroma gadījumā pacienti fenotipiski neatšķiras no veseliem indivīdiem, arī intelekts ir normāls, bet sūdzības bieži ir par sāpēm locītavās, vājdzirdību, var būt katarakta un sirds patoloģija.

MPS slimību gadījumā bieži novēro pakāpenisku progresējošu sejas dismorfismu (skat attēlā 2.10.).



**2.10.att. Progresējošs sejas dismorfisms pacientam ar Hantera sindromu**

Pacients ar Hantera sindromu, kurš ir fotografēts 2 mēnešu, 10 mēnešu, 3 gadu, 5 gadu un 7 gadu vecumā. Attēls publicēts ar ļaipnu Joseph Muenzer, MD, PhD, Chapel Hill, NC. atļauju

Fenotipiski praktiski nav iespējams atšķirt MPS I un MPS II pacientus, izņemot to, ka pacientiem ar Hurleres sindromu novēro kataraktu. Klīniskos simptomus un biežākās komplikācijas MPS pacientiem skatīt tabulā 2.7.

2.7.tabula

**Klīniskie simptomi LUS pacientiem pa orgānu sistēmām**  
(Wraith, 2006)

Orgānu sistēma	Komplikācija	MPS IH	MPS IH/IS	MPS IS	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII <sup>a</sup>	MPS IX <sup>b</sup>
Acis	Radzenes apduļķošanās	++++	++++	++++	-	++	++	+++	+	?
	Glaukoma	++	++	-	-	-	-	++	?	?
	Tīklenes distrofija	-	++	++	+	-	-	++	?	?
Ausis	Atkārtots vidusauss iekaisums	++++	++++	++	++++	+	+	+++	+++	?
	Sensoneirāla vājdzirdība	++	++	-	+++	-	-	++	?	?
Zobi	Kariess, zobu abscess	++++	++	++	++	-	++		?	?



2.7. tabulas nobeigums

Orgānu sistēma	Komplikācija	MPS IH	MPS IH/IS	MPS IS	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII <sup>a</sup>	MPS IX <sup>b</sup>
Elpošanas sistēma	Augšējo elpceļu obstrukcija	++++	+++	++	++++	-	-	+++	?	?
	Obstruktīva miega apnoja	++++	+++	++	++++	-	-	++	?	?
	Restriktīva plaušu slimība	++	+++	++	++	-	++	+	?	
Kardio-vaskulārā sistēma	Kardio-miopātija	++ <sup>c</sup>	++	++	++	-	-	++	?	?
	Vārstuļu bojājums	+++	++++	++++	+++	-	-	++	?	?
	Koronāro artēriju slimība	++	++	+++	+	-	-	++	?	?
Gastro-intesti-nālā sistēma	Hepatosplenom egālija	+++	++	+	+++	-	-	+	+	?
	Nabas vai cirkšņa trūce	++++	+++	+	+++	-	-	++	+	?
	Rīšanas problēmas	++++	++	-	+++	++++	-	-	?	?
	Caureja	+++	++	-	++	++	-	-	?	?
	Zobu griešana	+++	-	-	+++	+++	-	-	?	?
CNS	Hidrocefālija	+++	+	-	+++	+	-	-	?	?
	Atlanto-aksiālā nestabilitāte	++	-	-	++	-	++++	-	-	?
	Cervikāla mielopātija	++++ <sup>d</sup>	+	-	++++ <sup>d</sup>	-	++++	+++	?	?
	Krampji	++	-	-	+++	++++	-	-	-	?
	Uzvedības traucējumi	+	-	-	+++	++++	-	-	++	?
	Miega traucējumi <sup>e</sup>	++	-	-	+++	++++	-	-	?	?
	Garīgā atpalcība	++++	-	-	++++	++++	-	-	++++	?
Perifērie nervi	Karpālā kanāla sindroms	+++	++++	+++	+++	-	-	+++	?	?
Skeleta sistēma	Degeneratīva gūžas displāzija	++++	++++	++++	+++	+	+++	+++	++	++++
	Kifoze vai kifoskolioze	++++	++	-	++	-	++	++	++	++
	Locītavu kontraktūras	++++	++++	++	+++	-	f	+++	++	++
	Valgus deformācija ceļa locītavā	+	+	-	+	-	++++	-	=	?

<sup>a</sup>MPS VII ir reta un klīniski heterogēna slimība. Tā var izpausties kā neimūns *hydrops fetalis*

<sup>b</sup>Publicēts ir bijis tikai viens gadījuma apraksts pacientam ar hialuronidāzes deficītu (MPS IX)

<sup>c</sup>Var būt arī kā vienīgais simptoms, kam strauji progresējoties var būt letāls iznākums agrā bērnībā

<sup>d</sup>Vēla komplikācija, kas izpaužas gandrīz visiem pacientiem ar smagu slimības formu

<sup>e</sup>To neizraisa augšējo elpceļu obstrukcija

<sup>f</sup>Locītavu valģums un tās rezultātā veidojusies to nestabilitāte biežāk rada komplikācijas kā locītavu

kontraktūras, kas ir galvenā problēma MPS IV gadījumā

Vairumā gadījumu LUS diagnostika ir apgrūtināta, jo pacientiem nav raksturīgu izmaiņu parastajās klīniski bioķīmiskajās analīzēs.

MPS gadījumos ir paaugstināts glikozaminoglikānu daudzums urīnā un raksturīgas glikozaminoglikānu frakcijas elektroforēzē. GAG noteikšanai urīnā pielieto spektrofotometrisku kvantitatīvu noteikšana ar DMB (*Dimethylmetilene blue based spectrophotometric detection*) un paaugstināts GAG koncentrācijas gadījumos nosaka glikozaminoglikānu frakcijas ar viendimensijas vai divdimensijas elektroforēzi.

Pasaulē izmanto hitotriozidāzes skrīningu pacientiem ar aizdomām par uzkrāšanās slimību splenomegālijas gadījumā (Gošē slimība, Nīmana-Pika C un daļai pacientu ar Fabri slimību). To pielieto kā biomarķieri slimību diagnostikai, slimības aktivitātes un terapijas efektivitātes noteikšanai (Aerts, 2011). Plānslāņa hromatogrāfijas metode ar oligosaharīdu noteikšanu urīnā tiek pielietota oligosaharidožu un atsevišķu sfingolipidožu diagnostikā. Pēdējā laikā vairākas pētnieku grupas ir centušās uzlabot diagnostiku, nosakot lizosomālo proteīnu un enzīmu aktivitāti izžāvētu asiņu paraugos, kas atvieglo paraugu nosūtīšanu uz specializētajām laboratorijām. Tādā veidā pasaulē jau nosaka enzīma aktivitāti MPS I, MPS II, MPS VI, Fabri, Gošē un Pompes slimībām.

2.8.tabula

**EAT iespējas**  
(Kakis, 2001, Muenzer 2002, Harmatz 2004)

Slimība	Trūkstošais enzīms	Medikamenta nosaukums	Ražotājs
MPS I	$\alpha$ -L-iduronidāze	iaronidase ( <i>Aldurazyme</i> ®)	Genzyme, Biomarin
MPS II	iduronāta -2-sulfatāze	idursulfase ( <i>Elapraxe</i> ®)	Shire
MPS VI	N-acetilgalaktozamīn-4-sulfatāze	arilsulfatāze B ( <i>Naglazyme</i> ®)	Biomarin
Fabri slimība	$\alpha$ -galaktozidāze	agalzidāze alfa ( <i>Replagal</i> ®)	Shire
		agalzidāze beta ( <i>Fabrazyme</i> ®)	Genzyme
Gošē slimība	glikocerebrozidāze	Imiglucērāze ( <i>Cerezyme</i> ®)	Genzyme
		velaglucērāze alfa	Shire
Pompes slimība	alfa glikozidāze	alfa aglikozidāze ( <i>Myozyme</i> ®, <i>Lumizyme</i> ®)	Genzyme

LUS gadījumā ir pieejami vairāki terapijas veidi:

- Enzīma aizvietojošā terapija (EAT), kas nodrošina bojātā enzīma darbību aizvietojot to ar mākslīgi sintezēto (skat. tabulu 2.8.), kā rezultātā mazinās organomegālija, normalizējas trombocītu skaits Gošē slimības gadījumā, labojas visu orgānu funkcijas. Joprojām nav atrasta efektīga terapija CNS darbības uzlabošanai, jo enzīms nespēj šķērsot hematoencefalitisko barjeru, tāpēc garīgas atpalcības gadījumā, nevēro psihiskā stāvokļa labošanu (Kakis, 2001, Muenzer 2002, Harmatz 2004).

Notiek klīniskie pētījumi par enzīma nogādāšanu uz galvas smadzenēm (Begley, 2004). Enzīma terapija arī nenodrošina no patoloģiskām izmaiņām kaulu sistēmā, bet svarīgi ir nodrošināt agrīnu diagnostiku un EAT uzsākšanu. Skeleta deformāciju mazināšanai daļa pētnieku iesaka arī paaugstināt enzīma devu (Tsukimura, 2008).

- Cilmes šūnu transplantācija. Vislabākie panākumi ir pie MPS I tipa Hurleres sindroma gadījumos. Bērniem līdz divu gadu vecumam jāveic asinsrades cilmes šūnu transplantācija, jo pretējā gadījumā notiek garīgās attīstības regress. Pēc transplantācijas EAT vairs nav nepieciešama. Ir mēģinājumi pielietot arī cilmes šūnu transplantāciju pie metahromatiskās leukodistrofijas un Krabes slimības, bet bez redzamiem panākumiem.
- Substrātu redukcijas terapija. Pamatojas uz starpproduktu izveides nomākumu. To pielieto Gošē slimības I tipa pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu gaitu (preparāts *Miglustat*), kuri nevēlas vai kuriem nevar pielietot EAT (Cox, 2003, Elstein, 2004). Preparātu lieto arī daļa pacientu ar Nīmana-Pika C slimību, bet bez izteiktas pozitīvas klīnikas vairumā gadījumu.
- Gēnu terapija. Notiek zinātniski pētījumi.

**2.5. Neketotiskā hiperglicinēmija (NKH)/ *Nonketotic hyperglycinemia* (OMIM 605899)** jeb glicīna encefalopātija ir autosomāli recesīva, reta, iedzimta vielmaiņas slimība, kas raksturojas ar akūtu, progresējošu slimības gaitu neonatālā periodā vai agrīnā zīdaiņa vecumā. (Dulac, 2006). Šīs slimības gadījumā ir traucēta glicīna sašķelšana organismā, kā rezultātā liels daudzums glicīna akumulējas visos ķermeņa audos, ieskaitot centrālo nervu sistēmu. Efektīva slimības terapija vēl nav atrasta un prognoze ir slikta. Tā kā šī slimība ir tik reta, tad incidence ir maz zināma, izņemot atsevišķus valstu datus. Relatīvi augsta NKH

incidence ir konstatēta Somijas valsts ziemeļos, kur tā sasniedz 1: 12 000 (Kure, 1992). Vairumam pacientu ir neonatālais fenotips, kas sākas pirmajās dzīves dienās ar letarģiju, hipotoniju, iespējamām krampjiem, progresējošiem elpošanas traucējumiem un apnoe, kuru dēļ ir nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija. Šajā etapā bieži ir agrīna nāve. Raksturīgi, ka pacientiem arī komā nav hiperamonēmijas (Saudabray, 2002). Reizēm daļai jaundzimušo ar NKH var novērot arī *corpus callosum* aģenēziju (Hofmann, 2002), bet vairums pacientu ir normāli pēc dzimšanas un arī grūtniecības laikā un dzemdībās viņiem nav bijušas problēmas. Pacientiem, kuri izdzīvo, parasti attīstās grūti kontrolējamas krampju lēkmes un smaga garīgā atpalcība. Slimniekiem, kuriem attīstās atipiskā forma, normāla attīstība ir vērojama vismaz līdz sešu mēnešu vecumam, un tad ir iespējama slimības norise, kas izpaužas trijos veidos:

- 1) ar krampjiem un vieglu garīgu atpalcību zīdaiņa periodā;
- 2) epizodes ar delīriju, horeju, vertikālā skata parēzi, kuru novēro vairāk febrilas saslimšanas laikā, bet parasti garīgā attīstība ir normāla;
- 3) vēlīnā slimības attīstība, kura sevī ietver spastisku paraparēzi, optisko atrofiju, neiroloģisku deģenerāciju, garīgo atpalcību, iespējama arī horeoatetoze (Hoover-Fong, 2004).

Reti tiek novērota pārejošā vai tranzitorā forma, kur sākotnējie simptomi var būt pilnīgi identiski kā pie klasiskās formas. Parasti šajos gadījumos glicīna līmeņa koeficients (GLK - glicīna līmenis cerebrospinālajā šķidrumā attiecībā pret glicīna līmeni plazmā) nav augstāks par 0,06 – 0,09 un atgriežas normas robežās līdz astotajai dzīves nedēļai. Vairumam pacientu ar tranzitoro formu nav garīgas atpalcības un neiroloģiskie simptomi; tikai retos gadījumos tiek atzīmēti paliekoši neiroloģiski traucējumi.

Neketotiskās hiperglicinēmijas gadījumā defekti ir atrodami P, H un T proteīnos. Vairumā gadījumu pie klasiskās neketotiskās hiperglicinēmijas (vairāk kā 80%) defekts ir atrodams P proteīnā. Vēlīnajos gadījumos vairums defektu ir atrasti H un T proteīnos. Gēns, kas ir atbildīgs par P proteīnu - *GLDC* (MIM 238300). Tas atrodas devītās hromosomas īsajā plecā 9p13 vai 9p23-24 un sastāv no divdesmit pieciem eksoniem un ir 135kb liels. Glicīns darbojas kā specifisks neiromediators. Tam ir nomācoša jeb bremzējoša loma uz smadzeņu stumbra kā arī uz muguras smadzeņu darbību, bet tā iedarbība uz smadzeņu garozu ir uzbudinoša. Tāpēc uzskata, ka slimniekiem elpošanas nomākums un izteiktā hipotonija varētu būt saistīti ar to, ka netiek stimulēta smadzeņu garoza. Viens no plašākajiem pētījumiem tika

veikts 2004. gadā - „*Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients*” (Hoover-Fong, 2004), kurā tika apkopoti dati par sešdesmit pieciem pacientiem no astoņām valstīm; kopā no piecdesmit astoņām ģimenēm, kur sešās ģimenēs bija vairāki pacienti. Pārsvārā pacienti bija no ASV (50 pacienti). Datu vākšanas un apkopošanas periodā 33,8% no pacientiem jau bija miruši. Vidējais pacientu vecums bija 4 gadi un 2 mēneši, grūtniecība bija noritējusi bez komplikācijām 72% gadījumos, vairums dzemdību bija laikā, dzimšanas svars, garums, galvas apkārtmērs pēc dzimšanas bija bijuši normas robežās. Visiem pacientiem bija novēroti krampji, 82,5% pacientu bija nepieciešama barošana caur nazogastrālo zondi vai bija veikta gastrostomijā, 63,5% pacientu tika ventilēti agrīnā neonatālā periodā. Pusei pacientu, kuriem bija veikta magnētiskā rezonanse neonatālā periodā tā bija normāla, atsevišķos gadījumos bija atzīmēta corpus callosum agenēzija vai hipoplāzija. Tāpat arī tika atzīmētas izmaiņas pacientu stāvoklī, saņemot terapiju jaundzimušā periodā – dekstrometorfānu vai nātrija benzoātu un 66% pacientu atzīmēja klīnisku uzlabošanos. Interesanti, ka šajā pētījumā tika arī atklāts, ka statistiski ticami zēnu veselības stāvoklis bija labāks nekā meiteņu, arī psihomotorā atpalcība zēniem bija mazāk izteikta kā meitenēm.

NKH gadījumā ir paaugstināts glicīna līmenis asinīs un cerebrospinalajā šķidrumā pret glicīna līmeni plazmā. GLK, kas ir lielāks par 0,08 ir diagnostisks. Diagnozi var arī apstiprināt, mērot enzīma aktivitāti aknu audos, kura slimības gadījumā būs pazemināta vai ar DNS diagnostikas palīdzību, atrodot patogēno mutāciju. Prenatālā diagnostikā ir iespējams noteikt enzīma aktivitāti, veicot horija biopsijas izmeklējumus, jo enzīms neekspresējas amniocītos. Ja ir zināma mutācija ģimenē, tad ir arī iespējams veikt molekulāro diagnostiku. Joprojām nav atrasta efektīva terapija, jo dekstrometorfāns vai nātrija benzoāts tikai daļēji pazemina glicīna līmeni asinīs, bet smadzeņu audos saglabājas augsts glicīna līmenis.

**2.6. Homocistinūrija/ Homocystinuria** (OMIM 236200) ir autosomāli recesīva ģenētiska slimība, kas skar aminoskābes metionīna metabolismu, un enzīma cistationīna B sintēzes defekta gadījumā ir traucēta aminoskābes metionīna pārvēršana cistationīnā (de Franchis, 1998). Asinīs slimības gadījumā atrod paaugstinātu metionīna un homocisteīna līmeni. Homocisteīns ir toksisks, tādēļ, tam uzkrājoties, novēro homocistinūrijai raksturīgos simptomus: progresējošu acu patoloģiju (miopija un lēcas subluksācija), skeleta izmaiņas. Pacientiem raksturīgas garas, tievas ekstremitātes, gari un tievi pirksti (arahnodaktīlija), mugurkaula deformācija (kifoskolioze) un krūšu kurvja deformācija, kā arī osteoporoze un

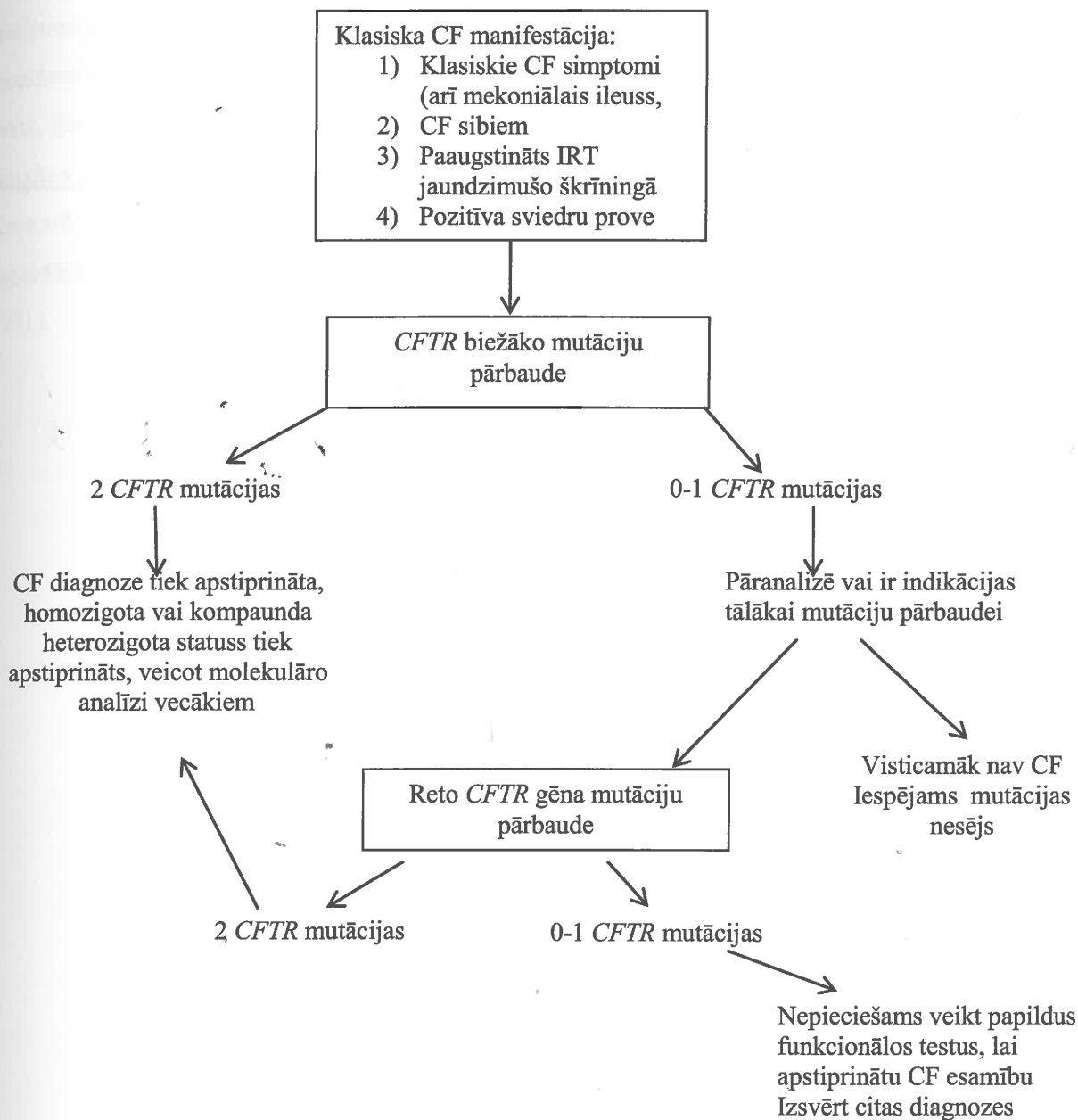
zobu deformācija. Bieži novēro uzvedības izmaiņas un progresējošu garīgo atpalcību (Andria, 2006). Homocisteīna līmeņa paaugstināšanās asinīs ir papildus riska faktors, kas veicina aterosklerozes un trombu veidošanos (Blom, 2011). Homocistinūrija pasaulē nav bieži sastopama, aptuveni dati ir 1: 200000, izņemot Īriju, kur tās biežums sasniedz 1 : 60000. Nedaudz biežāk homocistinūrija skar vīriešu dzimumu.

Klasiskajai homocistinūrijai izšķir divus veidus – homocistinūrija, kas labi padodas ārstēšanai ar piridoksīnu ( $B_6$  vitamīnu) un formu, kas uz piridoksīna ārstēšanu ir neefektīva. Terapijas pamatprincipi ietver diētu ar samazinātu metionīna līmeni un papildus vitamīnu  $B_6$ . Pie piridoksīna rezistentās homocistinūrijas formas terapijā pielieto *Cystadane* (Betaine), kas veicina remetilāciju un aizkavē homocisteīna veidošanos.

## 2.7. Cistiskā fibroze

Mukoviscidoze jeb cistiskā fibroze (CF) ir viena no biežāk sastopamām autosomāli recesīvām slimībām Ziemeļeiropā ar sastopamības biežumu no 1:2000 līdz 1:4000. Tā ir potenciāli letāla, dzīvildzi samazinoša monogēna slimība, kuru izraisa mutācijas *CFTR* gēnā. Gēns tika identificēts 1989. gadā (Rommens, 1989).

*CFTR* gēns atrodas 7. hromosomas garajā plecā (7q.31.2), tas ir 230 kb garš un sastāv no 27 eksoniem. Gēns kodē cistiskās fibrozes transmembrānas regulatoro proteīnu, kuru veido 1480 aminoskābes. Tā kā gēns ir liels, tad arī mutāciju skaits ir lielāks par 1500. Biežākā CF mutācija pasaulē ir  $\Delta F508$ , ko atrod līdz 70% Ziemeļeiropas populācijās. Ja mutācija ir tikai vienā gēna *CFTR* alēlē, persona ir heterozigota un klīniski vesela, bet, ja mutācija ir divās alēlēs personai ir CF. Ja abas mutācijas ir viena veida pacients ir homozigots, bet ja pacientam ir divas dažādas mutācijas, tad viņš ir kompaunda heterozigots. Diagnostikas algoritmu klasisku CF simptomu gadījumā skatīt attēlā 2.11.



**2.11.att. CF diagnozes apstiprināšana klasisku simptomu gadījumā**  
(Dequeker, 2008)

CFTR proteīns funkcionē kā hlora jonu kanāls un slimības gadījumā ir izjaukts nātrija un hlora jonu līdzsvars organismā, kā rezultātā rodas biezu un viskozu dziedzeru sekrētu izdāle organismā un primāru tādu orgānu kā plaušu un aizkuņģa dziedzeru darbības traucējumi. Vīriešiem tiek skarta reproduktīvā sistēma (Harris, 1992). Biežākie klīniskie simptomi CF gadījumā ir no elpošanas un gremošanas orgānu sistēmām. Raksturīga ir obstruktīva plaušu slimība, kas klīniski raksturojas ar biežiem recidivējošiem bronhītiem,

pneimonijām un agrīnu bronhektāžu veidošanos. Pacienti ir bieža vēdera izeja, jaundzimušo periodā var būt gastrointestinālā trakta obstrukcija, kas noris kā mekoniālais ileus, ļoti retos gadījumos arī tievo zarnu atrēzija. Paaugstinātu elektrolītu koncentrācija sviedros izmanto kā diagnostisku analīzi sviedru testa analīzē. Pacientu mātes reizēm pirmās konstatē, ka bērniem ir sāļa āda. Latvijā agrāk veiktā pētījuma rezultāti liecināja, ka sagaidāmais CF biežums Latvijā atbilst vidējam slimības biežumam Eiropā 1: 3300 (Krumina, 2001).



### 3. MATERIĀLI UN METODEDES

No 4600 bērniem, kuri bija nosūtīti konsultācijai uz Bērnu Klīniskās universitātes slimnīcas (BKUS) Medicīniskās Ģenētikas Klīniku (MĢK) laika periodā no 1997. gada līdz 2010. gadam ar iespējamu ģenētisku patoloģiju, pēc pacientu fenotipisko, antropometrisko un psihomotorās attīstības izvērtēšanas, ģimenes un slimības anamnēzes datu savākšanas, tālākam selektīvam skrīningam uz iespējamu iedzimtu vielmaiņas slimību tika nosūtīti 2500 bērni. Pacienti ar hromosomālo patoloģiju, neiromuskulārām slimībām un citiem ģenētiskiem sindromiem izmeklējumā netika iekļauti. Metabolo slimību diagnostikai visbiežāk ir izmantots tieši selektīvais skrīnings, kur pacientus ar aizdomām par iedzimtu vielmaiņas slimību (izvērtējot klīniski laboratoros datus, ģimenes anamnēzi un ciltskoku) nosūta uz specializētām ģenētiskām analīzēm. Latvijā MĢK Ģenētiskās Bioķīmijas laboratorijā nosakāmie metabolīti un to noteikšanas metodes, kas tika izmantoti reto IVS diagnostikā bērniem ir apkopotas tabulā 3.1.

3.1.tabula

#### MĢK Bioķīmijas laboratorijas izmeklējumi

Nosakāmais substrāts	Materiāls	Metode	Atsauce
Brīvās aminoskābes	Asinis, urīns	Apgrieztās fāzes šķidrums hromatogrāfija, Waters Pico-Tag metode noteikšanai.	Coen, 1989
Organiskās skābes	Urīns	Gāzu hromatogrāfija ar maselektīvo detektoru.	Sweetman, 1991
GAG (mukopolisaharīdi)	Urīns	Spektrofotometriskā kvantitatīva noteikšana ar DMB <sup>a</sup> metodi	Blau, 2008
GAG frakcijas	Urīns	Viendimensijas elektroforēze	Blau, 2008
Mono- un disaharīdi	Urīns	Plānslāņa hromatogrāfija	Blau, 2008
Oligosaharīdi	Urīns	Plānslāņa hromatogrāfija	Blau, 2008
Orotāts	Urīns	Spektrofotometrija	Harris, 1980
Seruma transferīns	Serums	Transferīna izoelektrofokusēšana	Blau, 2008
SAICAR <sup>b</sup>			

<sup>a</sup> *Dimethylmetilene blue based spectrophotometric detection* – spektrofotometriskā noteikšana, izmantojot dimetilēnzilo krāsvielu

<sup>b</sup> sukcinilaminoimidazolkarboksamīda ribose

Metabolo slimību gadījumā, tika veiktas arī molekulārās DNS analīzes Latvijā, metožu apkopojums attēlots tabulā 3.2.

## Molekulārās DNS analīzes

Slimība	Pārbaudītās mutācijas	Izmantotā metode	Dalība ārējās kvalitātes kontroles shēmās
BKUS MGK DNS laboratorija			
MCAD <sup>a</sup> nepietiekamība	A985G	PCR, RFLP (Andersen, 1994)	-
LCHAD nepietiekamība	1528G>C	PCR, RFLP (den Boer, 2000)	- <sup>b</sup>
RSU Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija			
Cistiskā fibroze	ΔF508	PCR, PAGE (Rommens, 1990)	CF Network <sup>c</sup>
	50 Eiropas biežākās mutācijas	Elucigene CF EU2 (komerciāli pieejams kits)	
Vilsona slimība	H1609Q	Bi pasa PCR (Polakova, 2006)	Rfb <sup>d</sup>
Gošē slimība	N370S	PCR, RFLP, PAGE (Beutler, 1990)	- <sup>b</sup>
OTC nepietiekamība	OTC gēna mutācijas	Gēna sekvenēšana	- <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Vidēji garās taukskābju ķēdes dehidrogenāze

<sup>b</sup> dalība ārējās kvalitātes kontroles shēmās netiek piedāvāta ([www.eurogenetest.com](http://www.eurogenetest.com))

<sup>c</sup> CF Network – cistikās fibrozes molekulārās analīzes asociācija

<sup>d</sup> Reference institut fur bioanalytik – bioanalītikas references institūts

Izmeklējumi, kurus nebija iespējams veikt Latvijā, lai apstiprinātu diagnozi ir apkopoti tabulā 3.3.

## Ārvalstīs veiktie izmeklējumi IVS pacientu diagnozes apstiprināšanai

Veiktais izmeklējums	Laboratorija
Acilkarnitīnu profila noteikšana	Erasmus Universitāte Roterdama, Nīderlande (Dr. J. G.M. Huijmans)
	Freiburgas Universitātes Klīniskās bioķīmijas laboratorija, Vācija (Prof. J. O. Sass)
LCHAD mutācijas noteikšana	Heidelbergas Universitātes klīnikā (Prof. J. Zschocke)
Lizosmālo enzīmu aktivitātes noteikšana	Varšavas Psihoneiroloģiskā institūta ģenētiskā laboratorija (dr. Czartoryska)

Skrīninga rezultātā tika atklāti 108 bērni ar retām IVS. Slimību prevalences ir aprēķinātas pēc metodes, ko pirmo reizi aprakstīja Poorthuis 1999. gadā. (Poorthuis, 1999; Pinto, 2004; Poupetova, 2010). Prevalence atspoguļo pacientu skaitu ar doto slimību uz 100.000 dzīvi

dzimušiem. Kopējais pacientu skaits tiek dalīts ar kopējo dzīvi dzimušo bērnu skaitu šajā laikā jeb dzimšanas periodā. Dzimšanas periods ir laika posms no vecākā diagnosticētā pacienta dzimšanas gada līdz jaunākā pacienta dzimšanas gadam. Informāciju par Latvijā kopējo dzīvi dzimušo bērnu skaitu ieguva, izmantojot Latvijas Republikas Centrālās Statistikas pārvaldes datus.

Tā kā retās IVS ir ļoti reti sastopamas, tad nav iespējams 10 – 20 gadu laikā savākt informāciju par pietiekami lielu paraugkopu, lai datu salīdzināšanai varētu izmantot Fišera testu vai ANOVA. Klīniski un laboratorisko izmeklējumu rezultātu analīze tika veikta, izmantojot aprakstošo statistiku.

Pētījums finansiāli tika atbalstīts no ESF projekta Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009.

Pētījums ir saskaņots ar RSU Ētikas komiteju.

Pētījums tika izstrādās BKUS Medicīniskās ģenētikas klīnikā.

## 4. REZULTĀTI

Pētījuma ietvaros diagnosticēto pacientu raksturojums attēlots tabulā 4.1.

4.1.tabula

### Diagnosticētās retās IVS bērniem Latvijā

	Slimību grupa	Kopējais pacientu skaits	Meitenes	Zēni
Aminoskābju metabolisma defekti	Homocistīnūrija	2	2	0
	NKH	5	2	3
	Lizinūriskā proteīna nepanesība	3	2	1
	Hiperprolinēmija 2. tips	1	1	0
	UCT (OTC nepietiekamība)	7	4	3
Organisko skābju metabolisma defekti	Cistinūrija	2	1	1
	3-metilglutakonāta acidūrija	2	1	1
Ogļhidrātu metabolisma defekti	Glikogenozes	4	1	3
	Galaktozēmija	1	1	0
	Glicerolkināzes nepietiekamība	2	0	2
Tauku metabolisma defekti	LCHAD nepietiekamība	7	2	5
Lizosomālās uzkrāšanās slimības	MPS	11	2	9
	oligosaharidozes (A-mannozidoze, sialidoze)	3	3	0
	sfingolipidozes (GM1, GM2, Gošē slimība)	3	1	2
Mitohondriālās slimības	Piruvātdehidrogenāzes kompleksa deficīts	1	1	0
Proteīnu glikozilācijas traucējumi	Iedzimti glikozilācijas defekti (CDG 1a)	2	1	1
Sterola metabolisma defekti	Antleja Bikslera sindroms	1	0	1
Lipoproteīnu metabolisma defekti	Ģimeņu hiperholesterinēmija	2	1	1
	Ģimeņu hipertrigliceridēmija	2	0	2
Purīna metabolisma defekti	Leša – Naihana sindroms	4	0	4
Metālu metabolisma defekti	Vilsona slimība	7	3	4
Membrānu transporta sistēmas defekti	Cistiskā fibroze	36	15	21
	Kopā	108	43 (40%)	64 (60%)

#### 4.1. Garo ķēžu taukskābju 3-hidroxiacilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamība

Apkopoti rezultāti par septiņiem pacientiem ar LCHAD nepietiekamību, kuri diagnosticēti laika periodā no 1997. gada līdz 2010. gadam. Pacienti bija no sešām ģimenēm, dzimuši neradniecīgās laulībās. Pieci pacienti bija latvieši, viens krievs un viens dzimis krievietes un bulgāra ģimenē. Pacientu vidū bija 5 zēni un 2 meitenes.

Prevalence Latvijā ir 1: 48 320 jeb 2,07: 100 000 dzīvi dzimušiem.

Ģimenes anamnēze un grūtniecība, agrīnais neonatālais periods

Kopsavilkums attēlots tabulā 4.1.

4.1.tabula.

#### LCHAD nepietiekamības pacientu grūtniecības un ģimenes anamnēzes dati

Pacienta Nr.	1	2 *	3	4	5	6	7
Dzimums	zēns	zēns	zēns	meitene	zēns	zēns	meitene
Kura grūtniecība	2	4	2	1	1	3	2
Kurā gestācijas nedēļā dzimis	40	37	40	42	33	32/33	39/40
Svars piedzimstot	3000 g	2950 g	3040 g	2978 g	1575 g	1180 g	3080 g
Augums piedzimstot	52 cm	51 cm	50 cm	50 cm	38 cm	36 cm	52 cm
Ģimenes anamnēze	1. G <sup>a</sup> . 30.n.edēļā HELLP <sup>b</sup> , bērns miris ūzreiz pēc dzimšanas, 2. G <sup>a</sup> – pacients 1, kurš miris drīz pēc dzimšanas, 3 G <sup>a</sup> .- spontāns aborts, 4. G <sup>a</sup> – pacients 2.				Esošajā G <sup>a</sup> AFLP <sup>c</sup> , 33. ned. preek-lampsija	Mātei -1 G <sup>a</sup> AFLP <sup>c</sup> , nedzīvi dzimis, 4. G <sup>a</sup> dzimis 37. ned, svars 2240g, miris 2. dzīves dienā <sup>d</sup>	Mātei- 1. G <sup>a</sup> spontāns aborts

N- numurs;; mēn.- mēneši; ned- nedēļas; G- grūtniecība; i/u – intra uterīns

\* Diagnoze apstiprināta pirms klīnisko simptomu parādīšanās, 1. pacienta sibs.

Divu ģimeņu anamnēzēs bijusi pēkšņa bērna nāve zīdaiņu vecumā. Trim mātēm grūtniecības trešajā trimestrī bija diagnosticēta akūta hepatopātija (HELLP un AFLP). Divi pacienti (5 un 6) bija dzimuši neiznēsāti priekšlaicīgās dzemdībās ar mazu svaru un garumu dotajam gestācijas laikam. Abi bērni neonatālā periodā bija atradušies jaundzimušo nodaļā un

pacientam Nr.6 tika diagnosticēta arī intraventrikulāra hemorāģija un nekrotiskais enterokolīts sākuma stadijā. Arī pacientam Nr.7 pēc dzimšanas diagnosticēta intrauterīna pneimonija un bērns īslaicīgi atradies Dzemdību nama Intensīvās terapijas nodaļā, kur saņēmis papildus skābekli un antibakteriālo terapiju.

**Klīniskā atradne.** Klīnisko simptomu sākums pacientiem bija no 3 līdz 21 mēnešu vecumam, vidēji 6,5 mēnešu vecumā. Pacientiem vairumā gadījumu uz relatīvi labas veselības fona novēroja pēkšņu vispārējā stāvokļa pasliktināšanos. Biežākie simptomi pirmās metabolās krīzes laikā mūsu pacientiem bija letarģija (85%), vemšana (83%), hepatomegālija (83%), hipoglikēmiska koma (66%) un krampji (50%). Klīniskās atradnes kopsavilkums LCHAD pacientiem attēlots tabulā 4.2.

4.2.tabula

**Klīniskā atrade diagnosticētajiem LCHAD nepietiekamības pacientiem**

Pacienta Nr.	1	2 *	3	4	5	6	7
Dzimums	zēns	zēns	zēns	meitene	zēns	zēns	meitene
Klīnisko simptomu sākums (mēn.)	6,5	5 gadi*	3	3	4	21 (?)	(2)4,5
Pirmie klīniskie simptomi							
Vemšana	+	-	+	+	+	-	+
Slikta svara dinamika	-	-		+	-	-	+
Slikta apetīte	-	-	-	-	-	-	+
Diareja	-	-	-	-	-	-	+
Letarģija	+	-	+	+	+	+	+
Hipotonija	+	+	-	-	+	-	-
Hepatomegālija	+	-	+	+	+	-	+
Dzelte	-	-	-	-	+	-	-
Krampji	+	-	+	-	-	+	-
Koma	+	-	+	-	-	+	+
Retinopātija	-	+	+	+	-	+	-
Rabdomiolīze	-	+	-	+	-	-	-
Kardiomiopātija	n.d.	-	-	-	-	-	+
Psihomotorā attīstība	n.d.	N	N	N	N	aizkavēta	N
Pašreizējais vecums	miris 6,5 mēn.	miris 10 gados	10 gadi	6 gadi	5 gadi	4 gadi	11 mēn.

\* Diagnoze apstiprināta pirms klīnisko simptomu parādīšanās, jo pirmā pacienta sibs

Slikta svara dinamika no otrā dzīves mēneša bija diviem pacientiem (4 un 7) un pacientei Nr.4 jau divas nedēļas pirms metabolās krīzes manifestācijas bijusi vemšana vienu līdz divas reizes nedēļā. Vienam pacientam (2) diagnoze bija noteikta pirms klīnisko simptomu manifestēšanās 3,5 mēn. vecumā, atrodot raksturīgās izmaiņas organiskajās skābēs urīnā un acikarnitīnu profilā asinīs Nīderlandē, kur paraugi bija nosūtīti, pamatojoties uz nelabvēlīgu ģimenes anamnēzi (divu brāļu nāve, vēlīns spontāns aborts 20. grūtniecības nedēļā).

Visiem pacientiem, izņemot pacientu Nr.6, pirmreizējā akūtas slimības manifestācijas periodā novēroja hepatomegāliju, robežās no 3 cm līdz 8 cm zem labā ribu loka. Remisijas periodā aknu izmēri bija normas robežās. Kardiomiopātija tika diagnosticēta tikai vienam pacientam akūtas metabolās krīzes laikā (7). Slimniekam bija kreisā ventrikuļa hipertrofija un šķidrums perikardā ar draudošu sirds tamponādi, kuras dēļ tika veikta perikarda drenāža. Pacientei Nr.4 elektrokardiogrammā bija konstatētas mērenas difūzas izmaiņas miokardā, ehokardiogrāfiski novēroja samazinātu kontraktilitāti. Remisijas periodā patoloģiju no sirds puses abām meitenēm nevēroja. Progresējoša retinopātija ar tīklenes distrofiju un pigmenta izmaiņām attīstījās četriem pacientiem (2,3,4 un 6). Atkārtotas rabdomiolīzes epizodes ar izteiktām muskuļu sāpēm un mioglobīnūriju, kas bija saistītas ar pastiprinātu fizisku slodzi vai akūtas infekcijas pievienošanos novēroja diviem pacientiem (2 un 4) pēc 3 gadu vecuma. Metabolās krīzes ar hipoglikēmijas epizodēm akūtu infekciju laikā bija diviem pacientiem (3 un 6). Pacients Nr.2 trīs gadu vecumā bija stacionēts BKUS Intensīvās terapijas nodaļā sakarā ar īslaicīgu hipoglikēmisku komu, ko bija izraisījušas kļūdas diētā un uztura režīma neievērošana. Psihomotorā attīstība pacientiem bija atbilstoši vecumam, izņemot vienu (6). Viņa psihomotorā attīstība bija aizkavēta, jo sēdēt patstāvīgi bija sācis tikai 19 mēnešu vecumā un 21 mēnešu vecumā vēl patstāvīgi nestaigāja, nerunāja. Vecāki atzīmēja, ka bērns ļoti bieži bijis raudulīgs, pastiprināti svīdis.

Divi pacienti ir miruši. Viens zēns (1) miris 6,5 mēnešu vecumā pirmās metabolās krīzes laikā, kas klīniski norisa ar hipoglikēmisku komu un krampjiem. Pacients nomira 17 stundas pēc hospitalizācijas rajona slimnīcā, progresējot kardiopulmonālai nepietiekamībai. Autopsijā konstatēja izteiktu hepatomegāliju, kas divas reizes pārsniedza normu, histoloģiskā atrade liecināja par aknu taukaino hepatozi. Patoloģiskās anatomijas slēdzienā bija aizdomas par iespējamu galaktozēmiju vai citu aknu enzīmu nepietiekamību. Viņa brālis (2) nomira 10

gadu vecumā pēkšņi akūta gastroenterokolīta laikā, vecāku automašīnā ceļā uz slimnīcu. Autopsija netika veikta. Vēl mēnesi pirms nāves zēnam bija veiktas klīniski laboratoriskās analīzes un aknu ultrasonogrāfija, kas bija bez patoloģijas.

**Laboratoriskā atrade** (skat. tabulu 4.3.). Pirmās metabolās krīzes laikā hipoglikēmija attīstījās pieciem pacientiem, no kuriem diviem pacientiem (1 un 7) sākotnēji nevēroja hipoglikēmiju, pacientam Nr.1 pat novēroja mērenu hiperglikēmiju (8.0mmol/l), bet vēlāk attīstījās hipoglikēmiskā koma. Paaugstinātas aknu transamināzes bija sešiem pacientiem, arī pacientam Nr.2. 3,5 mēnešu vecumā (pirms dietoterapijas uzsākšanas), kuram nebija nekādu slimības klīnisko simptomu. Kreatīnkināze bija paaugstināta tikai trim pacientiem pirmās metabolās krīzes laikā, bet vēlākā periodā pēc 6 mēnešu vecuma tā vienmēr bija paaugstināta metabolās dekompensācijas laikā. Izteikti augsts kreatīnkināzes līmenis bija akūtu muskuļu sāpju un rābdomiolīžu laikā, sasniedzot pat 20000 – 30000U/L.

4.3.tabula

**LCHAD nepietiekamības pacientu klīniski laboratoriskie dati**

Pacienti	Norma	1	2	3	4	5	6	7
Dzimums		zēns	zēns	zēns	meitene	zēns	zēns	meitene
Hb g/dl	10,8 - 12,8	n.d.	10,1	8	8,2	9,2	8,2	7,6
ALAT U/L	0 - 56	n.d.	191	148	156	179	38	123,9
ASAT U/L	0 - 84	n.d.	183	192	147	504	91 <sup>a</sup>	123,1
CK U/L	32-171	n.d.	118 <sup>a</sup>	6 <sup>b</sup>	1092	470	4127	165 <sup>b</sup>
LDH U/L	110-248	n.d.	n.d.	735	n.d.	492	592,68	562
Amonjaks μmol/l	0 - 48	n.d.	n.d.	n.d.	57	87,9	66,66	38 - 153
Laktāts mmol/l	0,4 - 2,0	n.d.	2,60	3,00	3,6	4,80	1,59	2 - 10,55
Glikoze mmol/l	2,80 - 4,40	8,0/3,2/ 1,7	4,0	2,3/ 3,1/ 1,4	1,6	3,80	1,1	4,1/2,3/ 1,2
Mutācija <sup>c</sup>		1528G>C/ 1528G>C						
Ketoni urīnā negatīvi (+)		n.d.	+	+	+	+	+	+
Dikarbon-skābju un 3-hidroksi-dikarbon-skābju acidūrija		n.d.	+	+	+	+	+	+



4.3.tabulas nobeigums								
Pacienti	Norma	1	2	3	4	5	6	7
Acil-karnitīnu profils <sup>d</sup>								
↑C14-OH		n.d.	-	+	-	-	-	-
↑C14:1		n.d.	-	-	-	-	-	+
↑C14:2		n.d.	-	-	-	-	-	+
↑C16-OH		n.d.	+	+	+	-	+	+
↑C18-OH		n.d.	+	+	+	+	+	-
↑C18:1-OH		n.d.	+	+	+	+	+	+

n.d. nav datu; <sup>a</sup> norma atbilstoši vecumam ALAT/ASAT 0-33/0-33; <sup>b</sup> CK līmenis pēc 6 mēnešu vecuma un arī vēlākā dzīves periodā metabolās dekompensācijas laikā bija paaugstināts; <sup>c</sup> pacientam Nr. 3 mutācija noteikta Heidelbergas Universitātes klīnikā (Prof. J. Zschocke); <sup>d</sup> acilkarnitīnu profils pacientam Nr. 2 noteikts Erasmus Universitātē Roterdamā (Dr. J. G.M. Huijmans), bet pārējiem pacientiem veikts Freiburgas Universitātes Klīniskās bioķīmijas laboratorijā (Prof. J. O. Sass)

Laktātdehidrogenāze pirmās metabolās krīzes laikā bija noteikta četriem pacientiem un visiem tā bija paaugstināta, arī tiem diviem pacientiem (3 un 7), kuriem kreatīnkināze bija normāla. Hipohroma anēmija tika diagnosticēta sešiem pacientiem, kuras dēļ pacienti 5 un 7 saņēma asins preparātu transfūzijas. Laktāta līmenis asinīs bija noteikts sešiem pacientiem un pieciem tas bija paaugstināts, tika diagnosticēta arī mērena hiperamonēmija. Pacientam Nr.3 akūtās metabolās krīzes laikā bija izteikta hipertrigliceridēmija - 11,43 mmol/L (norma 0,34-2,28) un hiperholesterinēmija - 7,56 mmol/L (norma 1,3-5,2). Pacientam Nr.6 bija diagnosticēta izteikta hipokalciēmija - 0,73 mmol/L (norma 1,13-1,32) un D vitamīna trūkums - <4 ng/ml (norma 30-60). C reaktīvais proteīns bija noteikts četriem pacientiem un tas bija normāls. Lumbālpuncija tika veikta arī četriem pacientiem un cerebrospinālā šķidrums analīzes visos gadījumos bija bez patoloģijas. Datortomogrāfija tika veikta pacientiem 3,4,6,7. Pacientei Nr. 4 tika diagnosticētas pieres deniņu daivas atrofijas pazīmes. Fibrogastroskopija bija veikta pacientam Nr.6, lai izslēgtu asiņošanu no kuņģa zarnu trakta, kā iespējamo anēmijas iemeslu. Ketonvielu trūkums urīnā bija diagnosticēts sešiem pacientiem. Metabolās krīzes laikā pacientiem bija raksturīga pastiprināta dikarbonskābju izdalīšanās urīnā, kā arī specifiskas izmaiņas acilkarnitīnu profilā asinīs. Visiem pacientiem bija atrasta biežākā mutācija *HADHA* gēnā 1528G>C homozigotiskā stāvoklī, kas apstiprināja diagnozi. Dotā mutācija tika atrasta arī visiem vecākiem heterozigotiskā stāvoklī.

**Diagnozes noteikšana.** Diagnozes noteikšanas kopsavilkums attēlots tabulā 4.4. Nosūtīšanas diagnozē uz stacionāru pirmās metabolās krīzes laikā nevienam slimniekam nebija izteiktas aizdomas par iedzimtu vielmaiņas slimību. Iestājoties slimnīcā, tūlītējas aizdomas par iespējamu metabolu slimību bija trim pacientiem (3,6,7), bet jāatzīmē, ka pacienti Nr.7 neatliekamā palīdzība bija vedusi uz slimnīcu atkārtoti divas iepriekšējās dienas, bet meitene netika stacionēta. Pirmajā dienā viņai tika paņemtas analīzes uz Roto vīrusa infekciju, kas neapstiprinājās, arī glikozes līmenis asinīs bija normas robežās (4,1mmol/l), bet otrajā dienā tika nozīmētas zāles otīta terapijai.

4.4.tabula

**Diagnozes apstiprināšana LCHAD nepietiekamības pacientiem**

Pacienta Nr.	1	2 *	3	4	5	6	7
Dzimums	zēns	zēns	zēns	meitene	zēns	zēns	meitene
Klīnisko simptomu sākums (mēn.)	6,5	5 gadi*	3	3	4	21 (?)	(2)4,5
Sākotnējā diagnoze, simptomu parādīšanās brīdī	Akūts vīrusu etioloģijas encefalīts	Galaktozēmija	AVI, RS	Neuroinfekcija Šoks? Krafiņa bērna sindroms?	Rota vīruss? Neskaidras etioloģijas hepatīts	AVI Rino-faringīts EpilepsijaIVS	Rota vīrusa infekcija Otīts? Iedzimta metabola patoloģija
Vecums diagnozes apstiprināšanas brīdī	Pēc nāves	3,5 mēn	4 mēn	3 mēn	6 mēn	21 mēn	4,5 mēn

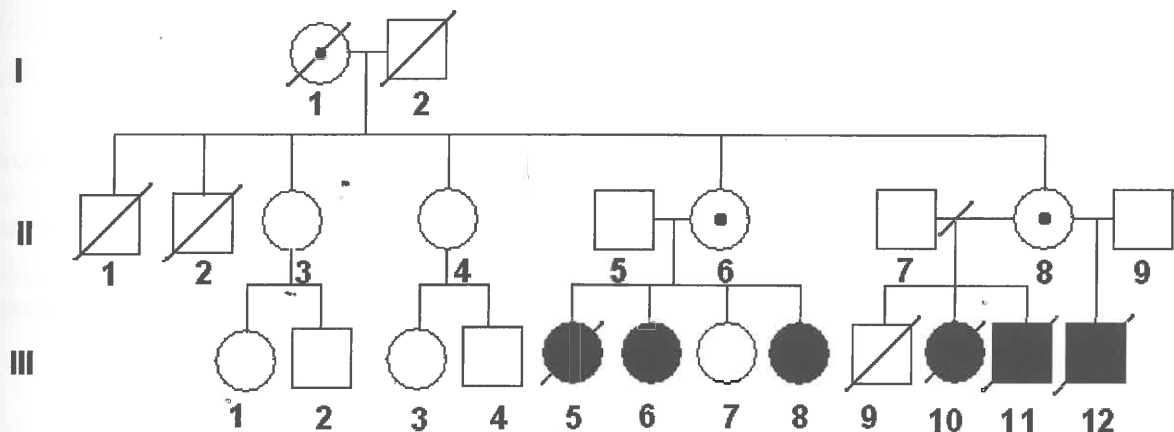
\* Diagnoze apstiprināta pirms klīnisko simptomu parādīšanās, jo pacients ir pirmā pacienta sibs

Pacientam Nr.3 sākotnēji bija aizdomas par glikogenozi, jo bija izteikta hepatomegālija (+6 cm), hiperholesterinēmija (8,80 mmol/L) un hipertrigliceridēmija (11 mmol/L). Laika periods no klīnisko simptomu manifestācijas līdz diagnozes apstiprināšanai bija no 5 dienām līdz 2 mēnešiem (vidēji 2 nedēļas), izņemot pirmo pacientu, kam diagnoze bija noteikta pēc nāves. Pacientiem 2,3,4,5 ģenētiskās analīzes, lai apstiprinātu LCHAD nepietiekamību, bija nozīmētas tikai pēc ārsta ģenētiķa konsultācijas. Visi pacienti (izņemot Nr.1) un viņu ģimenes ir saņēmušas ģenētiķa konsultāciju un atrodas viņa un dietologa uzraudzībā. Visiem pacientu vecākiem un ģimenes ārstiem sagatavotas paskaidrojošas vēstules par slimību, ieskaitot tās

norisi, klīniskos simptomus un iespējamās komplikācijas, rekomendācijas pareizam uztura režīmam un izmeklējumiem, kā arī neatliekamo terapiju metabolās krīzes laikā (skatīt 1. pielikumā).

#### 4.2. Urīnvielas cikla traucējumi

Apkopoti rezultāti par septiņiem pacientiem ar UCT, no kuriem sešiem pacientiem apstiprināta OTC nepietiekamība. Visi pacienti bija latvieši, trīs zēni un četras meitenes. Pacienti diagnosticēti laika periodā no 1997. gada līdz 2010. gadam. Pacienti bija no divām ģimenēm, dzimuši neradniecīgās laulībās. Visi OTC nepietiekamības slimnieki bija radnieki no vienas dzimtas un pacientu mātes ir māsas; kopumā 2 zēni un 4 meitenes (skatīt attēlu 4.1.).



4.1.att. OTC nepietiekamības pacientu ciltskoks

Lietotie apzīmējumi: aplis – sieviete, kvadrāts – vīrietis, gaiši iekrāsoti – vesels indivīds, tumši iekrāsoti – slimis indivīds, pārsvītrots – miris indivīds, aplis ar punktu – sieviete mutācijas nesēja, vesela.

Klīnisko simptomu sākums meitenēm bija vidēji 1gada un 10 mēnešu vecumā (no 9,5 mēnešiem līdz 3,5 gadu vecumam), abu zēnu slimības klīniskā manifestācija bija otrajā dzīves dienā.

Aprēķinātā UCT prevalencē Latvijā ir 1,49: 100 000. OTC nepietiekamības prevalenci aprēķināt nebūtu korekti, jo visi OTC nepietiekamības pacienti ir vienas ģimenes locekļi.

Ģimenes anamnēze un grūtniecība, agrīnais neonatālais periods (skat. tabulu 4.4.). Pacientiem ar OTC nepietiekamību dzimtas anamnēzē bijusi pēkšņa nāve jaundzimušo, zīdaiņu un bērnu vecumā. Raksturīgi, ka visi zēni miruši agrīnā neonatālā periodā no otrās līdz

trešajai dzīves dienai. Ģimenes anamnēzē divi mātes brāļi miruši pirmajā un otrajā dzīves dienā. Visi bērni dzimuši normālās dzemdībās, iznēsāti, viens bērns bijis liels gestācijas laikam (3. pacients), viena meitene (1. pacients) pēc dzimšanas bijusi nomākta, nav gribējusi ēst. Neurosonogrāfijā viņai bija diagnosticēti nelieli subependimāli asinsizplūdumi. Paciente atradās Vidzemes perinatālā aprūpes centrā 20 dienas, pēc tam izrakstīta mājās un attīstījās atbilstoši vecumam. Meitenei arī sešu mēnešu vecumā bijusi neirologa konsultācija, kur patoloģiju nevēroja. Septītā pacienta māte bija no sociāli nelabvēlīgas ģimenes ar vieglu garīgo atpalcību.

4.4.tabula

**UCT pacientu grūtniecības un ģimenes anamnēze**

Pacienti (Nr. <sup>1</sup> )	1. pacients <sup>a</sup>	2. pacients <sup>a</sup>	3. pacients <sup>a</sup>	4. pacients <sup>b</sup>	5. pacients <sup>b</sup>	6. pacients <sup>b</sup>	7. Pacients <sup>c</sup>
Dzimums	meitene	zēns	zēns	meitene	meitene	meitene	zēns
Attēlā 4.1.	III-10	III-11	III-12	III-5	III-6	III-8	
Grūtn. Dz. sv. <sup>2</sup> gest.ned. <sup>3</sup>	3 3500 g 40	4 4100 <sup>*</sup> g 40	6 5450 g 39	3 3200 g 40	1 3100 g 39	6 3500 g 40	1 3250 g 38
Ģimenes anamnēze	2 gr (z) 32 gr. ned. – 1700g, miris 2-ā <sup>*</sup> dzīves dienā : i/u hipoksija, 2 mātes brāļi miruši neonatālā periodā	Dati kā pac. Nr.1, + māsa mirusi 10 mēnešu vecumā ar akūtu encefalopātiju un komu	Dati kā pac. Nr.1,2 + brālis miris pēkšņi trešā dzīves dienā	2 mātes brāļi miruši neonatālā periodā	Dati kā pac. Nr.4 + māsa mirusi 5gadu vecumā ar akūtu encefalopātiju, RS, komu	Dati kā pac. Nr.4,5	Mātei depresija, vieglas psihiskas izmaiņas, atrodas psihiatra uzraudzībā

<sup>1</sup>Nr. numurs, <sup>2</sup>Dz.sv. (g.) – dzimšanas svars (grami); <sup>3</sup>gest. ned.- gestācijas nedēļa; i/u - itrauterīna  
<sup>a</sup>pacienti 1,2 un 3 ir sibi; <sup>b</sup>pacienti 4,5 un 6 ir sibi; <sup>c</sup>pacientam nediferencēts UCT

**Klīniskā atradne.** Klīnisko simptomu sākums pacientiem bija no otrās dzīves dienas līdz 3,5 gadu vecumam, ar izteiktu atšķirību zēnu un meiteņu vidū (skat. tabulu 4.5.):

Klīnisko simptomu sākums meitenēm vidēji bija viens gads un 10 mēneši (no 9,5 mēnešiem līdz 3,5 gadu vecumam). Akūta klīniskā manifestācija bija pacientēm 1,4 un 6. Meitenēm kā pirmos klīniskos simptomus atzīmēja atkārtotas vemšanas epizodes, nepatiku

pret ēdienu, vēlāk arī pastiprinātu miegainību un letargiju. Pirmās pacientes māte atzīmēja, ka meitene no 8,5 mēnešiem kļuvusi skumīgāka, novēroja vemšanu no vienas līdz divām reizēm nedēļā. Dažas dienas pirms akūtas slimības dekompensācijas bijis neliels klepus, bet bez temperatūras paaugstināšanās, sliktāk ēdusi. Pacientei Nr.4 periodiski vemšanas epizodes bijušas no 3,5 gadu vecuma, viņa arī atkārtoti bija stacionēta rajona slimnīcā, kur saņēmusi i/venozus infūzus ar glikozi un fizioloģisko šķīdumu. Divām no pacientēm (1 un 4) metabolās krīzes laikā attīstījās arī koma. Pacientei Nr.1., stājoties prekomatozā stāvoklī rajona slimnīcā, novēroja hipotermiju ( $35,4^{\circ}\text{C}$ ), virspusēju elpošanu, aritmisku sirdsdarbību, acetona smaku no mutes, platakas zīlītes, hepatomegāliju. Meitenes stāvoklis diennakts laikā progresīvi pasliktinājās, attīstījās hipertermija ( $39^{\circ}\text{C}$ ), pieauga elpošanas nepietiekamība un pēc intubācijas un mākslīgās plaušu ventilācijas jau komā tika pārvesta uz BKUS Intensīvās terapijas nodaļu, kur, pēc neefektīvas terapijas, trešajā stacionēšanas dienā tika konstatēta smadzeņu nāve, bet pēc četrām stundām arī pacientes nāve. Pacientei Nr.4 koma attīstījās pēkšņi, atrodoties stacionārā, kur paciente atradās sakarā ar atkārtotām vemšanas epizodēm. Dažas stundas pirms komas vecmāmiņa bija ievērojusi izmaiņas meitenes uzvedībā (apjukums, izmainīta runa). Meitene nomira diennakti pēc komas iestāšanās. Līdzīga klīniskā simptomātika ar vemšanu, letargiju un izmainītu uzvedību bijusi arī pacientei Nr.6., bet adekvātas terapijas rezultātā koma neattīstījās un paciente ir dzīva. Meitene lieto uzturu ar samazinātu olbaltumvielu daudzumu, un amonjaka pazeminošus medikamentus. Viņa apmeklē parasto bērnu dārzu un viņas garīgā attīstība nav traucēta. Pacientei Nr.5 slimība noritēja subklīniski ar galvas sāpēm un nepatiku pret olbaltumvielām bagātiem produktiem uzturā, viņa ir veģetāriete. Letargija, koma vai izmaiņas uzvedībā nav bijušas. Garīgā attīstība ir netraucēta. Pacientu (1 un 4) autopsijas rezultātus skatīt tabulā 4.7.

Zēniem (2 un 3) klīnisko simptomu sākums bija otrajā dzīves dienā, kad novēroja strauju stāvokļa pasliktināšanos ar paātrinātu virspusēju elpošanu, letargiju un komu. Pakāpeniski progresējot elpošanas nepietiekamībai un hiperkapnijai, kuru gadījumos arī intubācija un mākslīgā plaušu ventilācija bija neefektīva, iestājās nāve. Pacientam Nr.3 novēroja arī fokālus un ģeneralizētus krampjus. Arī pacients Nr.7 jau kopš dzimšanas bijis miegains, slikti ēdis. Trīs nedēļu vecumā viņa ķermeņa svars bija 3050 g (– 200 grami, salīdzinot ar dzimšanas svaru), tādēļ tika stacionēts rajona slimnīcas bērnu nodaļā.

## UCT pacientu klīniskie simptomi

Pacienti (Nr. <sup>1</sup> )	1. pacients <sup>a</sup>	2. pacients <sup>a</sup>	3. pacients <sup>a</sup>	4. pacients <sup>b</sup>	5. pacients <sup>b</sup>	6. pacients <sup>b</sup>	7. Pacients <sup>c</sup>
Dzimums	meitene	zēns	zēns	meitene	meitene	meitene	zēns
Att. 4.1.	III-10	III-11	III-12	III-5	III-6	III-8	
Klīnisko simptomu sākums	9,5 mēneši	2 diena	2 diena	4 gadi	?	15 mēneši	no dzimšanas
Klīniskie simptomi							
Vemšana	+	-	-	+	-	+	+
Letargija	+	+	-	-	-	-	+
Elpošanas traucējumi	+	+	+	-	-	-	-
Termoregulācijas traucējumi	+	-	-	-	-	-	-
Hepatomegālija	+	-	-	+	-	+	-
Uzvedības izmaiņas	-	-	-	+	-	+	
Koma	+	+	-	+	-	-	-
Krampji	-	-	+	-	-	-	-
Apetītes izmaiņas	-	-	-	-	nepatika pret olbaltumvielām uzturā	-	slikta ēstgriba, neņemšanās svarā
Citi simptomi	-	-	fokāli un ģenerālizēti krampji	-	periodiski galvas sāpes	-	nistagms
Patreizējais stāvoklis	mirusi 10 mēnešu vecumā	miris trešā dzīves dienā	miris otrā dzīves dienā	mirusi 5 gadu vecumā	20 gadi, psiho-motorā attīstība normāla	4,5 gadi, psiho-motorā attīstība normāla	miris 10,5 mēnešu vecumā

<sup>a</sup> pacienti 1,2 un 3 ir sibi; <sup>b</sup> pacienti 4,5 un 6 ir sibi; <sup>c</sup> pacientam nediferencēts UCT

Terapijā bija saņēmis i/v pilienu infūzus ar glikozi, vitamīnus un izrakstīts pēc 15 dienām ar diagnozi: Augšanas un attīstības aizture. Tā kā bērna māte nevarēja nodrošināt adekvātu bērna kopšanu, bērns bija pārvests uz Bērnu aprūpes centru Rīgā. Sakarā ar klepu, obstruktīva bronhīta parādībām, četrus mēnešu vecumā stacionēts BKUS pulmonoloģijas

nodaļā, bet, pēc dienas, progresējot elpošanas nepietiekamībai, tika pārvests uz ITN un uzsākta MPV. Pirmreizējā oftalmologa konsultācijā patoloģija nebija konstatēta. Nozīmētā terapija bija neefektīva, jo sāglabājās elpošanas traucējumi, pneimonija un recidivējošas plaušu atelektāzes. Zēns bija nomākts, nefiksēja skatu, tika barots caur nazogastrālo zondi. Pēc hiperamonēmijas diagnosticēšanas un, uzsākot medikamentus amonjaka līmeņa samazināšanai, pacients jau patstāvīgi elpoja nākošajā dienā un pēc divām dienām tika pārvests uz pulmonoloģijas nodaļu. Vēlāk bērns atkal atradās Bērnu aprūpes centrā Rīgā. 10 mēnešu vecumā zēns, ar smagiem neiroloģiskiem un elpošanas traucējumiem, atkārtoti bija stacionēts BKUS pulmonoloģijas nodaļā, kur 10,5 mēnešu vecumā nomira, progresējot elpošanas nepietiekamībai. Autopsija netika veikta.

**Laboratoriskā atradne.** Laboratoriskā atradnes kopsavilkums ir attēlots tabulā 4.6. Bet tā kā OTC ir XR slimība, tad tās klīniskās izpausmes tiek apskatītas atsevišķi pēc pacientu dzimumiem.

**Meitenes.** Visām meitenēm (1,4 un 6) metabolo krīžu laikā novēroja paaugstinātas aknu transamināzes, kas pacientei Nr. 5 dažu dienu laikā pat paaugstinājās līdz kritiskiem skaitļiem (ALAT 203 → 1009 U/L, ASAT 84 → 3900 U/L), kuru laikā bija samazināts protrombīna līmenis. Amonjaka līmenis bija noteikts tikai pacientēm 5. un 6. Amonjaka līmenis akūtā slimības periodā pacientei Nr.5 bija 210 μmol/l (norma līdz 48 μmol/l). Pārbaudot amonjaka līmeni pacientei Nr.6, tas ir bijis normāls. Pacientei Nr.5 pirmajā hiperamonēmijas krīzes laikā laktāta līmenis asinīs bija paaugstināts – 3,9 un 5,5 mmol/l (norma 0,4-2,2 mmol/l), aminoskābju spektrā asinīs bija paaugstināts alanīna līmenis, samazināts citrulīna un arginīna līmenis. Glutamīna līmenis asinīs bija normas robežās, arī orotāts urīnā nebija paaugstināts. Karnitīna un acilkarnitīna profils asinīs bija normas robežās. Vēlākajā periodā pēc izrakstīšanās no slimnīcas un dinamiskās novērošanās laikā atkārtoti ir bijis paaugstināts glutamīna līmenis asinīs, reizēm samazināts urīnvielas līmenis asinīs. Meitenei bija nosūtītas analīzes arī uz metabolo centru Vācijā, kur bija diagnosticēts tikai paaugstināts glutamīna līmenis asinīs. Pacientei Nr.6 aminoskābēs asinīs bija konstatēts paaugstināts glutamīna līmenis, citas novirzes nebija konstatētas. Arī orotāta līmenis urīnā bijis normas robežās. Respiratorā alkaloze novērota pacientei Nr.1. Meitenei pēc nāves noteikts acilkarnitīnu profils asinīs, kas bijis normāls un dažu aminoskābju (fenilalanīns, metionīns, tirozīns, leicīns, izoleicīns) spektrs asinīs, kas arī bijis normāls. Tā kā histoloģiskie rezultāti pacientei

liecināja par cistisko fibrozi, tad, izmantojot jaundzimušo skrīninga karti, tika veikta DNS izmeklēšana uz biežāko mutāciju *CFTR* gēnā, kura rezultātā tika atklāta viena dF508 mutācija heterozigotā stāvoklī. Arī vienam no vecākiem tika apstiprināta šī mutācija. CF diagnoze meitenei netika apstiprināta.

4.6. tabula

UCT pacientu laboratoriskā atradne

Pacienti (Nr. 1)	1. pacients <sup>a</sup>	2. pacients <sup>a</sup>	3. pacients <sup>a</sup>	4. pacients <sup>b</sup>	5. pacients <sup>b</sup>	6. pacients <sup>b</sup>	7. Pacients <sup>c</sup>
Dzimums	meitene <sup>c</sup>	zēns	zēns	meitene	meitene	meitene	zēns
Att. 4.1.	III-10	III-11	III-12	III-5	III-6	III-8	
Amonjaks	N	n.d.	N	N	N	↑	↑
Laktāts	N	n.d.	↑	N	N	↑	N
ASAT	↑	n.d.	N	↑	N	↑	N
ALAT	↑	n.d.	N	↑	N	↑	N
CRP	↑	n.d.	N	N	N	N	N
LP	N	n.d.	N	N	N	N	N
Pro-trombīns		n.d.	N	N	N	↓	N
pH	respi-ratora alkaloze	n.d.	respi-ratora alkaloze	N	N	N	periodiski respi-ratora alkaloze
DT galvai dati	iekšējās un ārējās hidro- cefālijas pazīmes	n.d.	n.d.	n.d.	N	n.d.	atrofijas iezīmes

<sup>1</sup>Nr. numurs, <sup>a</sup> pacienti 1,2 un 3 ir sibi; <sup>b</sup> pacienti 4,5 un 6 ir sibi; <sup>c</sup> pacientam nediferencēts UCT

**Zēni.** Pacientiem 3. un 7. metabolās krīzes laikā novēroja respiratoru alkalozu. Paaugstināts laktāta līmenis asinīs (5,9 mmol/l) bijis pacientam Nr.3. Amonjaka līmenis kontrolēts tikai pacientam Nr.7, kas metabolās krīzes laikā bijis 214 un 304 μmol/l. Aminoskābju analīzē asinīs bija konstatēts paaugstināts glutamīna līmenis, bet pārējās aminoskābes bija normas robežās. Pacientam Nr. 7 bija veikti arī DT galvai un EEG. DT galvai – hipoksiski išēmisks galvas smadzeņu bojājums, jādombā perinatāla rakstura un iniciālas smadzeņu atrofijas pazīmes. EEG – zemas amplitūdas lēns pamatritms ar vadošo teta, delta viļņu aktivitāti un nelielu beta viļņu slāņošanos. Epiaktivitāti nevēro. EEG atbilst antenatālam CNS bojājumam.



**Diagnozes noteikšana.** Nosūtīšanas diagnozē uz stacionāru pirmās metabolās krīzes laikā nevienam slimniekam nebija izteiktas aizdomas par iedzimtu vielmaiņas slimību. Arī iestājoties slimnīcā, tūlītējas aizdomas par iespējamu metabolu slimību nebija atzīmētas nevienam no pacientiem.

4.7.tabula

**UCT pacientu diagnozes apstiprināšana**

Pacienti (Nr. <sup>1</sup> )	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	3. <sup>a</sup>	4. <sup>b</sup>	5. <sup>b</sup>	6. <sup>b</sup>	7. <sup>c</sup>
Dzimums	meitene	zēns	zēns	meitene	meitene	meitene	zēns
Klīnisko simptomu sākums	9.5 mēn	2. diena	2. diena	4 gadi	?	15 mēn	no dzimšanas
Iestāšanās diagnoze stacionārā	vīrusu encefalīts. Smadzeņu koma III, RS	miris Dzem-dību nodaļā	miris Dzem-dību nodaļā	hroniska pankreatīta paasinājums?		neskaidras etioloģijas hepatīts	ARVI. RSVI. Obstruktīvs bronhīts. GER. Govs piena olbaltuma nepanesība Elpošanas traucējumi
Klīniskā diagnoze	akūta toksiska neskaidras etioloģijas encefalopātija. Lipīdu vielmaiņas traucējumi. Smadzeņu koma III. RS	i/u hipoksija VCC?	IVS, krampju sindroms, VCC ?	akūta toksiska neskaidras etioloģijas encefalopātija. Smadzeņu koma IV. Nediferencēts atipisks hepatīts		IVS	abpusēja pneimonijs, atelektāzes Antenatāls hipoksiski išēmisks CNS bojājums.
Diagnoze apstiprināta	12 gadus pēc nāves	10 gadus pēc nāves	14 mēnešus pēc nāves	13 gadus pēc nāves	19 gadu vecumā	3,4 gadu vecumā	neprecizēts UCT

4.7.tabulas nobeigums							
Pacienti (Nr. <sup>1</sup> )	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	3. <sup>a</sup>	4. <sup>b</sup>	5. <sup>b</sup>	6. <sup>b</sup>	7. <sup>c</sup>
Autopsijas rezultāti	ģenerālizēta vīrusu infekcija: miokardīts, encefalīts, bronhiolīts, hepatīts. CF.	nav veikta	neskaidrs IVS. Plaušu abpusēja atelektāze. Asinsizplūdumi zem pleiras. Iekšējo orgānu venozā hiperēmija. Jaundzimušā makrosomija.	RS. Distrofiskas un nekrotiskas smadzeņu neironu izmaiņas. Akūta taukainā hepatoze. Perēkļveida serozs pankreatīts. Imūnsistēmas izsīkums.			nav veikta

<sup>1</sup>Nr. numurs, <sup>a</sup> pacienti 1,2 un 3 ir sibi; <sup>b</sup> pacienti 4,5 un 6 ir sibi; <sup>c</sup> pacientam nediferencēts UCT

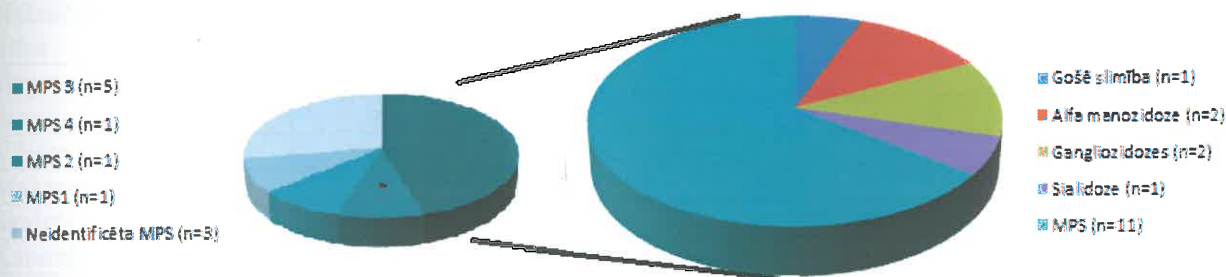
Pacientiem 1. un 7. tika veiktas lumbālpunkcijas, lai izslēgtu iespējamu encefalītu. Pacientus Nr. 1., 2. un 4. ģenētiķis nebija konsultējis. Paciente Nr. 6, kas bija stacionēta sakarā ar neskaidru hepatītu, tika konsultēta sestajā dienā pēc metabolās krīzes sākuma, kad tika diagnosticēta hiperamoniēmija. Tad arī bija izteiktas aizdomas par OTC nepietiekamību pacientei, un analīzes bija nosūtītas uz RSU Molekulārās Ģenētikas Zinātnisko laboratoriju, kur vēlāk, veicot gēna *OTC* sekvenēšanu, tika atklāta mutācija R141Q/N, kas apstiprināja diagnozi. Ģenētiķa konsultācija pacientam Nr.7 bija pēc 20 stacionārā pavadītām dienām. Tad arī tika nozīmēta amonjaka analīze asinīs un, izslēdzot taukskābju oksidācijas traucējumus un organiskās acidēmijas, diagnosticēti UCT, neprecizējot konkrēta enzīma nepietiekamību.

Pacientu Nr.3 ģenētiķis konsultēja pirmajā dzīves dienā, kad nebija slimības klīnisko simptomu. Zinot par nelabvēlīgo ģimenes un dzimtas anamnēzi (paciente Nr.6 ar neprecizētu UCT tajā laikā jau saņēma medikamentus amonjaka līmeņa samazināšanai), slimības vēsturē tika veikts ieraksts, ka jebkuras akūtas saslimšanas gadījumā obligāti jākontrolē amonjaka līmenis. Otrajā dzīves dienā, bērna stāvoklim pasliktinoties, amonjaka kontrole netika veikta. Veicot DNS izmeklēšanu audu materiālā, kas tika paņemts autopsijā, tika atrasta analoga

mutācija R141Q, kas apstiprināja OTC nepietiekamības diagnozi. Mutācija identificēta arī pacientu Nr.1.,4.,5. un 6. mātei, kā arī pacientei Nr. 6. Veikta ģimenes locekļu ģenētiskā konsultācija, uzrakstītas paskaidrojošas vēstules par doto patoloģiju pacientiem un viņu vecākiem, ģimenes ārstiem un protokols par neatliekamo palīdzību hiperamonēmijas gadījumā (skatīt pielikumā. Nr.2).

### 4.3. Lizosomālās uzkrāšanās slimības

Apkopoti rezultāti par septiņpadsmit pacientiem ar LUS, kuri diagnosticēti laika periodā no 1997. gadā līdz 2010. gadam. Pacienti bija no 15 ģimenēm, dzimuši neradniecīgās laulībās. Vienpadsmit pacienti bija latvieši un seši krievi, no tiem 11 zēni un 6 meitenes. Visbiežāk diagnosticētā LUS bija MPS. LUS sadalījumu un MPS tipus skatīt attēlā 4.2.



4.2.att. Diagnosticētās LUS Latvijā

Ģimenes anamnēze un grūtniecība, agrīnais neonatālais periods. Divās ģimenēs bija atkārtota slimu sību piedzimšana ar MPS. Grūtniecības norise visos gadījumos bija normāla, izņemot vienu, kur ceturtā grūtniecības mēnesī bija diagnosticēta herpes infekcija. Ķeizargrieziena operācija dzemdībās bija piecos gadījumos, jo trim bērniem bija tūpļa guļa, bet divos gadījumos bija dzemdību darbības vājums. Agrīnā neonatālā periodā izteikta dzelte bija diviem bērniem, no kuriem bērnam ar sialidozi novēroja arī vispārēju tūsku, disembrionāla rakstura stigmatas, izteiktu zemādas audu tūskainību un kardiomiopātiju. Bērns pēc dzimšanas 1,5 mēnesi atradās BKUS jaundzimušo nodaļā, kur tika veikta papildus izmeklēšana un terapija. Nabas trūce bija diagnosticēta septiņiem bērniem (41%) pēc dzimšanas, bet četriem bērniem (23%) atzīmētas hidrocefālijas iezīmes, kuras dēļ pacienti arī atradās neirologu uzraudzībā.

**Klīniskā atradne.** Klīnisko simptomu sākums pacientiem bija no dzimšanas (pacientam ar sialidozi) līdz septiņu gadu vecumam, vidēji trīs gadu vecumā. Visi simptomi, izņemot nabas trūci, kā arī kardiomiopātiju sialidozes pacientam, attīstījās pakāpeniski, un daudzos gadījumos vecākiem bija grūti precīzi noteikt klīnisko simptomu parādīšanās laiku. Klīnisko simptomu atradne pacientiem ar diagnosticētu LUS attēlota tabulā 4.8.

4.8.tabula

**Klīnisko simptomu sastopamība pacientiem ar LUS pa slimību grupām**

Klīniskie simptomi	MPS	$\alpha$ - Manno- zidoze	Sialidoze	GM <sub>1</sub>	GM <sub>2</sub>	Gošē
Kopējais pacientu skaits	11	2	1	1	1	1
Simptomu sākums	5 m. līdz 7 g.	7 m.	no dzimšanas	6 m.	3 g.	2 g.
Nabas/ ingvinālā trūce	5/2	2/-	-/+	-/-	-/-	-/-
Hepatosplenomegālija	10	2	+	+	-	+
Rupjāki sejas vaibsti	10	2	+	+	+	-
Vājdzirdība	10	2	n.d.	n.d.	-	-
Makrocefālija	9	2	-	-	-	-
Skeleta izmaiņas	11	2	-	+	+	+
Katarakta	1	1	-	+	-	-
Sirds patoloģija	5	-	+	+	-	-
Acu patoloģija	1	1	1	1	-	-
Garīgā atpalicība	7	2	+	+	+	-
Ģenētiķa konsultācija	1,5 m līdz 17 g. v.	2,5 g., 5 g.	7 dienas	11 m.	7 g.	3 g.
Diagnoze enzimatoloģiski apstiprināta	2,10 g. līdz 10 g.v. (7 pacienti)	4,11 g., 5 g.	-	1 g.	9 g.	3 g.
Patreizējais vecums un saņemtā terapija	skat. tabulu nr.4.9.	22 un 7 gadi s.t.	miris 10 m. s.t.	miris 21 m. s.t.	16 g. s.t.	6 g. EAT: Cerezyme

m. - mēnesis; g. - gads; g.v. - gadu vecumā; n.d. - nav datu; EAT - enzīmaizvietojošā terapija; GM<sub>1</sub> - gangliozidozes 1.tips; GM<sub>2</sub> - gangliozidozes 2.tips; s.t. - simptomātiska terapija

Pacientam ar MPS IV jau pēc 5 mēnešu vecuma tika novērota strauja un progresējoša mugurkaula kifoskolioze, pacientiem ar MPS I un MPS II skeleta izmaiņas ievēroja pusotra un divu gadu vecumā, kas izpaudās kā locītavu kontraktūras, vairāk izteiktas pirkstu, plaukstu un elkoņu locītavās, krūšu kurvja deformācija, mugurkaula lordoze. Detalizēti MPS pacientu klīniskie simptomi attēloti tabulā 5.9. Smago skeleta deformāciju dēļ Hurleres sindroma

pacients patstāvīgi nevarēja pārvietoties no četrus gadu vecuma, bet MPS II paciente no 5 gadu vecuma spēja patstāvīgi noiet tikai 10 – 15 metrus. Hantera sindroma pacientei arī novēroja karpālā kanāla sindromu.

Osteopēnijas pazīmes garajos stobrkaulos bija arī trīsgadīgajam pacientam ar Gošē slimību. Arī pārējiem pacientiem tika novērotas pakāpeniskas un progresējošas izmaiņas skeletā pēc piecu un sešu gadu vecuma. Katarakta pēc sešu mēnešu vecuma tika diagnosticēta četriem pacientiem (23%) un pacientam ar MPS I tipu bija arī fotofobijas izpausmes. Sirds patoloģija bija diagnosticēta septiņiem pacientiem (41%), no kuriem pieciem to traktēja kā iedzimtu sirdsķaiti. Vairumā gadījumu tās bija mitrālo un aortālo vārstuļu patoloģija ar to stenozi un nepietiekamību un sekojošu kardiopulmonālas nepietiekamības attīstību. Palielināts galvas apkārtmērs bija 11 pacientiem (64%). Četri pacienti (23%) ar hidrocefālijas diagnozi atradās neirologu uzraudzībā pirmos divus dzīves gadus. Hepatosplenomegālija bija piecpadsmit bērniem (88%), kura mazinājās dinamikā tikai pacientiem, kuri saņēma EAT. Rupjāki sejas vaibsti un matu struktūra, kā arī hirsutisma iezīmes bija vairumam pacientu (88%).

4.9.tabula

#### Klīniskie simptomi MPS pacientiem

Klīniskie simptomi	MPS I	MPS II	MPS III *	MPS IV	MPS ?	MPS ?**	MPS ?**
Pacientu skaits	1	1	5	1	1	1	1
Simptomu sākums	9 m.	1,5 g.	3 g.līdz 4 g.	5 m.	3 g.	7 g.	6 g.
Nabas/Ingvinālā trūce	+/-	+/-	+(2p.) /-	-/-	+/+	-/-	-/+
Hepato-splenomegālija	++	++	+	-	++	+	+
Rupjāki sejas vaibsti un matu struktūra	+++	++	+	-	+	+	+
Hirsutisms	++	++	+	-	+	+	+
Apgrūtināta elpošana	++	++	-	-	-	-	-
Vājdzirdība	++	++	+	-	+	+	+
Makrocefālija	++	++	+	-	+	+	+
Skeleta izmaiņas	+++	++	+	++++	++	+	+
Katarakta	++	-	-	-	-	-	-
Sirds patoloģija	+	+	-	-	++	+	+
Garīgā atpalicība	+++	++	+++	-	-	-	-
Ģenētiska konsultācija	1,5 m	2,8 g.	3,5;3,4; 4,2;7; 8,5	8 m.	17 g.	14 g.	16 g.

4.9.tabulas nobeigums

Diagnoze MPS/ Apstiprināts tips	1 g./ - 6,5 g	2,8 g./ 2,10 g,	6 g./6,2 g.; 3,4 g./3,6g; 4,2 g./4,3 g. 7 g. / 7,5 g. 8,5 g. /pēc nāves	2,5 g./ 2,5 g.	17 g./-	14 g./-	16 g./-
Klīniskie simptomi	MPS I	MPS II	MPS III *	MPS IV	MPS ?	MPS ?***	MPS ?**
Patreizējais vecums	miris 11 g.v.	8 g. EAT: Elapra -se no 6 g.v.	2 p. miruši (13 g.v. un 14, g.v.) 1p. 18g.v. paliatīvā aprūpe mājās, 2 p.(8 g. un 11 g.)	15 g. smaga kifo- skolioze	miris 19 g.v.	23 g.	21 g.

m mēnesis; g gads; p pacients; v vecums, EAT enzīmaizvietojošā terapija;  
mēreni izteikti simptomi; ++ vidēji izteikti simptomi; +++ ļoti izteikti simptomi;  
\* 2 no pacientiem ir brāļi; \*\* pacienti ir brāļi

Vārdzirdība tika diagnosticēta vairāk kā pusei no pacientiem. Garīgās attīstības regress tika novērots 12 pacientiem (70%), kas vidēji tika atzīmēts pēc triju gada vecuma kā valodas aizture un vārdu zudums, hiperaktivitāte un izmaiņas uzvedībā (izteikti MPS III gadījumos), tualetes iemaņu zudums. Pacientei ar GM<sub>1</sub> psihomotorās attīstības regress jau tika novērots pēc sešu mēnešu vecuma, kad bērns pārstāja ņemt rokā rotaļlietas, smaidīt, fiksēt skatienu. Progresējot kardiopulmonālai nepietiekamībai, miruši ir seši pacienti.

Laboratoriskā atradne. Pacientiem nebija raksturīgu izmaiņu parastajās klīniskās bioķīmiskajās analīzēs, izņemot anēmiju un trombocitopēniju, ko novēroja Gošē slimības gadījumā, kā arī paaugstinātu hitotriozidāzes aktivitāti asins serumā. Aizdomu gadījumos par iespējamu MPS tika veikta GAG kvantitatīva noteikšana urīnā un to paaugstināta līmeņa gadījumā arī viendimensijas elektroforēze GAG frakciju noteikšanai. Visiem MPS pacientiem tā bija paaugstināta, izņemot pacientu ar MPS IV tipu, kuram tika veikts tikai urīna skrīningtests uz filtrpapīra (*spot test*) un tas bija negatīvs. Pacientiem ar  $\alpha$  – mannozidozi, GM<sub>1</sub>, GM<sub>2</sub> un sialidozi bija raksturīgas izmaiņas oligosaharīdu spektrā urīnā. Enzīma aktivitātes noteikšana pacientiem tika veikta ārvalstīs (Polija, Krievija, Zviedrija, Vācija), jo Latvijā šādi izmeklējumi nav pieejami. Pacientam ar Gošē slimību RSU Molekulārās Ģenētikas

Zinātniskajā laboratorijā ar DNS diagnostiku tika atrasta viena no biežākajām slimību izraisošajām mutācijām homozigotā N370S stāvoklī. Meitenei ar MPS II ārvalstīs tika diagnosticēta vienas X hromosomas inaktivācija un delēcija otrā X hromosomā, kas ietvēra *IDS* gēna četrus eksonus (1- 4).

LUS prevalence Latvijā. LUS prevalence Latvijā ir 1,931: 100 000 dzīvi dzimušiem, kas liecina, ka tā ir salīdzinoši zemāka par citu valstu datiem. Prevalences aprēķinu un salīdzinošos datus skatīt tabulās 4.10. un 4.11.

4.10.tabula

#### LUS prevalences aprēķins Latvijas populācijā

Slimības	Pacientu skaits <sup>a,b</sup> 1997-2010	Dzimšanas gadi	Dzīvi dzimušo bērnu skaits <sup>c</sup>	Prevalence uz 100 000	CI 95%
LUS kopā	17	1980 - 2010	880527	1,931	1,162-3,028
MPS kopā	11 (9)	1980 - 2003	728315	1,510	0,794-2,625
MPS III	5 (4)	1989 - 2003	373 032	1,340	0,490 – 2,971
MPS I	1	1997 - 2010	289 920	0,350	0,017 – 1,700
MPS IV	1	1997 - 2010	289 920	0,350	0,017 – 1,700
α – mannozidoze	2	1989 - 2004	393 464	0,508	0,080 – 0,679
GM <sub>1</sub>	1	1997 - 2010	289 920	0,350	0,017 – 1,700
GM <sub>2</sub>	1	1997 - 2010	289 920	0,350	0,017 – 1,700
Sialidoze	1	1997 - 2010	289 920	0,350	0,017 – 1,700

<sup>a</sup> pacientu skaits, kas diagnosticēts laika posmā no 1997 gada līdz 2010 gadam; <sup>b</sup> iekavās norādīts ģimeņu skaits; <sup>c</sup> izmantoti Latvijas Republikas Centrālās Statistikas pārvaldes dati.

4.11.tabula

#### LUS prevalence Latvijā salīdzinājumā ar citu valstu datiem<sup>a,b</sup>

Slimības	Prevalence Latvijā	Prevalence Nīderlandē	Prevalence Portugālē	Prevalence Austrālijā	Prevalence Čehijā	Prevalence Vācijā
LUS kopā	1,93	14,00	25,00	12,90	12,25	n.d.
MPS kopā	1,51	4,50	4,80	4,44	3,72	3,53
MPS III	1,34	1,89	0,84	1,42	0,91	1,57
MPS I	0,35	1,19	1,33	1,14	0,72	0,69
MPS IV	0,35	0,36	0,60	0,59	0,73	0,38
α – mannozidoze	0,51	0,09	0,12	0,10	0,38	n.d.
GM <sub>1</sub>	0,35	0,41	0,62	0,26	0,26	n.d.
GM <sub>2</sub>	0,35	0,34	1,49	0,26	0,19	n.d.
Sialidoze	0,35	0,05	0	0,02	0,07	n.d.

<sup>a</sup> prevalences aprēķins veikts uz 100 000 dzīvi dzimušiem, <sup>b</sup> citu valstu dati (Poupětová 2010); nd nav datu

**Diagnozes noteikšana.** Ar aizdomām par iespējamu mukopolisaharidozi un Gošē slimību pie ģenētiķa bija nosūtīti tikai divi pacienti un viens pacients bija atsūtīts jau ar ārvalstīs apstiprinātu  $\alpha$  – mannozidozes diagnozi. Laiks no klīnisko simptomu sākuma līdz pirmreizējai ģenētiķa konsultācijai bija vidēji trīs gadi (7 dienas – 17 gadi). MPS III tipa slimniekiem biežākās nosūtīšanas diagnozes bija: Valodas attīstības aizture. Hiperaktivitāte un uzmanības deficīts. Šizofrēnija. Astoņus gadus vecs pacients ar MPS III A tipu un atrofijas parādībām galvas smadzenēs bija nosūtīts pie ģenētiķa ar adrenoleikodistrofijas diagnozi. Vienam MPS slimniekam, kurš bija konsultēts 17 gadu vecumā, jau no četrus gadu vecuma bija Ulriha sindroma diagnoze. Pieciem LUS pacientiem nosūtīšanas diagnozē bija minēta iedzimta sirdskaite. Organisks CNS bojājums bija divu pacientu nosūtījumos.

Laiks no pirmreizējas ģenētiķa konsultācijas līdz apstiprinātai diagnozei bija vidēji divi gadi. Visos aizdomu gadījumos par iespējamu MPS tika veikta spektrofotometriska glikozaminoglikānu kvantitatīva noteikšana ar DMB metodi un to paaugstināta līmeņa gadījumā arī GAG frakciju noteikšana ar viendimensijas elektroforēzes metodi. Oligosaharidožu aizdomu gadījumos tika veikta oligosaharīdu noteikšana ar plānslāņa hromatogrāfijas metodi. Diagnozes apstiprināšanai, lai noteiktu enzīma aktivitāti, pacientu analīzes tika nosūtītas uz ārzemēm. Diviem MPS pacientiem, kuriem enzimatoloģiski neapstiprinājās MPS I tips, ir jāturpina izmeklēšana. Trešais pacients ar MPS ir miris.

#### 4.4. Neketotiskā hiperglicinēmija

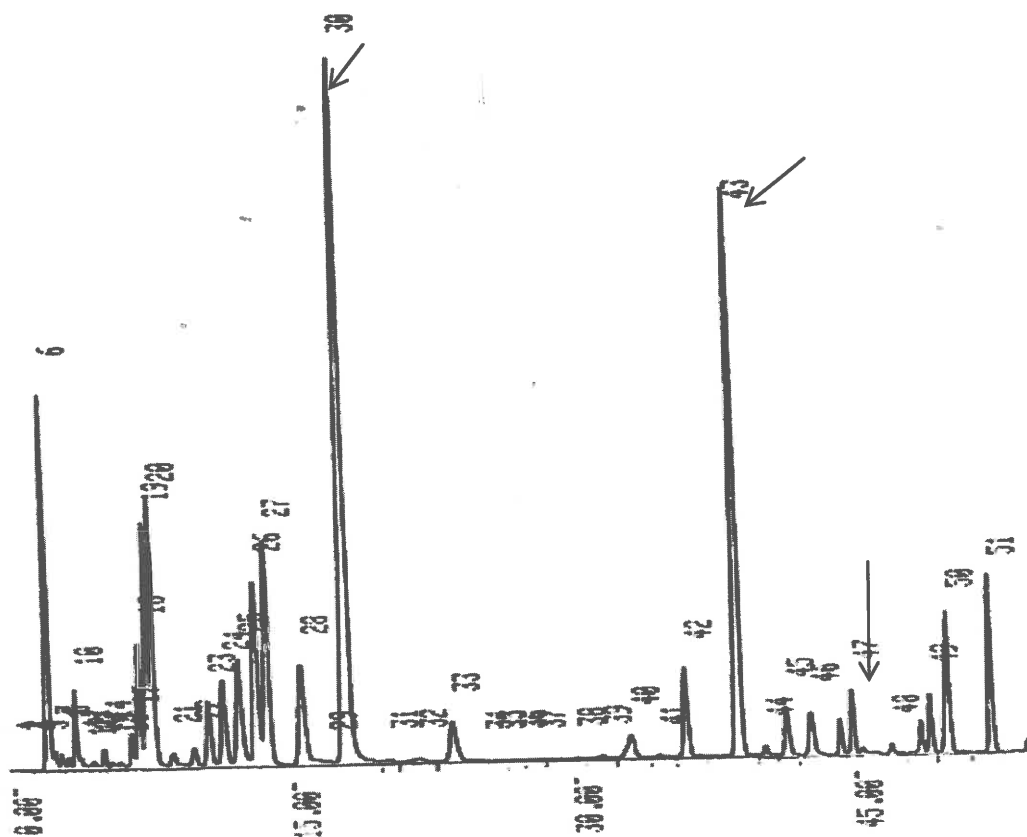
Latvijā laika periodā no 1997.gada līdz 2010.gadam ir diagnosticēti pieci pacienti no četrām ģimenēm, 2 zēni un 3 meitenes. Visiem pacientiem bija raksturīga tipiskā neonatālā forma, kur jau dzemdību namā otrajā vai trešajā dienā parādījās letarģija, vājš zīšanas reflekss, atteikšanās no krūts. Tika novērota pieaugoša letarģija un elpošanas nomākums, kuras dēļ četri pacienti no pieciem saņēma mākslīgo plaušu ventilāciju, tāpat visiem pacientiem tika novēroti agrīni krampji. Trim pacientiem novēroja komu. Viens pacients nomira jaundzimušo periodā un divi pacienti miruši trīs un četrus gadu vecumā. Pacienti bija ar izteiktu psihomotoru atpalcību, ar progresējošu mikrocefāliju, krampju sindromu, kas slikti padevās terapijai. Patreiz ir dzīvi divi pacienti, trīs gadus veca meitene, kura atrodas paliatīvā dienesta uzraudzībā ar smagu psihomotoru atpalcību un četrus gadus vecs zēns ar mazāk smagu



slimības gaitu, kuram Nātrija benzoāta ietekmē krampji likvidējās (saglabājās tikai neliela krampju aktivitāte), ir viegla mikrocefālija, bērns iemācījies patstāvīgi staigāt, runā atsevišķus vārdus, saprot komandas.

#### 4.5 Homocistinūrija

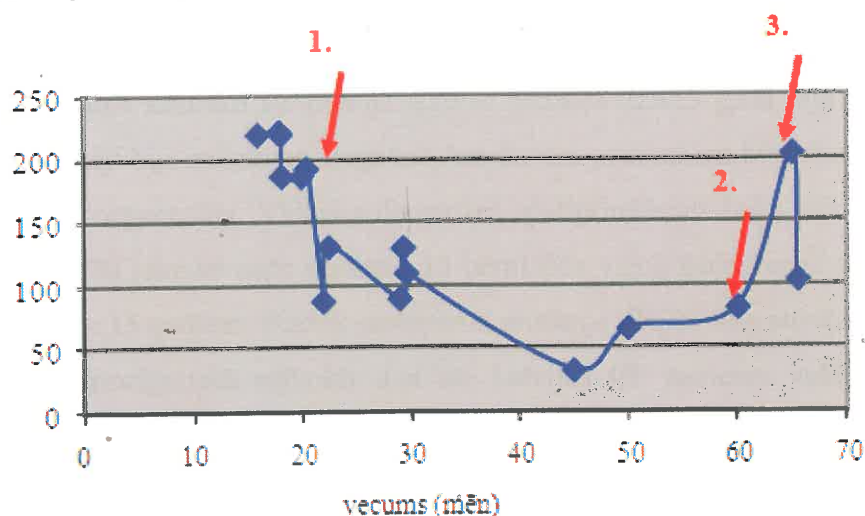
Latvijā diagnosticēti divi pacienti – divas meitenes no neradniecīgām ģimenēm ar piridoksīna rezistentu homocistinūrijas formu. Viena no meitenēm tika diagnosticēta tikai 10 gadu vecumā ar jau vidēji smagu garīgu atpalicību un agresivitāti, miopiju un lēcas subluksāciju, mazām epi lēkmēm, kifoskoliozi. Pacientes IQ bija 40. Ievērojot speciālu diētu, vitamīnu preparātus un lietojot Cystadanu, meitenes pasājus uzlabojās, mazinājās agresivitāte, pieauga uzmanība, labojās sekmes skolā, labojās EEG, homocisteīna līmenis izteikti mazinājās, normalizējās aknu transamināzes.



4.3.att. Aminokābju spektrs (šķidrums hromatogrāfija) pacientam ar homocisteinūriju. Veikts BKUS MĢK Ģenētiskās bioķīmijas laboratorijā. Izmantītie metabolīti 38 – IS, 43 – metionīns 1.20 mmol/ml, 49 – homocisteīns 0.076 mmol/l

Otra meitene tika diagnosticēta 16 mēnešu vecumā. Viņa ārstējās stacionārā ar diagnozi: Malabsorbcijas sindroms. OET II. Anēmija. Celiakija. Psihomotorās attīstības aizture. Smadzeņu baltās vielas metaboli traucējumi. Viņas svars (7,2 kg), garums (73 cm) un galvas apkārtmērs (42,5 cm) bija zem 3-ās percentiles. Viņa nesēdēja, nestaigāja, nerunāja. Pacientes mati bija plāni un gaiši. Augstais metionīna (222  $\mu\text{mol/L}$  (norma 10-40  $\mu\text{mol/L}$ )) un homocisteīna līmenis (222,54  $\mu\text{mol/L}$  (norma 5-12  $\mu\text{mol/L}$ )) plazmā apstiprināja homocistinūrijas diagnozi (hromatogrammu skat. attēlā 4.3.).

Tika uzsākta diēta ar ierobežotu olbaltumvielu daudzumu un *XMET Maxamaid*, kas ir olbaltumvielu preparāts bez metionīna, kā arī vitamīns B6. Terapija tomēr nebija efektīga un homocisteīna līmeni izdevās samazināt tikai pēc *Cystadane* pievienošanas terapijā. Pacientes homocisteīna līmeņa izmaiņas dinamiskā attēlotas 4.4. attēlā.



4.4.att. Pacientes S. L. Homocisteīna līmeņa (mkmol/l) izmaiņas pirms un pēc terapijas  
1. Terapijas uzsākšana ar betaīnu. 2. Terapijas pārtraukšana. 3. Terapijas atsākšana.

#### 4.6. Cistiskā fibroze

Apkopoti rezultāti par 36 pacientiem ar CF no 35 neradnieciskām ģimenēm, kuri konsultēti laika periodā no 1997. gada līdz 2010. gadam. Starp pacientiem 21 jeb 58% bija latvieši, 11 jeb 31% bija krievi un 4 jeb 11% bija pacienti no jauktas laulības. Pacientiem bija vērojama klīnisko simptomu variabilitāte un atšķirības slimības manifestācijas laikā. Agrīna vecuma pacientiem pirmie simptomi biežāk bija no kuņģa un zarnu trakta puses, bet vēlākā vecumā prevalēja plaušu patoloģija (4.12.).

## CF pacientu klīnisko simptomu sākums

Klīnisko simptomu sākums	Neonatālais periods	Zīdaiņu vecums	Bērni
Pacientu skaits	14	13	9
Gastrointestinālie traucējumi	8 <sup>a,b</sup>	4	3
Plaušu patoloģija	2	5	5
Vienlaicīgas izpausmes no abām sistēmām	4	4	1

<sup>a</sup> 3 pacienti ar mekoniālo ileusu; <sup>b</sup> 2 pacienti ar tievo zarnu atrēziju;

Neonatālā periodā un zīdaiņu vecumā pacientiem biežāk novēroja GER, izteiktu svāra deficītu; bija pacienti, kuri bija stacionēti ar aizdomām par pilorostenozī vai pilorospazmu. Pieciem pacientiem bija nepieciešama arī ķirurģiska iejaukšanās neonatālajā periodā (skatīt tabulu 4.11.). Kopumā klīnisko simptomu sākums pirmajā dzīves gadā bija 75% pacientu. Trim bērniem sākotnēji bija celiakijas diagnoze, bet diviem pacientiem bija aizdomas par govs piena olbaltumvielu nepanesību. Vidējais diagnozes apstiprināšanas laiks bija trīs gadi. Seši bērni tika diagnosticēti jaundzimušo periodā, 13 bērni līdz viena gada vecumam un 17 bērni vecumā no viena līdz 15-gadiem. Biežāk sastopamā mutācija dF508 tika atrasta 60% pacientu un 33% tā bija homozigotiskā stāvoklī. Lai arī Latvijas CF pacientu vidējā dzīvildze ir sasniegusi 20 gadu robežu, joprojām daļa bērnu tika diagnosticēti novēloti jau ar smagām bronhektāzēm, hepatopātiju. Vienai no pacientēm diagnozes apstiprināšanas laikā astoņu gadu vecumā jau bija izveidojusies aknu ciroze. Meitenei jau no zīdaiņu vecuma bija bieža vēdera izeja, bronhīti. Četrus gadus vecumā viņai bija hemoroīdu operācija, bet astoņos gados diagnostiskā laparoskopija, sakarā ar ascītu un hepatīta ainu. Cits pacients, 13 gadus vecs zēns tika stacionēts ITN ar diagnozi Viljamsa – Kempbela (*Williams-Campbell*) sindromu, kura gadījumā novēro bronhektāzes, nav attīstīti trahejas un bronhu skrimšļi (Carden, 2005). Pacientam ar pneimoniju, difūzām bronhektāzēm, perikardītu un hepatītu bija izteikta kaheksija, krūškurvja deformācija. No krēpām tika izolētas *Pseudomonas aeruginosa*. Veiktā *CFTR* gēna analizē atrada vienu mutāciju R553X/N. Tā kā veiktā sviedru prove bija pozitīva, tad pēc CF vadlīnijām (Dequeker, 2009) tika apstiprināta CF diagnoze. Visvēlāk diagnosticētā paciente bija 15 gadus veca meitene, kura uz BKUS MĢK tika nosūtīta ar diagnozēm – tuberkuloze, difūzs hronisks traheobronhīts, deguna polipi, hronisks sinusīts,

cukura diabēts 1. tips. No anamnēzes bija zināms, ka no viena gada vecuma pacientei sākušās elpošanas ceļu slimības – regulāri tika novērota pie pulmonologiem, 6-7 gadu vecumā veikta deguna polipu operācija, 12 gadu vecumā diagnosticēta tuberkuloze (mikobaktēriju negatīva), un 15 gadu vecumā – cukura diabēts. Agrāk veiktais sviedru tests bija negatīvs (<60 mmol/l), bet veiktā *CFTR* gēna analīze atklāja genotipu dF508/dF508, kas apstiprināja diagnozi. Vienā gadījumā CF tika diagnosticēta pēc autopsijas rezultātiem un ģenētiski apstiprināta pēc nāves, veicot DNS analīzi, izmantojot jaundzimušo skrīninga filtrpapīra lapu (*Guthrie* karte).

#### 4.7. Rezultāti par diagnosticētajām retām IVS bērniem Latvijā

Diagnosticēto reto IVS pacientu raksturojums attēlots tabulā 4.13.

4.13.tabula

#### Dignosticēto IVS pacientu apkopojums

	Slimību grupa	Kopējais pacientu skaits	Meitenes	Zēni	Prevalences aprēķinos izmantots laika posms
Aminoskābju metabolisma defekti	Homocistinūrija	2	2	0	1991-2003
	NKH	5	2	3	1997-2010
	Lizinūriskā proteīna nepanesība	3	2	1	1984 - 2005
	Hiperprolinēmija 2. tips	1	1	0	1997-2010
	UCT (OTC nepietiekamība)	7	4	3	1990-2009
	Cistinūrija	2	1	1	1989-2010
Organisko skābju metabolisma defekti	3-metilglutakonāta acidūrija	2	1	1	2001-2009
Ogļhidrātu metabolisma defekti	Glikogenozes	4	1	3	1997-2007
	Galaktozēmija	1	1	0	1997-2010
	Glicerolkināzes nepietiekamība	2	0	2	2001-2009
Tauku metabolisma defekti	LCHAD nepietiekamība	7	2	5	1997 – 2007
Lizosomālās uzkrāšanās slimības	MPS	11	2	9	1997-2010*
	oligosaharidozes (A-mannozidoze, sialidoze)	3	3	0	
	sfingolipidozes (GM1, GM2, Gošē slimība)	3	1	2	
Mitohondriālās slimības	Piruvātdehidrogenāzes kompleksa deficīts	1	1	0	1997-2010
Proteīnu glikozilācijas traucējumi	Iedzimti glikozilācijas defekti (CDG 1a)	2	1	1	1997-2010

## 4.13. tabulas nobeigums

Sterola metabolisma defekti	Antleja Bikslera sindroms	1	0	1	1997-2010
Lipoproteīnu metabolisma defekti	Ģimeņu hiperholesterinēmija	2	1	1	1999-2007
	Ģimeņu hipertrigliceridēmija	2	0	2	2000-2007
Purīna metabolisma defekti	Leša – Naihana sindroms	4	0	4	1996-2007
Metālu metabolisma defekti	Vilsona slimība	7	3	4	1990-2004
Membrānu transporta sistēmas defekti	Cistiskā fibroze	36	15	21	
	Kopā	108	43 (40%)	64 (60%)	

\* Ja ar atsevišķu ĪVS bijis tikai viens pacients, aprēķins tiek veikts uz dzīvi dzimušo bērnu skaitu izmeklēšanas periodā.

ĪVS slimību prevalence, izņemot LUS (skat. Tabulu 4.10. un 4.11.) , aprēķināta, izmantojot jau iepriekš aprakstīto metodi (skat. tabulu 4.14.)

## 4.14. tabula

## ĪVS prevalence Latvijā, salīdzinot ar starptautiskiem Orphanet datiem

Slimības	Pacientu skaits <sup>a,b</sup>	Laika posms, kurā pacienti ir diagnosticēti	Dzīvi dzimušo bērnu skaits laika posmā <sup>c</sup>	Prevalence uz 100 000	CI 95%	Orphanet dati <sup>d</sup>
LUS kopā	17 (9)	1980-2010	880527	1.931	1.162-3.028	-
LCHAD nepietiekamība	7(6) <sup>e</sup>	1997 – 2010	289810	2.070	0.838-4.304	1
UCT	7 (2)	1990-2009	467103	1.499	0.655-2.964	1
NKH	5(4)	1997-2010	289810	1.725	0.632-3.824	0.2
Homocistinūrija	2	1991-2003	296192	0.675	1.13-22.31 <sup>f</sup>	0.4
LPI	3	1984 – 2005	620831	0.483	1.229-13.15 <sup>f</sup>	-
Leša – Naihana sindroms	4(2)	1996-2007	244748	1.634	0.519-3.942	0.38
Glicerolkināzes nepietiekamība	2	2001-2009	193707	1.032	0.173-3.411	-
Cistinūrija	2	1989-2010	525244	0.380	0.63-12.58 <sup>f</sup>	14
Vilsona slimība	7	1990-2004	354444	1.975	0.863-3.907	5.84
3-metilglutakonāta acidūrija	2	2001-2009	193707	1.032	0.173-3.411	-
Piruvātdehidrogenāzes kompleksa deficīts	1	1997-2010	289810	0.344	0.172-17.01 <sup>f</sup>	-
CDG Ia	2(1)	1997-2010	289810	0.689	1.15-22.79 <sup>f</sup>	-

4.14.tabulas nobeigums

Ģimeņu hipertriglicinēmija	2	2000-2007	148082	1.351	0.226-4.462	-
Ģimeņu hiperholesterinēmija	2	1999-2007	187726	1.065	0.179-3.520	-
Glikogenozes	4(3)	1997-2007	224966	1.778	0.565-4.289	-
Hiperprolinēmija 2. Tips	1	1997-2010	289810	0.345	0.173-17.01 <sup>f</sup>	-
Antleja Bikslera sindroms	1	1997-2010	289810	0.345	0.173-17.01 <sup>f</sup>	-

<sup>a</sup> pacientu skaits, kas diagnosticēts laika posmā, kurā tiek aprēķināta prevalences; <sup>b</sup> iekavās norādīts ģimeņu skaits, ja vairāki pacienti bijuši no vienas ģimenes; <sup>c</sup> izmantoti Latvijas Republikas Centrālās Statistikas pārvaldes dati; <sup>d</sup> Orphanet datos apkopoti prevalences dati Eiropā, ja dati nav pieejami, tas ir mazā aprakstīto pacientu skaita dēļ; <sup>e</sup> aprēķinā iekļauti 6 pacienti, jo 1 pacients dzimis 1989.g.; <sup>f</sup> CI 95% rēķināts prevalences datiem 1: 1 000 000

Klīnisko simptomu sastopamības biežums atsevišķi katras IVS gadījumā attēlots tabulā 4.15.

4.15.tabula

### Klīnisko simptomu sastopamības biežums diagnosticētajiem IVS pacientiem

Slimības	LCHAD	UCT	LPI	LUS	NKH	Homo-cistinūrija
Pacientu skaits	7	7	3	17	5	2
Klīnisko simptomu sākums (vidējais vecums)	3 m. - 21m. (6,5 m.)	2 d. - 4g. (11m.)	7m. - 24m. (14 m.)	no dz. - 7g. (2g.)	2 d. - 3d. (2d.)	10 m. - 16 m. (13 m.)
Vemšana	5 (7)	4 (7)	3 (3)	2 (17)	0 (5)	0 (2)
Slikta svara dinamika	4 (7)	2 (7)	3 (3)	2 (17)	4 (5)	2 (2)
Slikta apetīte	4 (7)	7 (7)	3 (3)	2 (17)	5 (5)	2 (2)
Diareja	1 (7)	0 (7)	3 (3)	0 (17)	0 (5)	0 (2)
Letarģija	6 (7)	5 (7)	2 (3)	0 (17)	5 (5)	0 (2)
Koma	4 (6)	4 (7)	1 (3)	0 (17)	4 (5)	0 (2)
Hipotonija	2 (7)	4 (7)	0 (3)	2 (17)	5 (5)	1 (2)
Hepatomegālija	5 (6)	3 (7)	3 (3)	15 (17)	0 (5)	1 (2)
Dzelte	1 (7)	0 (7)	1 (3)	2 (17)	0 (5)	0 (2)
Krampji	3 (6)	2 (7)	0 (3)	0 (17)	5 (5)	1 (2)
Skeleta patoloģija	0 (7)	0 (7)	1 (3)	16 (17)	0 (5)	1 (2)
Acu patoloģija	4 (6)	0 (7)	0 (3)	5 (17)	0 (5)	2 (2)
Sirds patoloģija	2 (6)	0 (7)	0 (3)	7 (17)	0 (5)	0 (2)
Vājdzirdība	0 (7)	0 (7)	0 (3)	12 (17)	n.d.	0 (2)
Nieru patoloģija	0 (7)	0 (7)	1 (3)	0 (17)	0 (5)	0 (2)
Dismorfisms	0 (7)	0 (7)	0 (3)	15 (17)	0 (5)	0 (2)
Garīgā atpalicība	1 (7)	0 (7)	0 (3)	12 (17)	4 (5) <sup>a</sup>	2(2)
Pēkšņa nāve	2 (7)	4 (7)	0 (3)	0 (17)	0 (5)	0 (2)
Vecums diagnozes apstiprināšanas brīdī	3 m.-21m. (1- pēc nāves)	3,4g un 19 g., (4- pēc nāves)	16 m. - 11g.	10 m - 17 g.	12 d. - 1 m. (15 d.)	16 m. un 10 g.
Pozitīva ģimenes anamnēze	4 (7)	6 (7)	0 (7)	4 (17)	2 (5)	2 (2)

m. mēneši; d. dienas; g. gadi <sup>a</sup> 1pacients miris neonatālā periodā

4.15.tabulas turpinājums

Slimības	Leša Naihana s.	Vilsona s.	3-metilglukonāta acidūrija	PDKN <sup>a</sup>	Galaktozēmija	Glikoģenozes	CDG Ia
Pacientu skaits	4	7	2	1	1	4	2
Klīnisko simptomu sākums (vidējais vecums)	6 m. – 9 m. (7,5 m.)	3 g. – 5 g. (4 g.)	2 d. – 3 g. (15 m.)	no dz.	6 d.	6 m. – 3 g. (1,5 g.)	1 g. – 3 g. (2 g.)
Vemšana	0 (4)	1 (7)	1 (2)	+	+	1 (4)	0 (2)
Slikta svara dinamika	2 (4)	2 (7)	1 (2)	+	+	1 (4)	2 (2)
Slikta apetīte	1 (4)	2 (7)	1 (2)	+	+	1 (4)	0 (2)
Diareja	1 (4)	0 (7)	0 (2)	-	+	0 (4)	0 (2)
Letarģija	0 (4)	0 (7)	1 (2)	+	-	1 (4)	1 (2)
Koma	0 (4)	0 (7)	0 (2)	-	-	1 (4)	0 (2)
Hipotonija	4 (4)	0 (7)	2 (2)	+	+	0 (4)	2 (2)
Hepatomegālija	0 (4)	7 (7)	1 (2)	+	+	4 (4)	0 (2)
Dzelte	0 (4)	0 (7)	1 (2)	+	+	0 (4)	0 (2)
Krampji	0 (4)	0 (7)	1 (2)	+	-	1 (4)	0 (2)
Skeleta patoloģija	3 (4)	0 (7)	1 (2)	+	-	1 (4)	2 (2)
Acu patoloģija	0 (4)	0 (7)	1 (2)	+	+	0 (4)	2 (2)
Sirds patoloģija	0 (4)	0 (7)	0 (2)	-	-	0 (4)	0 (2)
Vājdzirdība	0 (4)	0 (7)	1 (2)	+	-	0 (4)	0 (2)
Nieru patoloģija	4 (4)	0 (7)	0 (2)	-	-	0 (4)	0 (2)
Dismorfisms	0 (4)	0 (7)	1 (2)	+	-	1 (4)	2 (2)
Garīgā atpalcība	4 (4) <sup>b</sup>	0 (7)	1 (2)	+	-	1 (4)	2 (2)
Pēkšņa nāve	0 (4)	0 (7)	0 (2)	-	-	0 (4)	0 (2)
Vecums diagnozes apstiprināšanas brīdī	9 m. – 4 g.	5 g. – 16 g.	8 m. – 7 g.	10 m.	1,5 m.	10 m. – 10 g.	2,5 m. un 2 g.
Pozitīva ģimenes anamnēze	4 (4)	1 (7)	0 (2)	-	-	2 (4)	1 (2)

s sindroms; m. mēneši; d. dienas; g gadi; <sup>a</sup> PDKN piruvātdēhidrogenāzes kompleksa nepietiekamība <sup>b</sup> visiem pacientiem novēroja horeoatetozi un pašagresiju;

4.15.tabulas nobeigums

Slimības	LMT <sup>a</sup>	Hiperprolīnēmija 2.tips	Antleja-Bikslers.	Cistīnūrija	GKN <sup>b</sup>	CF	Kopā diagnosticētās IVS (skaits (%))
Pacientu skaits	4	1	1	2	2	36	108
Klīnisko simptomu sākums (vidējais vecums)	nav	1 g.	no dz.	3 g. – 4 g. (3,5 g.)	1 n.- 3 n. (2 n.)	no dz. – 4 g.v. (10 m.)	
Vemšana	0 (4)	-	-	0 (2)	2 (2)	10 (36)	29 (27%)
Slikta svara dinamika	0 (4)	-	-	0 (2)	2 (2)	30 (36)	59 (55%)
Slikta apetīte	0 (4)	-	-	0 (2)	2 (2)	0 (36)	30 (28%)
Diareja	0 (4)	-	-	0 (2)	0 (2)	24 (36)	29 (27%)
Letarģija	0 (4)	-	-	0 (2)	1 (2)	0 (36)	22 (20%)
Koma	0 (4)	-	-	0 (2)	0 (2)	0 (36)	14 (13%)
Hipotonija	0 (4)	+	-	0 (2)	2 (2)	0 (36)	27 (25%)
Hepatomegālija	0 (4)	+	-	0 (2)	0 (2)	12 (36)	56 (52%)
Dzelte	0 (4)	-	-	0 (2)	1 (2)	0 (36)	8 (8%)
Krampji	0 (4)	+	-	0 (2)	0 (2)	0 (36)	15 (14%)
Skeleta patoloģija	0 (4)	-	+	0 (2)	1 (2)	5 (36)	33 (31%)
Acu patoloģija	0 (4)	-	-	0 (2)	0 (2)	0 (36)	14 (13%)
Sirds patoloģija	0 (4)	-	-	0 (2)	0 (2)	1 (36)	10 (9%)
Vājdzirdība	0 (4)	-	-	0 (2)	0 (2)	0 (36)	14 no 103 (14%)
Nieru patoloģija	0 (4)	-	-	2 (2)	0 (2)	2 (36)	9 (8%)
Dismorfisms	0 (4)	+	+	0 (2)	1 (2)	0 (36)	23 (21%)
Garīgā atpalicība	0 (4)	+	-	2 (2)	2 (2)	0 (36)	33 (31%)
Pēkšņa nāve	0 (4)	-	-	0 (2)	0 (2)	0 (36)	6 (5%)
Vecums diagnozes apstiprināšanas brīdī	1 g. – 8 g.	8 g.	1 m.	9 g. un 17.g.	2,5 m. un 2 g.	1 m. -15 g.	
Pozitīva ģimenes anamnēze	4 (4)	-	-	0 (2)	1 (2)	2 (36)	33 (31%)

s sindroms; m. mēneši; d. dienas; g gadi <sup>a</sup>LMT lipīdu metabolisma traucējumi; <sup>b</sup>GKN glicerokināzes nepietiekamība

Aptuveni vienai trešdaļai no visiem diagnosticētajiem pacientiem (28 pacientiem (24%)) klīniskie simptomi bija sākušies neonatālajā vecumā, 31 pacientam (28%) – līdz viena gada vecumam. Agrīnajā zīdaiņa periodā klīniskajos simptomos prevalēja kunga zarna



simptomātika – vemšana, vēdera izejas traucējumi, GER, svara deficīts, kā arī letargija ar komu un krampjiem. Bērniem pēc 2-3 gadu vecuma klīniskajos simptomos bieži novēroja progresējošu psihomotorās attīstības regresu (pārsvarā LUS), skeleta izmaiņas, bieža atradne bija hepatomegālija IVS.

IVS gadījumā biežāk izmainīto bioķīmisko datu izmaiņu kopsavilkums attēlots tabulā 4.16.

4.16. tabula

**Bioķīmisko datu izmaiņas IVS slimību gadījumā**

Slimības	Pa- cientu skaits	ALAT/ ASAT <sup>a</sup> ↑ U/L	Gli- koze ↓ mmol/ l	NH <sub>3</sub> ↑ μmol/l	CK ↑, U/L	LDH ↑, U/L	Hb ↓, g/dl	Laktāts ↑, mmol/l	Hole- sterīns ↑	Trigli- cerīdi ↑
LCHAD	7	6 (6)	6 (7)	4 (5)	6 (6)	6 (6)	6 (7)	5 (6)	2 (6)	2 (6)
UCT	7	3 (6)	0 (7)	2 (3)	1 (3)	2 (3)	2 (6)	2 (6)	0 (3)	0 (3)
LPI	3	2 (3)	0 (3)	2 (3)	2 (3)	3 (3)	2 (3)	1 (3)	2 (3)	2 (3)
LUS	17	5 (17)	0 (6)	1 (5)	1(5)	2 (11)	3 (17)	2 (10)	3 (7)	2 (5)
NKH	5	0 (5)	0 (5)	1(2)	n.d.	n.d.	0 (5)	n.d.	n.d.	n.d.
Homo- cistīnūrija	2	1 (2)	0 (2)	n.d.	0 (2)	1 (2)	2 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)
GKN <sup>a</sup>	2	0 (2)	1(2)	1(2)	2 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (2)	0 (2)
Cistīnūrija	2	0 (2)	0 (2)	n.d.	0 (2)	0 (2)	0 (2)	n.d.	0 (7)	0 (7)
Leša Naihana s.	4	0 (4)	0 (4)	n.d.	2 (2)	1 (2)	0 (4)	2 (2)	n.d.	n.d.
Vilsona slimība	7	7 (7)	0 (7)	1 (3)	2 (7)	0 (7)	2 (7)	2 (7)	n.d.	n.d.
3-metil- glukonāta acidūrija	3	2 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (2)	1 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)
PDKN <sup>b</sup>	1	+	+	-	+	-	+	-	-	-
Galakto- zēmija	1	+	+	-	+	+	-	-	-	-
Gliko- genozes	4	4 (4)	2(4)	1 (4)	1 (4)	0 (4)	1 (4)	1 (4)	4 (4)	4 (4)
CDG Ia	2	0 (2)	0(2)	0 (2)	2 (2)	0 (2)	1 (2)	0 (2)	n.d.	n.d.
LMT <sup>c</sup>	4	2 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	4 (4)	4 (4)
Hiper- prolīnēmi- ja,2.tips	1	+	-	-	-	-	-	-	+	-

Tabulas 4.16. nobeigums										
Slimības	Pa- ciantu skaits	ALAT/ ASAT ↑ U/L	Gli- koze ↓ mmol/ l	NH <sub>3</sub> ↑ μmol/l	CK ↑, U/L	LDH ↑, U/L	Hb ↓, g/dl	Laktāts ↑, mmol/l	Hole- sterīns ↑	Trigli- cerīdi ↑
Antleja- Bikslera s	1	-	-	n.d.	-	-	-	-	-	-
CF	36	16 (36)	0 (36)	n.d.	n.d.	n.d.	7 (36)	2 (36)	n.d.	n.d.
Kopā	108	51 no 106 (48%)	12 no 97 (12%)	16 no 38 (42%)	17 no 48 (35%)	17 no 54 (31%)	29 no 107 (27%)	18 no 90 (20%)	16 no 44 (36%)	14 no 42 (33%)

s sindroms; m. mēneši; d. dienas; g gadi; <sup>a</sup> GKN glicerokināzes nepietiekamība

<sup>b</sup> PDKN piruvātdehidrogenāzes kompleksa nepietiekamība; <sup>c</sup> LMT lipīdu metabolisma traucējumi;

Laboratoriskajā atradnē bija bieži sastopams paaugstinātas aknu transamināzes (48% pacientu), kas bija noteiktas gandrīz visiem pacientiem.

## 5. DISKUSIJA

### 5.1. Garo ķēžu taukskābju 3-hidroksilacilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamība

LCHAD nepietiekamības prevalence Latvijā ir 2.07: 100 000, kas ir salīdzinoši augstāka nekā vidēji Eiropā, kur tā ir 1: 100 000 (Orphanet Report Series, 2010). Atšķirībā no Rietumeiropas datiem, kur biežākais taukskābju oksidācijas defekts ir vidēji garo taukskābju hidroksilacilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamība, Latvijā, jādodomā, līdzīgi kā Polijā, Čehijā, Krievijā, dominē pacienti ar garo ķēžu taukskābju hidroksilacilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamību. Par to liecina arī dati, ka Latvijā līdz šim nav diagnosticēts neviens pacients ar vidēji garo taukskābju hidroksilacilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamību.

Latvijas pacientiem ar LCHAD nepietiekamību galvenie klīniski laboratoriskie simptomi un to manifestācijas laiks ir līdzīgs citu valstu datiem (Spiekerkoetter 2009; Tyni, 1997), kas salīdzināti tabulā Nr. 5.1.

5.1. tabula

Salīdzinošie dati pacientiem ar LCHAD nepietiekamību

Pacientu dati	T. Tyni et al. (13 pacienti)	U. Spiekerkoetter et al. (13 pacienti)	Z. Krūmiņa (7pacienti)
Klīnisko simptomu sākums	1 nedēļa – 21 mēnesis ( vidēji 6 mēneši )	3 dienas – 11 gadi ( vidēji 5 mēneši )	3 mēneši – 21 mēnesis ( vidēji 6,5 mēneši )
Hipoglikēmija	11/13 (nav datu par 1 pacientu )	13/13	6/7
Hepatopātija	13/13	6/13	6/7
Hipotonija	12/13 (nav datu par 1 pacientu )	12/13	5/7
Kardiomiopātija	12/13 (nav datu par 1 pacientu )	7/13	1/7 (nav datu par 1 pacientu)
Retinopātija	8/13 (nav datu par 2 pacientiem )	5/13	4/7 (nav datu par 1 pacientu)
Neiropātija	1/13 (nav datu par 8 pacientiem)	2/13	0/7
Miruši (vecums)	12/13 (2,5 ned., 3 mēn. – 2 pac., 4 mēn., 6 mēn., 8 mēn., 9 mēn. – 2 pac., 10 mēn., 13 mēn. – 2 pac., 21 mēn.	3/13 (3 dienas, 4 mēn., 4 gadi)	2/7 (6,5 mēn., 10 gadi)

mēn. mēneši; pac. pacienti

Četriem mūsu pacientiem ar LCHAD nepietiekamību attīstījās progresējošs pigmentozais retinīts, kas atbilst literatūras datiem (den Boer, 2002). Progresējošs retinopātijas etiopatogēnēze joprojām nav pilnībā izpētīta. Literatūrā tiek minēti divi galvenie faktori: (1) hidroksiacilkarnitīnu un hidroksitaukskābju toksiskais efekts; (2) garās ķēdes polinepiesātinātās taukskābes dokozaheksaēnskābes (*docosahexaenoic acid* – DHA: C22:6n-3) nepietiekamība (Gillinham, 2003; Fahnehjelm, 2008). Literatūrā ir aprakstīti arī vairāki hipoparatiroidisma gadījumi pacientiem ar LCHAD nepietiekamību (Labarthe, 2006), līdzīgi kā pacientam Nr. 6. Agrīna vecuma pacientiem bieži novēro atkārtotu atgrūšanu un vemšanu, sliktāku svara dinamiku, letarģiju, komu. Daļai pacientu novēro arī Reja sindromam līdzīgus simptomus ar aknu encefalopātiju (Hoffmann, 2010). Pēc literatūras datiem, klīniski veselām heterozigotām (1528G>C/N) sievietēm grūtniecības trešajā trimestrī biežāk novēro akūtu hepatopātiju HELLP sindroma (hemolīze, paaugstinātas aknu transamināzes, trombocitopēnija)/ (HELLP syndrome: haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) vai AFLP sindroma (grūtniecības akūta taukaina hepatoze)/ (*AFLP: acute fatty liver of pregnancy*) formā (Mütze, 2006). Pētījumi arī liecina, ka katrai piektajai grūtniecei, kurai attīstījies HELLP vai AFLP sindroms, auglim ir LCHAD nepietiekamība (Ibdah, 2006). Citu taukskābju oksidācijas traucējumu gadījumos HELLP sindroms nav novērots. Mūsu pētījumā pat 50% gadījumos ir novērots HELLP vai AFLP sindroms. Pacientiem ar LCHAD nepietiekamību ģimenes anamnēzē nereti bijuši neskaidras pēkšņas nāves gadījumi brāļu un māsu vidū.

Mūsu slimnieku datu analīze liecina, ka pie identiska genotipa vairums klīniski laboratorisko datu ir līdzīgi. Ir arī atšķirības, bet mazāk izteiktas, kā to ko uzsvēruši daļa autoru (den Boer, 2002, Spiekerkoetter, 2010). Tomēr jāatzīmē, ka mazā pacientu skaita dēļ, nav iespējams izdarīt kategoriskus secinājumus. Par veselības stāvokļa krasu pasliktināšanos metabolās krīzes laikā liecina fakts, ka tikai viens pacients (5) nosūtīts ar ģimenes ārsta nosūtījumu, pārējos nosūtījuši neatliekamās palīdzības ārsti. Pieciem pacientiem ar LCHAD nepietiekamību klīnisko simptomu sākums bija 3–6,5 mēnešu vecumā. Jādomā, ka arī pacientam Nr.6 klīniskie simptomi varētu būt bijuši ātrāk, jo izteiktā svīšana varētu būt saistībā gan ar rahītu, gan iespējamu hipoglikēmiju, bet nav novērtēti, jo bērns ir no sociāli nelabvēlīgas ģimenes. Arī zēna psihomotorā atpalicība varētu būt saistīta ne tikai ar komplikācijām agrīnajā neonatālajā periodā, bet arī ar nediagnosticētām hipoglikēmijas

epizodēm. Difūza muskulatūras hipotonija atzīmēta tikai diviem mūsu pacientiem, bet jādomā, ka tā kā pavadošais simptoms letarģijas gadījumā bija katram slimniekam, tikai nebija dokumentēta slimības vēsturē. Lielāka uzmanība būtu jāpievērš atkārtotai sirds ehokardiogrāfiskai izmeklēšanai metabolo krīžu laikā, jo kardiomiopātija Latvijā diagnosticēta tikai vienam pacientam. Nelabvēlīga ģimenes anamnēze bija pusei no ģimenēm, kas izpaudās gan kā pēkšņi nāves gadījumi ģimenē, gan kā akūta hepatopātija grūtniecības laikā. Ļoti iespējams, ka pacientu (1,2) mirušajam brālim, kura grūtniecības laikā mātei bija HELLP sindroms, arī bijusi LCHAD nepietiekamība. Doto patoloģiju nevar izslēgt arī pacienta Nr.6 diviem sibiņ. 10 gadīgā zēna pēkšņā nāve akūta gastroenterokolīta laikā ļauj domāt, ka tā vairāk saistīta ar toksisko acilkarnitīnu izraisītiem akūtiem sirds ritma traucējumiem.

Hipoglikēmija pirmās metabolās krīzes laikā attīstījās pieciem no sešiem pacientiem jeb 83%. Domājams, ka pacientam Nr.5 hipoglikēmija neattīstījās tāpēc, ka viņš, sakarā ar akūtu nediferencētu hepatītu, kopš iestāšanās stacionārā nepārtraukti un ilgstoši saņēma i/v glikozes ievadi. Metabolās krīzes laikā sākotnēji var arī nebūt hipoglikēmija, kas apgrūtina slimības diagnostiku un var radīt fatālas sekas, kā tas bija pacienta Nr.1 gadījumā, kurā, konstatējot mērenu hiperglikēmiju, tika nozīmēts terapijā insulīns, kā rezultātā nepilnas stundas laikā iestājās hipoglikēmiskā koma, krampji un pacienta nāve. Arī pacientei Nr.4 vēlākā dzīves periodā, atkārtotas metabolas krīzes laikā, stacionēšanas brīdī glikozes līmenis bija 8,2 mmol/l, kas, neskatoties uz i/v 5% glikozes ievadi i/v infūza veidā, triju stundu laikā nevis paaugstinājās, bet samazinājās līdz zemākai robežai (3mmol/l). Jādomā, ka stresa situācijās virsnieru hormonu produkcijas dēļ, īslaicīgi var novērot normālu vai pat paaugstinātu glikozes līmeni asinīs, bet organismā jau ir intracelulāra hipoglikēmija. Visos literatūras avotos ir norāde par hipoglikēmiju, kā raksturīgu simptomu LCHAD nepietiekamības gadījumā, bet nav minēta īslaicīgas hiperglikēmijas iespēja. Pēkšņā un negaidītā slimības manifestācija ar vemšanu, letarģiju un apziņas traucējumiem ārstiem radīja aizdomas par meningoencefalītu vai traumu, tāpēc četriem pacientiem veikta DT galvai, četriem pacientiem veikta lumbālpunkcija un likvora analīze. Doto manipulāciju laikā diviem pacientiem pieauga hipoglikēmija, vienam pacientam attīstījās koma un bija nepieciešama MPV. Domājams, ka pacientiem ar neskaidras etioloģijas hipoglikēmiju, papildus izmeklējumu veikšanas laikā jānodrošina nepārtrauktu glikozes ievadi intravenozi. LCHAD nepietiekamības gadījumā sešiem bērniem tika konstatēta arī anēmija (nav datu par pacientu Nr.1), kas kā simptoms

minēts tikai somu pētījumā (Tyni, 1997). Lai arī kreatīnkināze literatūrā tiek minēts kā akūtas dekompensācijas ļoti jutīgs marķieris pacientiem ar LCHAD nepietiekamību, mūsu dati liecina, ka līdz 6 mēnešu vecumam slimības akūto periodu, labāk raksturo laktātdehidrogenāze.

Lai arī literatūrā ir dati, ka retos gadījumos pacientiem ir diagnosticēta hipokalciēmija, mūsu pacienta (6) gadījumā tā jādomā vairāk bija saistīta ar dziļo neiznēsātību un komplikācijām neonatālā periodā, kā arī nepareizu uzturu un nepietiekamu rahīta profilaksi. Pēkšņa vispārējā bērna veselības stāvokļa pasliktināšanās ar vemšanu, letarģiju, hipoglikēmiju, kas noris ar ketonvielu trūkumu urīnā, ir nozīmīgi simptomi, kas var liecināt par iespējamu taukskābju vielmaiņas defektu. Šādos gadījumos nepieciešams izmeklēt arī amonjaka un laktāta līmeni, aknu transamināzes, kreatīnkināzes un laktātdehidrogenāzes līmeni. Metabolās krīzes laikā steidzami jānosūta urīns organisko skābju izmeklēšanai uz Medicīniskās ģenētikas klīnikas bioķīmisko laboratoriju, jo, stāvoklim kompensējoties, raksturīgās izmaiņas var arī nenovērot. Paralēli ieteicams izmeklēt arī aminoskābju un ogļhidrātu spektru, lai izslēgtu arī citas vielmaiņas slimības, kas var manifestēties ar hipoglikēmiju, hepatītu. Nosūtījumā uz laboratoriju jāatzīmē visi medikamenti un uzturs, ko bērns ir saņēmis pēdējo trīs dienu laikā kopš analīžu nodošanas, lai būtu iespējams pareizi interpretēt rezultātus. Visos aizdomu gadījumos par iespējamu iedzimtu vielmaiņas slimību ir jākonsultējas ar ārstu ģenētiķi vai metabolo slimību speciālistu. Latvijas ārstu informētība un zināšanas par LCHAD nepietiekamības klīniski laboratoriskajiem simptomiem un neatliekamo terapiju akūtas dekompensācijas periodā ir vājas. Tā kā acilkarnīna profilu asinīs Latvijā nenosaka, bet to iespējams veikt tikai ārvalstīs, individuāli vienojoties, tas reizēm ir paldzinājis diagnozes apstiprināšanu. Tāpēc pēdējos gados pacientiem ar klīniskiem simptomiem un raksturīgajām izmaiņām organisko skābju spektrā, nekavējoties tiek veikta molekulārā diagnostika uz biežāko mutāciju *HADHA* gēnā 1528G>C, kā rezultātā diagnozi iespējams apstiprināt piecu līdz septiņu dienu laikā.

Lai mazinātu pacientu mirstību un komplikāciju skaitu šīs slimības dēļ, svarīgi ir savlaicīgi diagnosticēt slimību vēl pirms klīnisko simptomu manifestācijas, kas būtu iespējams, iekļaujot izmeklējumus taukskābju oksidācijas traucējumu noteikšanai, tai skaitā arī LCHAD nepietiekamību, visaptverošā jaundzimušo skrīningā. Tas arī dotu iespēju noteikt patieso slimības biežumu jeb incidenci Latvijā. Tomēr patreizējos apstākļos svarīgi ir

paaugstināt ārstu zināšanas par LCHAD nepietiekamību, lai, balstoties uz klīniski laboratoriskajiem datiem, spētu atpazīt pacientus un savlaicīgi varētu veikt nepieciešamās analīzes diagnozes apstiprināšanai un adekvātai terapijai. Tādējādi divu jaunāko pacientu ar LCHAD nepietiekamību diagnoze tika apstiprināta nedēļas laikā.

## 5.2. Urīnvielas cikla traucējumi

Klīniskie simptomi Latvijas pacientiem ar UCT ir līdzīgi citu valstu datiem. Bērniem ar OTC nepietiekamību tika novērota izteikta klīnisko simptomu atšķirība starp meitenēm un zēniem. Zēniem raksturīgākais pirmais simptoms bija elpošanas traucējumi, kam, nelikvidējot hiperamonēmiju, pievienojās letarģija un koma. Meitenēm raksturīgākā pazīme pirms akūtas dekompensācijas bija cikliskas vemšanas epizodes. Literatūrā nav precīzu datu, cik procentos meitenēm un sievietēm ar OTC nepietiekamību novēroti slimības klīniskie simptomi. Jādomā, ka nepieciešami papildus pētījumi ilgākā laika periodā, jo daļai pacientu slimība var izpausties pat vēlīnā pieaugušo vecumā. Mūsu pacientēm ar OTC nepietiekamību klīnisko simptomu manifestācijas laiks salīdzinoši bijis agrāk (1,10 gadi), kā Summar M. pētījumā (10 gadi). Arī letalitāte mūsu pacienšu vidū (50%) ir salīdzinoši augstāka, salīdzinot ar 11% letalitāti Eiropā, kur bija savākti dati par 110 pacientēm no 19 metabolo slimību centriem vienpadsmit Eiropas valstīs (Häberle, 2010). Klīniskās gaitas atšķirība mūsu pacientēm vienas ģimenes robežās visticamāk ir saistīta ar atšķirībām X hromosomas inaktivācijā. Mirušie pacienti - abi zēni (2 un 3) un meitenes (1 un 4) miruši pirmās nediagnosticētās hiperamonēmijas komas laikā. Visiem četriem mirušiem bērniem diagnoze apstiprināta tikai pēc nāves. Pacientu 1, 2 un 4 dzīves laikā amonjaka līmeni asinīs Latvijā nevarēja noteikt, kas izskaidro diagnostiskās kļūdas. Pacientei Nr.1 ITN ārsti domāja par iespējamiem lipīdu vielmaiņas traucējumiem, sakarā ar ko tika veikta izmeklēšana, kas to neapstiprināja. Vemšana, letarģija, pēkšņa koma, hepatomegālija, paaugstinātas aknu transamināzes ir simptomi, kas raksturīgi taukskābju oksidācijas traucējumiem, tomēr meitenei arī komas apstākļos nebija hipoglikēmija, urīnā bija ketoni. Nevar izslēgt, ka pacientes Nr.1. nomākums un sliktā apetīte tūlīt pēc dzimšanas daļēji varētu būt saistīti ar mērenu hiperamonēmiju jau neonatālā periodā.

Respiratorā alkaloze tika diagnosticēta trim pacientiem, visām meitenēm akūtas dekompensācijas laikā bija paaugstinātas aknu transamināzes. Kopumā par laboratoriskiem analīžu rezultātiem grūti izteikties, jo vairumam bērnu nav noteikts amonjaka līmenis asinīs,

nav veiktas aminoskābju un orotāta analīzes. Latvijā amonjaka līmeni sāka noteikt tikai 2002.gadā ambulatoriem pacientiem E.Gulbja laboratorijā un no 2005. gada stacionāra pacientiem BKUS. Pacientes Nr.5 aminoskābju spektrs asinīs tikai daļēji varēja liecināt par OTC nepietiekamības iespēju, arī orotāts urīnā nebija paaugstināts. Tas saistāms ar faktu, ka paciente jau sešas dienas pirms ģenētisko analīžu nodošanas bija saņēmusi i/v pilienu infūzus. Mēnesi vēlāk uz Vācijas nosūtītajās ģenētiskajās analīzēs arī nebija konstatētas OTC nepietiekamībai raksturīgās izmaiņas, kaut gan meitene jau divas nedēļas nebija saņēmusi infūzu terapiju un atradās mājās. Raksturīgās izmaiņas netika konstatētas tāpēc, ka analīzes nebija savāktas metabolās krīzes laikā. Nozīmēt DNS diagnostiku tieši OTC gēnam palīdzēja ciltskoka analīze, kurā bija daudzās pēkšņās nāves zēniem neonatālā periodā, kas uzskatāmi parādīja saistību ar X hromosomu.

Mirstības rādītājs Latvijā pacientiem ar UCT ir 71,4%, tai skaitā ar OTC nepietiekamību - 66,6%, bet Anglijā attiecīgi 14,4% un 15% (Chakrapani, 2010). Protams vairāki autori atzīmē visaugstāko letalitāti neonatālajā periodā, kur tā sasniedz 32 līdz 36% (Summar, 2010; Chakrapani, 2010), bet Latvijā tie ir 66,6%. Latvijas dati liecina par nopietnu problēmu, kas būtu steidzami jāmeklē risināt. Var droši apgalvot, ka vairums pacientu ar UCT Latvijā joprojām nav diagnosticēti. To pierāda pieaugošais pacientu skaits valstīs, kur UCT diagnostika ir iekļauta jaundzimušo skrīningā. Vairums ārstiem nav zināšanas par klīniskajiem simptomiem hiperamonēmijas gadījumā un tās bīstamību dzīvībai. Tā 2007. gadā, pacientam Nr.7, atrodoties trīs nedēļas ITN, amonjaka līmeni noteica tikai pēc ģenētiķa nozīmējuma. Par amonjaka līmeni, kas bija bijis 214  $\mu\text{mol/l}$  (norma līdz 48  $\mu\text{mol/l}$ ), telefoniski informēja ģenētiķi tikai piektajā dienā, līdz tam nenozīmējot nekādu terapiju tā mazināšanai. Steidzami veiktā atkārtotā analīzē hiperamonēmija bija paaugstinājusies līdz 304  $\mu\text{mol/l}$ . Konstatētās izmaiņas EEG, smadzeņu atrofijas parādības un nistagmu nevar traktēt kā antenatālus centrālās nervu sistēmas bojājuma simptomus, bet ilgstošas hiperamonēmijas rezultātā radušās sekundāras izmaiņas. Lai arī vēlāk uzsāktā terapija bija ar pozitīvu efektu, tomēr saglabājās neiroloģiskā simptomātika. Zēna nāvi 10,5 mēnešos veicināja apstākļi, ka bērns neatradās mīlošas ģimenes aprūpē, bet silītes grupā bērnu aprūpes iestādē, kur bija atkārtoti kontakti ar infekcijām.

Nepareiza taktika bija arī pacienta Nr.3 gadījumā 2009.gadā. Pacientam ar lielu gestācijas svaru (5450 g), kura trīs sibi bija pēkšņi miruši, no tiem abi brāļi otrajā un trešajā



dzīves dienā, jau pirmajā dzīves dienā Rīgas dzemdību namā tika veikta vakcinācija pret hepatītu B. Ģenētiķa konsultācijā, kura bija dzīves pirmajā dienā, tika norādīts par iespējamiem UCT dzimtā un obligātu nepieciešamību jebkuras akūtas saslimšanas gadījumā kontrolēt amonjaka līmeni asinīs. Kad otrā dzīves dienā medmāsa informēja ārstu par paātrinātu elpošanu bērnam, zēna stāvoklis tika novērtēts kā kompensēts, bet labākai novērošanai pacientu pārveda nevis uz BKUS, kur iespējams noteikt amonjaka līmeni asinīs, bet uz Rīgas dzemdību nama ITN, kur, nesaņemot adekvātu terapiju un progresējot elpošanas nepietiekamībai, pacients nomira. Retrospektīvi izvērtējot notikušo, jāsecina, ka dotajā gadījumā bērns bija jāpārved uz BKUS jaundzimušo nodaļu uzreiz pēc dzimšanas, lai vismaz pirmajā dzīves nedēļā varētu regulāri kontrolēt amonjaka līmeni un, nepieciešamības gadījumā, uzsākt atbilstošu terapiju.

Plašākais literatūrā pieejamais klīniskais pētījums ir par 260 pacientiem ar UCT no ASV un Kanādas (Summar, 2008). Pēc viņu datiem 34% no visiem pacientiem slimība bija manifestējusies pirmajā dzīves mēnesī, neonatālā periodā uzrādot visaugstāko letalitāti (32%). Daļa autoru (Leonard, 2006) atzīmē pat līdz 50% simptomu izpausmi jaundzimušo periodā. UCT izraisītie klīniskie simptomi neonatālā periodā bieži tiek nepareizi traktēti kā akūtas sepses izpausme. Pirmiem simptomiem, kā ēšanas problēmas un miegainums, ātri pievienojas letarģija un koma, kuru gadījumos uzsāktā terapija ne vienmēr pasargā no nāves un smagām neatgriezeniskām komplikācijām. Respiratorā alkaloze ir svarīgs simptoms, kas varētu liecināt par hiperamonēmiju, jo to parasti nevēro jaundzimušiem sepses vai citas smagas slimības gadījumā (The Urea Cycle Disorders Conference Group, 2001). Alkalozes attīstības cēlonis ir hiperamonēmijas izraisītā respiratorā centra stimulācija ar elpošanas frekvences pieaugumu un progresējošu hiperkapniju, kuras gadījumā arī mākslīgā plaušu ventilācija un skābekļa terapija nav efektīva un iestājas nāve. Zīdaiņiem un bērniem līdz trīs gadu vecumam visbiežāk novēro apetītes trūkumu, vemšanu, sliktu svara dinamiku un attīstības aizturi, hepatomegālija. Visbiežāk šīs parādības kļūdaini saista ar GER, govs piena olbaltumvielu nepanesību, pārtikas alerģiju vai hepatītu (Fernandes, 2006).

Latvijas meitenēm ar OTC nepietiekamību klīnisko simptomu sākums konstatēts ātrāk, salīdzinot ar literatūrā publicētajiem datiem.

Elpošanas traucējumi un respiratora alkaloze jaundzimušo periodā var liecināt par UCT. Neatkarīgi no bērna vecuma pēkšņs neskaidrs veselības stāvokļa pasliktinājums, kas var

manifestēties, kā elpošanas traucējumi, letarģija, cikliskas vemšanas epizodes, akūti neiroloģiski traucējumi, koma, var norādīt par iespējamiem UCT, kuru gadījumos nekavējoties jānosaka amonjaka līmenis vai jāpārved uz citu medicīnas iestādi, kur to iespējams veikt.

Latvijā mirstības rādītāji ir par 50% - 70% augstāki salīdzinot ar citu valstu publicētajiem datiem.

Tā kā 50% gadījumos slimība manifestējas jau neonatālā periodā, tad amonjaka noteikšanas iespējai visu diennakti ir jābūt nodrošinātai visos prenatālajos centros Latvijā, Rīgas dzemdību namā un BKUS.

Hiperamonēmijas gadījumos nekavējoties jāuzsāk terapija, amonjaka līmeņa mazināšanai, konsultējoties ar metabolo slimību speciālistu vai ārstu ģenētiķi.

Ārstiem Latvijā nav zināšanas par UCT, kas daudzos gadījumos izskaidro novēloto diagnostiku un augsto letalitāti. Lai mazinātu mirstību un komplikāciju skaitu pacientiem ar UCT, svarīgi ir savlaicīgi diagnosticēt slimību vēl pirms klīnisko simptomu manifestācijas, kas būtu iespējams, iekļaujot UCT jaundzimušo skrīningā. Tas arī dotu iespēju noteikt patieso slimības biežumu jeb incidenci Latvijā. Tomēr patreizējos apstākļos svarīgi ir paaugstināt ārstu zināšanas par UCT, lai spētu atpazīt pacientus un savlaicīgi varētu veikt nepieciešamās analīzes diagnozes apstiprināšanai un adekvātai terapijai. Nepieciešama kopēja protokola jeb vadlīniju izveide par taktiku hiperamonēmijas gadījumā.

Ārstu izglītošanas nolūkā sagatavots informatīvais materiāls par hiperamonēmijas diagnostiku Latvijā un iesniegts LR Veselības ministrijā, lai iekļautu Reto slimību stratēģijas plānā. Informatīvais materiāls pievienots pielikumā Nr.2.

### 5.3. Lizosomālās uzkrāšanās slimības

Latvijā diagnosticēto pacientu ar LUS klīniskie simptomi ir līdzīgi citu valstu datiem. Lai arī klīniskie simptomi ir pastāvīgi un lēni progresējoši, diagnozes noteikšana bieži ir ilgstoša un sarežģīta, jo daļa simptomu manifestējas vēlākā dzīves periodā. Viesojoties Latvijā 1997. gadā, divus mūsu pacientus konsultēja visā pasaulē pazīstamais un daudzu grāmatu autors ģenētiķis dismorfologs profesors K. Jones, bet arī viņš neizteica aizdomas par iespējamām LUS diviem konsultētiem bērniem. Vēlākā dzīves laikā abiem pacientiem tika apstiprināta MPS IV un MPS III diagnozes. Pacientam ar MPS IV skrīningtests uz filtrpapīra

(*spot test*) bija negatīvs, kas apstiprina literatūrā publicētos datus, ka šīs metodes jūtīgums ir tikai 65% - 81% (Jong, 1991). Salīdzinoši augstais atklāto MPS īpatsvars ir saistāms ar iespēju Latvijā veikt GAG kvantitatīvā līmeņa un frakciju noteikšanu urīnā, kā arī ar samērā izteikto progresējošo klīnisko simptomātiku. Negaidīts atklājums bija Hantera sindroma diagnosticēšana meitenei, jo tā ir slimība, kas saistīta ar X hromosomu un kuras gadījumā slimo zēni. Pēc literatūras datiem pasaulē ir ļoti reti aprakstīti gadījumi, kad slimo meitenes. Kā biežākie simptomi mūsu pacientiem ar LUS bija: skeleta izmaiņas, hepatosplenomegālija, rupjāki sejas vaibsti un matu struktūra, garīgā atpalicība, vājdzirdība, makrocefālija, nabas trūce, sirds patoloģija. Jāatzīmē, ka visos gadījumos patoloģiskā atrade no sirds puses bija veidojusies sekundāri kā komplikācijas pamatslimībai. Tomēr salīdzinoši mazais kopējais LUS pacientu skaits, kas ir aptuveni 20% no tādām valstīm kā Čehija, Portugāle, Nīderlande u.c. uzskatāmi pierāda, ka ļoti daudzi LUS pacienti joprojām nav diagnosticēti. Daļēji tas izskaidrojams ar to, ka daudzām LUS vienīgā diagnostikas metode ir enzīma aktivitātes noteikšana leukocītos vai ādas fibroblastos, ko Latvijā neveic. Vairākos gadījumos bija problēmas ar izaudzēto ādas fibroblastu transportēšanu uz ārvalstīm, kad pēc saņemšanas laboratorijā kultūra izrādījās nederīga izmeklējumiem. Tāpat arī klīnisko simptomu daudzveidība un ārstu informētības trūkums par LUS apgrūtina slimību diagnostiku. Daļu pacientu ir izdevies diagnosticēt, pateicoties organizācijām, kuras sponsorēja enzīma izmeklējumus ārvalstīs. Tomēr enzīma ražotāju organizācijas pārsvarā nodrošina izmeklēšanu tām LUS, kurām ir iespējama EAT. Tā arī diviem pacientiem ar MPS tika veikti izmeklējumi tikai uz MPS I tipu, ko neapstiprinot, tālāka izmeklēšana vairs netika turpināta. LUS diagnostika ir svarīga gan prognozes, gan ģimenes plānošanā un prenatalajā diagnostikā, bet patreizējos apstākļos ļoti būtiski ir savlaicīgi atklāt pacientus, kuriem ir iespējama enzīma aizvietojošā terapija. Tā, piemēram, mūsu pacientam ar Hurleres sindromu slimība tika apstiprināta tikai sešu gadu vecumā, kas bija novēloti, lai veiktu asinsrades cilmes šūnu transplantāciju. Gošē pacientam EAT rezultātā izzuda anēmija, normalizējās trombocītu skaits, uzlabojās kaulu struktūra, mazinājās hepatosplenomegālija, ir uzlabojusies dzīves kvalitāte. Meitenei ar Hantera sindromu EAT tika uzsākta novēloti, bet, neskatoties uz to, meitenei ir ievērojami uzlabojusies elpošana, retākas kļuvušas augšējo elpceļu infekcijas, labojusies dzirde, mazinājās hepatosplenomegālija un GAG līmenis urīnā. Terapijas rezultātā pacientei pieauga fiziskā izturība, viņa patstāvīgi var noiet līdz 20 metriem. Pagaidām EAT rezultātā nav mazinājušās locītavu kontraktūras, turpina

progresēt skeleta deformācijas, psihologa konsultācijā bija grūti noteikt arī izmaiņas garīgajā attīstībā, jo meitene nerunā, aptuvenais IQ ir robežās no 28 līdz 35.

Zemā LUS prevalence mūsu valstī liecina, ka vairums pacientu joprojām nav diagnosticēti. Pacienti ar hepatosplenomegāliju, rupjākiem sejas vaibstiem un skeleta deformācijām ir jāizmeklē uz iespējamām LUS. Arī uzvedības traucējumi ar psihomotorās attīstības regresu, vārdzirdību var liecināt par LUS. Pacientiem ar neskaidras etioloģijas splenomegāliju vai hepatosplenomegāliju un trombocitopēniju jāizslēdz Gošē slimība. Būtu vēlams ieviest hitotriozidāzes skrīningu Latvijā, jo hitotriozidāzes līmenis asinīs ir paaugstināts pie vairākām LUS, tai skaitā Gošē un Nīmana-Pika C slimībām. Svarīgi būtu plašāk izmantot enzīma ražotāju piedāvātās iespējas, pārbaudot pacientus uz MPS I, MPS II, Fabri, Gošē un Pompes slimībām, kuru gadījumos enzīma aktivitāti iespējams noteikt izžāvētos asins paraugos uz filtrpapīra. Vienlaicīgi būtu jācenšas rast risinājumu par valsts apmaksātiem enzīma izmeklējumiem ārvalstīs arī citu LUS gadījumos. Nepieciešams paaugstināt ārstu zināšanas šajā jomā, publicējot informatīvo materiālu par LUS latviešu valodā Latvijas Ārsta žurnālā, kā arī rīkojot mācību seminārus.

#### 5.4. Cistiskā fibroze

Latvijā agrāk veiktā pētījuma rezultāti liecināja, ka sagaidāmais CF biežums Latvijā atbilst vidējam slimības biežumam Eiropā 1: 3300 (Krumina, 2001). Tātad Latvijā katru gadu vidēji varētu piedzimt seši bērni ar CF, bet diagnosticēti tiek aptuveni 1/3 daļa pacientu jeb 2 pacienti gadā. Par to liecina arī veiktais pilotprojekts Latvijā (Lace, 2009), kad, veicot CF skrīningu 7000 jaundzimušiem, tika diagnosticēti 2 jauni CF pacienti. Daudzās valstīs CF diagnostikai izmanto kombinēto imunoreaktīvā tripsinogēna (IRT) kvantitatīvo noteikšanu ar vienlaicīgu *CFTR* gēna mutāciju analīzi (Sommer, 2010).

#### 5.5. Iedzimtās vielmaiņas slimības

Apkopojot mūsu pacientu klīniskos un laboratoriskos datus, kā arī literatūras apskatu, ir izveidota tabula par raksturīgākajām izmaiņām klīniski laboratoriskajā atradē pie atsevišķām IVS slimību grupām, kas varētu palīdzēt diagnostikā (skat. 5.2.tabulu).

IVS diagnostikā ir būtiskas divas lietas: izmeklējumu iespējas Latvijā, kas apstiprinātu slimību un ārstu informētība un zināšanas par IVS. Latvijā daudzi izmeklējumi vēl nav pieejami, tāpat arī praktizējošo ārstu zināšanas par IVS ir vājas. Uzlabojot šos divus virzienus, var cerēt uz labākiem rezultātiem. Pirmkārt svarīgi ir uzlabot diagnostiku ārstējamām IVS, kas tādejādi samazinātu bērnu mirstību un invaliditāti. Ārstu informētības uzlabošanai būtu jānodrošina vairāk literatūru par IVS latviešu valodā, tāpat arī būtu jāorganizē Medicīniskās Ģenētikas Asociācijas mācību kursi vai semināri praktizējošiem ārstiem klīniskajā ģenētikā, kur programmā būtu iekļautas arī IVS. Tā kā pusei mūsu pacientu klīniskie simptomi bija jau pirmajā dzīves gadā, tad ļoti svarīga ir pediatru un neonatologu apmācība.

5.2. tabula

**Biežākās izmaiņas reto IVS gadījumā**

Slimības	Aminoskābju metabolisma defekti	Taukskābju oksidācijas defekti	Ogļhidrātu vielmaiņas defekti	Urea cikla traucējumi
pH	↓	± acidoze	↓	↑
Ketoni	↑	↓	↓	↑ / ↓
Glikoze	N	↓	↓	N
Amonjaks	-N	↑	↑	↑↑↑
Slikta svara dinamika, vemšana	+	+	+	+
Attīstības aizture	+	-/+	-/+	+
Metabolās krīzes klīnika	Letarģija, koma	Hipoglikēmiska koma, pēkšņa nāve	Hepatopātija, hipoglikēmiski krampji	Uzbudinājums, apjukums, letarģija, koma, pēkšņa nāve

Latvijā pēdējo piecpadsmit gadu laikā ir diagnosticēts tikai viens patients ar klasisko galaktozēmiju, kas ar vislielāko varbūtību norāda par diagnostikas problēmām. Igaunijā piemēram laika posmā no 1986. gada līdz 2008. gadam tika diagnosticēti 9 galaktozēmijas pacienti (Ounap, 2010). Igaunijas kolēģi visiem jaundzimušajiem ar sepša klīniku un hepatopātiju (Bosch, 2006) veic urīna skrīningu uz reducējošām ogļhidrātu substancēm un pozitīva rezultāta gadījumā veic kvantitatīvu galaktozes līmeņa noteikšanu asinīs un urīnā.

Paaugstinātas koncentrācijas gadījumā, pacientiem tiek nozīmēta bezlaktozes diēta, bet diagnozes apstiprināšanai tiek veikta DNS izmeklēšana. Vidējais diagnozes apstiprināšanas vecums pacientiem ar galaktozēmiju Igaunijā ir 19 dienas. Diagnostiskās grūtības sagādā arī mitohondriālo slimību diagnostika bērniem, jo Latvijā netiek veikta muskuļu biopsijas citoķīmiskā izmeklēšana. Diagnostiskās grūtības rada arī strauji pieaugošais jaunatklāto IVS skaits pēdējos gados. Tā piemēram 1980. gadā bija atklāts pirmais iedzimtais glikozilācijas defekts/ congenital disorders of glycosylation (CDG), bet tagad to skaits jau pārsniedz 50 (Lefeber, 2011).

Desmit gadus vecā paciente ar homocistīnūriju, kurai bija gan acu patoloģija (smaga miopija, lēcas subluksācija), progresējoša garīgā atpalicība, skeleta izmaiņas, nebija agrāk nosūtīta uz MĢK pie ģenētika izmeklēšanai, kas vēlīni diagnosticēta, samazina terapijas efektivitāti (Yap, 2001). Pacientus ar progresējošiem garīgās un fiziskās attīstības traucējumiem jāizmeklē uz LUS, leukodistrofijām un purīna vielmaiņas traucējumiem. Leša Naihana sindromu, kas ir viens no purīna vielmaiņas traucējumiem novēro zēniem, jo slimība saistīta ar X hromosomu. Zēniem novēro difūzu hipotoniju, horeoatetotiskas kustības pēc viena gada vecuma un pašagresiju, kā arī progresējošus nieru bojājumus (Jurecka, 2008). Latvijā diagnosticēti 4 zēni ar šo sindromu un diviem no viņiem diagnoze apstiprināta arī molekulāri. Meitenēm ar psihomotorās attīstības regresu, kas sācies pēc 6 mēnešu vecuma un krampju sindromu, mikrocefaliju un autisma iezīmēm, kas attīstās vēlākā dzīves periodā, jāizslēdz Reta sindroms.

Neskaidras etioloģijas krampju sindroma gadījumā jaundzimušo vai zīdaiņu vecumā, jāveic aminoskābju spektra analīze cerebrospinālajā šķidrumā, lai izslēgtu NKH. Veicot diagnostiskās manipulācijas ir nepieciešams atcerēties, ka vienlaicīgi ir jāveic (5-15 min. starplaiku) aminoskābju analīze asinīs un cerebrospinālajā šķidrumā. Ir jāievēro, ka būtiski liela nozīme ir tam, lai cerebrospinālais šķidrums tiktu paņemts korekti, jo traumatiskas punkcijas gadījumā, kur ir asins piejaukums, dati nebūs ticami. Tāpat šajā laikā nedrīkst saņemt valproāta terapiju, kas nomāc glicīna enzīma aktivitāti un sekundāri var būt paaugstināts glicīna līmenis. Paralēli šiem izmeklējumiem ieteicams likvorā un asinīs noteikt arī laktāta un glikozes līmeni. Paaugstināts laktāta līmenis var liecināt par iespējamu mitohondriālu slimību, savukārt samazināts glikozes līmenis likvorā var liecināt par glikozes transporta defektu (Santer, 2006), kura gadījumā novēro epileptisku encefalopātiju un

progresējošu mentālu retardāciju un mikrocefālijas attīstību. Šīs slimības izmeklēšanā ir svarīga likvorā un asinīs noteiktā glikozes līmeņa attiecība jeb koeficients, kur attiecība < 45 mg/dl ir diagnostiska. Izmeklējumu veic 4 stundas pēc pēdējās barošanas un vispirms ņem asinis no vēnas, lai izslēgtu stresa faktora radītu paaugstinātu glikozes līmeni asinīs. Savlaicīga diagnostika un ketogēnas terapijas uzsākšana nodrošina normālu pacientu attīstību. Akūtu encefalopātiju ar krampju sindromu var izraisīt arī atsevišķu vitamīnu iedzimti vai sekundāri defekti. Praksē bija gadījums, kad sešus mēnešus vecai meitenei sekundārs B 12 vitamīna deficīts (māte vegāne) izraisīja ģeneralizētus krampjus. Biežākās slimības, kurās novēro krampju sindromu, skatīt tabulā 5.3.

5.3.tabula

**Biežākās slimības ar krampju sindromu (Saudabray, 2002)**

UCT	Peroksisomālās slimības
Organiskās acidēmijas	Molibdēna kofaktora defekts
Kļavas lapa sīrupa slimība	Piridoksīna atkarīgie krampji
Taukskābju oksidācijas traucējumi	Folijskābes atkarīgie krampji
Iedzimta pienksābes acidoze	B12 vitamīna atkarīgie krampji
Neketotiskā hiperglicinēmija	Glikozes transporta defekts

Ļoti reto IVS gadījumā, kur iespējamo pacientu skaits, var būt tikai viens vai daži slimnieki ilgākā laika periodā, būtu jānodrošina valsts apmaksāti izmeklējumi ārvalstīs. Relatīvi biežākās ārstējamās IVS būtu jāizmeklē Latvijā, ieviešot tandēmmasspektroskopiju.

## 6. SECINĀJUMI

- 1) Reto IVS bērniem klīniski laboratorie dati kopumā ir līdzīgi citu valstu datiem.
- 2) LCHAD nepietiekamības gadījumā metabolās krīzes sākumā īslaicīgi var novērot normo- vai hiperglikēmiju.
- 3) LDH ir labs LCHAD nepietiekamības dekompensācijas marķieris zīdaiņiem līdz sešu mēnešu vecumam.
- 4) Reto IVS prevalence Latvijā vairumā gadījumu ir zemāka, salīdzinot ar vidējiem Eiropas valstu rādītājiem.
- 5) Latvijā retās IVS netiek atpazītas vai tiek diagnosticētas novēloti, kas ir kā iemesls agrīnai pacientu nāvei un smagām komplikācijām.
- 6) Latvijas ārstu informētība par IVS klīnisko simptomātiku, diagnostiku un terapiju ir nepietiekama.



## 7. REKOMENDĀCIJAS IVS DIAGNOSTIKAS UZLABOŠANAI LATVIJĀ

- 1) Paplašināt visaptverošu jaundzimušo skrīningu ar relatīvi biežākām un ārstējamām IVS, to skaitā taukskābju oksidācijas traucējumiem, UCT, galaktozēmiju, cistisko fibrozi.
- 2) Visiem pacientiem ar pēkšņu neskaidru veselības stāvokļa pasliktināšanos, letargiju, komu, krampjiem nekavējoties jānosaka amonjaka līmenis asinīs (izstrādāta informatīvā vēstule hiperamonēmijas gadījumā).
- 3) Rīgas Pilsētas Dzemdību namā un rajonu prenatālajos centros jābūt iespējai kontrolēt amonjaka līmeni.
- 4) Nepieciešama kopēja protokola jeb vadlīniju izstrāde par taktiku hiperamonēmijas gadījumā.
- 5) Jaundzimušajiem ar sepša klīniku un hepatopātiju jāveic urīna skrīnings uz reducējošām oglehidrātu substancēm un pozitīva rezultāta gadījumā steidzami jāveic selektīvais skrīnings galaktozēmijas izslēgšanai.
- 6) Pacientiem līdz sešu mēnešu vecumam ar LCHAD nepietiekamību jāizmeklē LDH, kas liecina par slimības dekompensāciju.
- 7) Bērniem ar neskaidras etioloģijas olbaltuma enerģētisko trūkumi, vēdera izejas traucējumiem, atkārtotiem obstruktīviem bronhītiem jāveic sviedru prove, lai izslēgtu CF.
- 8) Medicīniskās ģenētikas ārstu asociācijai jāsekmē ārstu zināšanas par IVS, nodrošinot informatīvo materiālu par retām IVS latviešu valodā, kā arī organizējot seminārus un lekcijas praktizējošiem ārstiem.

## PROMOCIJAS DARBA APROBĀCIJA

### Publikācijas:

1. **Krūmiņa Z.**, Daneberga Z., Piekuse L., Kreile M., Valeiņa S., Lace B., Lugovska R. Long-chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Latvia. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, 2011, (submitted).
2. Wortmann S.B., Vaz F.M., Vissers L.E.M., Gardeitchik T., Schuurs-Hoeijmakers J.H.M., Kulik W., Lammens M, Christin C., Kluijtmans L.A.J., Rodenburg R., van Hasselt P.M., Kloosterman W., Baric I., Pronicka E., Kalkan S., Naess K., Singhal K., **Krumina Z.**, van Bokhoven H., Veltman J.A., Smeitink J.A.M., Lefeber D.J., Wevers R.A., Morava E., de Brouwer A.P.. *SERAC1* mutations cause MEGDEL syndrome, a phospholipid remodeling disorder with mitochondrial dysfunction and impaired intracellular cholesterol trafficking. *SERAC1* mutations cause MEGDEL syndrome, a phospholipid remodeling disorder with mitochondrial dysfunction and impaired intracellular cholesterol trafficking. Journal „Nature Genetics”, 2011, (submitted).
3. Jurecka A., **Krumina Z.**, Zuber Z., Rodzynski-Swiakowska A., Kloska A., Tyłki-Szymanska A. MPS Type II in Females and Response to Enzyme Replacement Therapy. American Journal of Medical Genetics, 2011 (accepted).
4. **Krūmiņa Z.** Lizosomālās uzkrāšanās slimības. Latvijas Ārsts, 2011, 7-8: 54-56
5. Pētersons A., Ābola Z., Villeruša., Pilmane M., Lugovska R., Proņina N., Daneberga Z., **Krūmiņa Z.**, Šterna O., Kreicberga I., Rezebega D., Lubaua I. Uz modernām tehnoloģijām balstītu iedzimtu patoloģiju diagnostikas un ārstēšanas algoritmu izstrāde bērniem.- Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti apdraudošās slimības, Zinātniskā analīze un galvenās rekomendācijas. V. Pīrāga redakcijā. Rīga, 2009, pp.77-94
6. Jurecka A., Popowska E., Tyłki-Szymanska A., Kubalska J., Ciara E., **Krumina Z.**, Sykut-Cegielska J., Pronicka E. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency – clinical, biochemical and molecular characteristics of patients. Przegląd Pediatryczny 2008, vol.38, Nr.3, 227-236
7. Jurecka A., Popowska E., Tyłki-Szymanska A., Kubalska J., Ciara E., **Krumina Z.**, Sykut-Cegielska J., Pronicka E. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency- The spectrum of Polish mutations. JIMD Short Report # 136 (2008) Online.

8. Krūmiņa A., Keiss J., Sondore V., Chernusenko A., Zarina A., Micule I., Piekuse L., Kreile M., Lace B., **Krumina Z.**, Rozentāle B. From clinical and biochemical to molecular genetic diagnosis of Wilson disease in Latvia. – *Genetika*, 2008,44(10),pp.1379-1384
9. Krumina A, Kroshkina V, Krumina L, Svabe V, **Krumina Z.**, Tamane I, Baumanis V (2001) Cystic fibrosis mutation dF508 in the Latvian population. *RSU/AML Scientific Proceedings*, 161-166
10. **Krumina Z.**, Lugovska R., Vevere P. Long chain 3 hydroxyacyl- Co A dehydrogenase deficiency – case report. *Balkan Journal of Medical Genetics, International J.of Medical Genetics*, 1999,Vol.2(1),pp.37-39

**Mutiskie referāti Starptautiskās konferencēs:**

- 09.2011. LCHAD deficiency in Latvia.  
Baltic Paediatric Ophthalmology conference, Riga, Latvia
- 06.2011. Patient with Alexander disease – case report. 11th International conference of the Baltic child neurology association, 2011, Riga, Latvia
- 05.2009. The infantile form of GM1 gangliosidosis: case report. 10th International conference of the Baltic child neurology association, Tartu, Estonia
- 10.2008. Situation with rare diseases in Latvia. MPS and rare diseases conference.  
Warsaw, Poland
- 09.2008. Rare inborn errors of metabolism in Latvia. 9<sup>th</sup> Baltic Congress of Laboratory Medicine, Jurmala, Latvia
- 03.2007. Experience with vitamin B6 non-responsive homocystinuria patients in Latvia.  
Meeting of Baltic Metabolic Specialists, Talinn, Estonia
- 03.2005. Lysinuric protein intolerance. 10. AEWIEM Eiropas- Āzijas apmācības kurss par iedzimtām metaboliskām slimībām, Kaira(Ēģipte)

## Tēzes

1. **Krumina Z.**, Kreile M., Daneberga Z., Piekuse L., Vevere P, Krumina A, Lugovska R. Large pedigree of ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency. Case report. – J Inherit Metab Dis (2011) 34 (suppl3): S93
2. **Krumina Z**, Daneberga Z, Kreile M, Lugovska R. Long-chain-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency - the most frequent fatty acid oxidation disorder in Latvia: 7 cases. - European Society of Human Genetics Conference, 2011, Abstract book, pp. 124-125.
3. **Krūmiņa Z**, Daneberga Z, Lugovska R. Garo ķēžu taukskābju hidroksiacylkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamība – biežākais diagnosticētais taukskābju defekts bērniem Latvijā. - Rīgas Stradiņa universitātes zinātniskā konference, 2011., Rīga, Latvija, tēžu grāmata 231 lpp.
4. **Krūmiņa Z**, Miklasevics E, Berzina D, Lugovska R. Patient with Alexander disease – case report. - 11th International conference of the Baltic child neurology association, Riga, Latvia, 2011, Abstract book, p 15.
5. **Krumina Z**. Enzyme replacement therapy in a girl with Hunter syndrome.- Starptautiskā konferencē par lizosomālajām slimībām, 2010, Prāga, Čehija. Abstract book.
6. Kreile M, Dzivite- Krisane I, **Krumina Z**, Daneberga Z, Piekuse L. Long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with unusual presentation of extremely low vitam D level. J Inherit Metab Dis, 2010, 33 (Suppl 1): S161.
7. Osipova O, Pronina N, Piekuse L, **Krumina Z**, Strautmanis J, Krumina A, Baumanis V. Quantitative analysis of mitochondrial DNA in patients with suspected mitochondrial depletion syndrome. 5th Baltic Sea region conference in medical sciences, 2010, Abstracts, pp125-126.
8. **Krumina Z**, Daneberga Z, Czartoryska B, Kornejeva A, Lugovska R. The infantile form of GM1 gangliosidosis: case report. 11th International conference of the Baltic child neurology association, 2009, Abstract book, p
9. Krūmiņa A, Laganovska G, Baumane K, Pliss L, Brakmanis A, Lāce B, **Krūmiņa Z**, Baumanis V. Mitochondriālās DNS analīze cilvēka patoloģijas diagnostikā. RSU 2008.gada zinātniskā konference. Tēzes, Rīga, 102 lpp.

10. **Krumina Z**, Lace B, Lugovska R, Vevere P, Daneberga Z, Grauduma I, Kornejeva A, Pronina N, Micule I, Kornejeva L, Locmele Dz, Zarina A, Jasko J. Rare inborn errors of metabolism in Latvia. *Laboratorine Medicina* (ISSN 1392-6470), 2008, Vol. 10, Special Suppl, p. 14.
11. **Krūmiņa Z**, Vēvere P, Kornejeva L, Lugovska R. Lizinūriskā proteīnu nepanesība. Klīniskais gadījums. RSU 2008.gada zinātniskā konference. Tēzes, 97 lpp.
12. Lugovska R, **Krumina Z**, Lace B, Vevere P, Pronina N, Daneberga Z, Kornejeva A. Newborn screening and diagnosis of inborn errors of metabolism in Latvian children. *Laboratorine Medicina*, 2008, Vol. 10, Special Suppl, p. 15.
13. **Krūmiņa Z**, Czartoryska B, Grauduma I, Lugovska R. Hunter syndrome in a girl: case report. – *Journal of Inherited Metabolic Disease*, Volume 30, Suppl. 1, August 2007, p.98
14. **Krumina Z**, Muceniece Z, Lugovska R. Two patients with LCHAD deficiency in Latvia.- Abstract book 6th International Congress on Fatty Acid Oxidation Clinical, Biochemical and Molecular Aspects, 2005, Abstract book, p.39
15. Muceniece Z, **Krūmiņa Z**, Vēvere P, Pronina N, Lugovska R. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency: Biochemical and mutation analysis in Latvia. *European Journal of Human Genetics* Vol. 13 Suppl. 1, 2005, pp.269-270
16. Pronina N, Lugovska R, Muceniece Z, Olhovaya O, **Krumina Z**, Lace B, Balode. Experience of molecular diagnostics for genetic disorders in Latvia. *European Journal of Human Genetics* Vol. 13 Suppl. 1, 2005, p.286
17. Lugovska R, **Krumina Z**, Vevere P, Lace B, Pronina N, Muceniece Z, Grauduma I, Detection of inborn errors of metabolism in Latvia. Abstract “International workshop on Advances in Pediatrics Metabolomics”, 2005, Tartu, p.27
18. **Krumina Z**, Vevere P, Lugovska R. Two patients with B6 non-responsive homocystinuria – case report. “International workshop on Advances in Pediatrics Metabolomics”, 2005, Tartu, Abstract book, p.57

19. Lugovska R., **Krumina Z.**, Vevere P., Pronina N., Muceniece Z., Purina G., Lace B., Grauduma I. Inborn errors of metabolism in Latvia. – Abstr. Bratislava Medical Journal 105(9), 2004. p. 332
20. Muceniece Z., **Krumina Z.**, Sass J. O., Vevere P., Grauduma I., Lugovska R. Laboratory findings of Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency – case report. Abstr. The 7th Baltic Congress in Laboratory Medicine. Parnu, Estonia, 2004. p.127
21. Lugovska R., **Krumina Z.**, Vevere P., Muceniece Z., Purina G., Lace B., Grauduma I. Screening for Inherited Metabolic Diseases in Latvia. – Dietary Management of Inborn Errors of Metabolic Disease. Inborn Errors Review Series No. 14. London, 2004, p. 36
22. **Krumina Z.**, Grauduma I., Muceniece Z., Lugovska R.. Difficulties in diagnosis of MPS in Latvia. Conference of MPS, Mainz, Germany, 2004. (stenda referāts)
23. Muceniece Z., **Krumina Z.**, Sass J.O., Vevere P., Grauduma I., Lugovska R.. Laboratory findings of Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency- case report. Abstr. The 7<sup>th</sup> Baltic Congress in Laboratory Medicine, Parnu, Estonia, 2004. (stenda referāts)
24. **Krumina Z.**, Sass JO, Muceniece Z., Lugovska R. Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase (LCHAD) Deficiency- case report. - Dietary Management of Inborn Errors of Metabolic Disease. Inborn Errors Review Series No. 14. London, 2004, p.33
25. Maliseva – Lace B., **Krūmiņa Z.**, Tamane I., Krūmiņa A, Baumanis V. Alfa-1-antitripsīna nepietiekamības klīniskā gadījuma apraksts bērnam. – RSU Zinātniskā conference, 2002, Riga, tēzes, p 75
26. Muceniece Z., Lugovska R., Vevere P., **Krumina Z.**, Purina G., Lace B., Grauduma I. Biochemical screening methods for inborn errors of metabolism in Latvia. - Laboratorine Medicina (ISSN 1392-0), 2002, Special supplement , pp. 52-53; 63
27. **Krumina Z.**, Vevere P., Lace B., Lugovska R., Late diagnosis of homocystinuria (case report) Laboratorine Medicina (ISSN 1392-0), 2002, Special supplement , p. 49

28. Krumina A., Krumina L., Lazdins M., Svabe V., **Krumina Z.**, Teibe U., Baumanis V..  
CA repeats in the first intron of the CFTR gene in cystic fibrosis patients and healthy  
Latvians. *European Journal of Human Genetics* Vol. 10 Suppl. 1, May 2002, p.213.
29. Krumina A., Kroshkina V., Svabe V., **Krumina Z.**, Krumina L., Tamane I., The major  
cystic fibrosis mutation in Latvia; frequency, origin and age of the dF508 mutation,  
*Journal of the European Society of Human Genetics*, 2001, Vol.9.,Suppl.,1.,p. 276

## IZMANTOTĀ LITERĀTŪRA

1. Acosta Ph, Steven Yannicelli (2001) Urea cycle disorders. The Ross Metabolic Formula System, Nutrition Support Protocols, 4<sup>th</sup> edition, Columbus, pp 424-438
2. Aerts J, Kallemeijn W, Wegdam W, Ferraz M, Breemen M, Dekker N, Kramer G, Poorthuis B, Groener J, Brinkman J, Rombach S, Hollak C, Linthorst G, Witte M, Gold H, Marel G, Overkleeft S, Boot R (2011) Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: proteins, lipids, and inihobodies. *J Inherit Metab Dis* 34: 605-619
3. Andersen BS, Jensen TG, Bross P, Knudsen I, Winter V, Kolvraa S, Bolund L, Ding JH, Chen YT, Van Hove J, Curtis D, Yokota I, Tanaka K, Kim JP, Gregersen N (1994) Disease-causing Mutations in Exon 11 of the Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Gene. *Am J Hum Genet* 54: 975-988
4. Andria G, Fowler B, Sebastio G (2006) Homocystinuria due to cystathion  $\beta$ -synthase deficiency. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds) *Inborn Metabolic Diseases* 4<sup>th</sup> edition, Springer Medizin Verlag Heidelberg pp 275-278
5. Bachmann C, Braissant O, Villard A, Boulat O, Hugues H (2004) Ammonia toxicity to the brain and creatine. *Molecular Genetics and Metabolism* 81: S52-S57
6. Bachmann C (2003) Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur. J Pediatr.* 162:410-416
7. Begley D (2004) Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities. *Pharmacol Ther* 104: 29-45
8. Beutler E, Gelbart T, West C (1990) The facile detection of the NT 1226 mutation of glucocerebrosidase by "mismatched" PCR. *Clin Chim Acta* 194:161-166
9. Blau N, Duran M, Gibson KM (2008) *Laboratory guide to the methods in biochemical genetics.* Springer-Verlag, pp 287-324
10. Blau N, Duran M, Gibson KM (2008) *Laboratory guide to the methods in biochemical genetics.* Springer-Verlag, pp 325 - 333
11. Blom H, Smulders Y (2011) Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inherit Metab Dis* 34: 75-81



12. Bosch AM (2006) Classical galactosemia revisited. *J Inherit Metab Dis* 29: 516-525
13. Bremer HJ, Duran M, Kamerlingin JP (1981) Disturbances of amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, Baltimore – Munich pp 1-525
14. Brusilow S, Horwich A (1995) Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), *The Molecular and Metabolic Basis of Inherited Disease*, McGraw-Hill, New York, pp 1187-1232
15. Brusilow S, Maestry N (1996) Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology and therapy. *Advances in Pediatrics*, 43: 127-139
16. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A (2005) Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review. *Chest* 127(3): 984-1005.
17. Chakrapani A, Champion B, Grunevald S, Lachmann R, Shortland G, Williams M, Morris A (2010), Experience of urea cycle disorders in the UK. Poster V6: Layout 1
18. Chang PF, Huang SF, Hwu WL, Hou JW, Ni YH, Chang MH (2000) Metabolic disorders mimicking Rey's syndrome. *J Formos Med Assoc* 99(4):295-299
19. Coen SA, Meys M, Tarvin TD (1989) *The Pico-Tag Method. A Manual of Advanced Techniques for Amino Acid Analysis*. Waters, Millipore Corporation.
20. Cox T, Aerts J, Andria G, Beck M et al (2003) Advisory Council to the European Working Group on Gaucher Disease. The role of the imunosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement. *J Inherit Metab Dis* 26: 513-526
21. De Franchis R, Sperandeo MP, Sebastio G, Andria G (1998) The clinical aspects of cystationine beta-synthase deficiency: how wide is the spectrum? Italian Collaborative Study Group on Homocystinuria. *Eur J Pediatr* 157:867-870
22. den Boer ME, Ijlst L, Wijburg FA, Oostheim W, van Werkhoven MA, van Pampus MG, Heymans HS, Wanders RA Heterozygosity for the common LCHAD mutation (1528G>C) is not a major cause of HELLP syndrome and the prevalence of the mutation in the Dutch population is low. *Pediatric Research*, 2000, Vol 48, No 2: 151-154

23. den Boer ME, Wanders RJA, Morris AA, IJlst L, Heymans HS, Wijburg FA (2002) Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow up of 50 patients. *Pediatrics* 109: 99-104
24. Dequeker E, Stuhrmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, Cuppens H, Georges M, Ferec C, Macek M, Pignatti PF, Scheffer H, Schwartz M, Witt M, Schwarz M, Girodon E (2009). Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendations. *European Journal of Human Genetics* 17(1): 1–15.
25. Dulac O, Rolland MO (2006) Nonketotic Hyperglycinemia (Glycine encephalopathy). In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds) *Inborn Metabolic Diseases* 4<sup>th</sup> edition, Springer Medizin Verlag Heidelberg pp 308-313
26. Eisenberg B, Wapner RJ (2002) Clinical procedures in prenatal diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 16(5):611-627
27. Elstein D, Hollak C, Aerts JM, van Weely S, Maas M, Cox TM, Lachmann RH, Hrebicek M, Platt FM, Butters TD, Dwek RA, Zimran A (2004) Sustained therapeutic effects of oral miglustat. *J Inherit Metab Dis* 27:757-766
28. Farrell PM, Lai HJ, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, Hoffman G, Laessig R, Rock MJ, Splaingard ML (2005) Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr* 147: S30 – S36
29. Gregersen N, Bross P, Corydon MJ, et al (2001) Mutation analysis in mitochondrial fatty acid oxidation defects: exemplified by acyl-CoA dehydrogenase deficiencies, with special focus on genotype-phenotype relationship. *Hum Mutat* 18: 169-189
30. Gropman A, Batshaw M (2004) Cognitive outcome in urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism* 81(1): 58-62
31. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM (2006) Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr* 149: 362-366
32. Häberle J, Lachmann R (2010) Diagnosis and treatment of OTC in females. *European Metabolic Group Workshop proceedings 2010., Milupa, Metabolics*, pp 49-59

33. Harper PS (2000) Practical genetic counselling Butterworth Heinemann, Oxford, Great Britain p 282
34. Harris A (1992) Cystic fibrosis gene. *BmM Medical Bulletin* 48:738-753
35. Harris ML Oberholzer VG (1980) Conditions affecting the colorometry of orotic acid and orotidine in urine. *Clin. Chem.* 26(3):473-479
36. Hoffmann G, Nyhan W, Zschocke J, Kahler SG, Mayatepek E (2002) Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Inherited metabolic diseases*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, pp 257-258, 302
37. Hoover-Fong JE, Shah S, Van Hove JLK, Applegarth D, Toone J, Hamosh B, Hamosh A (2004) Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. *Neurology*, 63: 1847-1853.
38. Houten SM, Wanders RJA (2010) A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation. *J Inherit Metab Dis* 33: 469-477.
39. Jong J, Hasselman J, Landeghem A, Vander H, Wevers R (1991) The spot test is not a reliable screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clin Chem.* 37(4): 572-575
40. Jurecka A, Popowska E, Tyłki-Szymanska A, Kubalska J, Ciara E, Krumina Z, Sykut-Cegielska J, Pronicka E (2008) Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency-The spectrum of Polish mutations. *JIMD Short Report # 136 Online*
41. Kahler S (2010) LCHAD (Including Trifunctional Protein) Deficiency. In: Hoffmann G, Zschocke J, Nyhan L (eds) *Inherited Metabolic Diseases. A clinical approach.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg pp 171-172
42. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, Izykowski B, Phillips J, Doroshov R, Walot I, Hoft R, Neufeld EF (2001) Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis. *N Engl J Med* 344:182-188
43. Krumina A, Kroshkina V, Krumina L, Svabe V, Krumina Z, Tamane I, Baumanis V (2001) Cystic fibrosis mutation  $\Delta F508$  in the Latvian population. *RSU/AML Scientific Proceedings*, 161-166.
44. Kure S, Takayanagi M, Narisawa K, Tada K, Leisti J (1992) Identification of a common mutation in Finnish patients with nonketotic hyperglycinemia. *J Clin Invest* 90(1): 160-164

45. Labarthe F, Benoist JF, Brivet M, Vianey-Saban C, Despert F, de Baulny HO (2006) Partial hypoparathyroidism associated with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Eur J Pediatr* 165: 389-391
46. Lace B, Grīnblate S, Korņejeva L, Svabe V, Grauduma I, Vevere P, Lugovska R, Martinsons A (2009) Neonatal Cystic Fibrosis screening in Latvia: a pilot project. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences*, 63 (4/5): p 24
47. Lazovskis I (2001) Klīniskie simptomi un sindromi. Clinical signs, symptoms and syndromes. *Nacionālais medicīnas apgāds, Rīga, Latvija*
48. Lawrence Sweetman. *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A laboratory Manual*. Wiley-Lics, Inc. 1991: 143-176
49. Lee B, Singh R, Rhead W, King LS, Smith W, Summar ML (2005) Considerations in the Difficult-to-Manage Urea Cycle Disorder Patient. *Crit Care Clin* 21:S 19-S25
50. Leonard J (2006) Disorders of the Urea Cycle and Related Enzymes. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds) *Inborn Metabolic Diseases* 4<sup>th</sup> edition, Springer Medizin Verlag Heidelberg pp 264-272
51. Leonard J (2006) Inherited hyperammonaemias. In: Blau N, Leonard J, Hoffmann G, Clarke J (eds) *Physician's Guide to the Treatment and Follow – Up of Metabolic Diseases*. Springer, Heidelberg pp 116-127
52. Leonard J, McKiernan P (2004) The role of liver transplantation in urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism* 81: S52-S57
53. Leonard J, Morris A (2006) Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatrica* 95: 6-14
54. Lindner M, Hoffmann G, Matern D (2010) Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J Inher Metab Dis* 33: 521-526
55. Maestri N, Clissold S, Brusilow S (1999) Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr* 134: 268-272
56. Maestri NE, McGowan KD, Brusilow SW (1992) Plasma glutamine concentration: a guide to the management of urea cycle disorders. *J Pediatr* 121:259-261

57. Moog U, Zchocke I, Grünewald S (2010) Lysosomal Storage Disorders. Disturbed degradation of macromolecules in lysosomes. In: Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL (edit) *Inherited metabolic diseases. A clinical approach*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp 220-225
58. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. (2008) The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3:24
59. Morioka D, Kasahara M, Takada Y (2005) Current Role of Liver Transplantation for the Treatment of Urea Cycle Disorders: A Review of the Worldwide English Literature and 13 Cases at Kyoto University. *Liver transplantation*, 11:1332-1342
60. Muenzer J, Lamsa JC, Garcia A, Dacosta J, Garcia J, Treco DA (2002) Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a preliminary report. *Acta Paediatr Suppl* 91:98-99
61. Munnich A (2006) Defects of the Respiratory Chain. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds) *Inborn Metabolic Diseases* 4<sup>th</sup> edition, Springer Medizin Verlag Heidelberg pp 198-208
62. Nyhan W (2010) When to suspect metabolic disease In: Hoffmann G, Zschocke J, Nyhan L (eds) *Inherited Metabolic Diseases. A clinical approach*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg pp 15-23
63. Nyhan W, Ozand P (1998) Hurler disease. Mucopolysaccharidosis type I<sub>H</sub> (MPSI<sub>H</sub>). *Atlas of Metabolic Diseases*. Chapman & Hall, UK, pp 440-454
64. Orphanet Report Series – Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – May 2010 – Number1; [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)
65. Ounap K, Joost K, Temberg T, Krabbi L, Tonisson N (2010) Classical galactosemia in Estonia: selective neonatal screening, incidence, and genotype/ phenotype data of diagnosed patients. *J Inherit Metab Dis* 33: 175-176
66. Ouvrage collectif réalisé par l'Association Française du Syndrome de Rett (2004) *Le syndrome de Rett, une maladie génétique*. Editions de l'Association Française du Syndrome de Rett, Paris, France

67. Pinto R, Caseiro C, Lemos M et al (2004) Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 12(2): 87-92
68. Polakova H, Minarik G, Ferekova E, Ficek A, Baldovic M, Kadasi L (2007) Detection of His1069Gln mutation in Wilson disease by bidirectional PCR amplification of specific alleles (BI-PASA) test. *Gen Physiol Biophys* 26(2): 91-6
69. Pons Ruiz M, Sanchez-Valverde V, Dalmau Serra J (2007) Nutritional treatment of inborn errors of metabolism. *Nutricia*, Madrid p 117
70. Pons Ruiz M, Sanchez-Valverde V, Dalmau Serra J (2007) Diseases of the urea cycle. Nutritional treatment of inborn errors of metabolism. *Nutricia*, Madrid pp 117-124
71. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ et al (1999) The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 105(1-2): 151-156
72. Poupětová H, Ledvinová J, Berná L, Dvůráková L, Kozich V, Elleder M (2010) The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inher Metab Dis* 33: 387-396
73. Pridmore CL, Clarke JT, Blaser S (1995) Ornithine transcarbamylase deficiency in females: an often overlooked cause of treatable encephalopathy. *J Child Neurol* 10(5):369-374
74. Rocchiccioli F, Wanders RJ, Aubourg P, Vianey-Liaud C, Ijlst L, Fabre M, Cartier N, Bougneres PF (1990) Deficiency of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase: a cause of lethal myopathy and cardiomyopathy in early childhood. *Pediatr Res* 28:657-662
75. Rommens J, Lannuzi M, Kerem B et al. (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 245: 1059-1065
76. Rommens JM, Kerem BS, Greer W, Chang P, Tsui LC, Ray P (1990) Rapid nonradioactive detection of the major CF mutation. *Am J Hum Genet* 46:395-396
77. Santer R, Klepper J (2006) Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT 1 deficiency). In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds) *Inborn Metabolic Diseases* 4<sup>th</sup> edition, Springer Medizin Verlag Heidelberg pp 154-155
78. Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, Touati G, Poggi-Travert F, Bonnet D, Jouvet P, Boutron M, Slama A, Vianey-Saban C, Bonnefont JP, Rabier D, Kamoun P, Brivet M

- (1999) Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inherit Metab Dis* 22:488-502
79. Saudubray JM, Nassogne MC, Lonlay P, Touati G (2002) Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol* 7: 3-15
80. Scaglia F, Zheng Q, O'Brien WE, Henry J, Rosenberger J, Reeds P, Lee B (2002) An integrated approach to the diagnosis and prospective management of partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics* 109(1):150-152
81. Schultz RE, Salo MK (2000) Under recognition of late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Arch Dis Child* 82(5):390-391
82. Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, Kohlmüller D, Leible S, Feneberg R, Kulozik A, Mall M, Hoffmann G (2010) Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. *J Inherit Metab Dis* 33 (Suppl 2):S263-S271
83. Spierkoetter U (2010) Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 33: 527-532
84. Spierkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, Das A, Haase C, Hennermann JB, Karall D, de Klerk H, Koch HG, Plecko B, Roschinger W, Schwab KO, Scheible D, Wijburg FA, Zchocke J, Mayatepek E, Wendel U (2009) Management and outcome in 75 individuals with long chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 32: 488-497
85. Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewitch D, Sidransky E (2009) Lysosomal storage disorders in the newborn. *Pediatrics* 123(4):1191-1207
86. Summar M, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B (2008) Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year multicentre study of acute hyperammonaemia episodes. *Acta Paediatrica*, 97: 1420-1425
87. Summar ML, Barr F, Dawling S, Smith W, Lee B, Singh RH, Rhead WJ, King L, Christmann B (2005) Unmasked Adult-Onset Urea Cycle Disorders in the Critical Care Setting. *Crit Care Clin* 21:S1-S8

88. Sweetman L (1991) Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A laboratory Manual. Wiley-Lics, Inc. pp 143-176
89. The Urea Cycle Disorders Conference Group (2001) Consensus statement from a Conference for the Management of Patients with Urea Cycle Disorders.
90. Tsukimura T, Tajima Y, Kawashima I et al (2008) Uptake of a recombinant human alpha-L-iduronidase (Iaroidase) by cultured fibroblasts and osteoblasts. *Biol Pharm Bull* 31:1691-1965
91. Tuchman M (2001) Proceedings of a Consensus Conference for the Management of patients with Urea Cycle disorders. *J Pediatr* 138 (Suppl 1):S1-S80
92. Tyni T, Palotie A, Viinikka L, Valanne L, Salo MK, von Döbeln U, Jackson S, Wanders R, Venizelos N, Pihko H (1997) Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency with the G1528C mutation: clinical presentation of thirteen patients. *Journal of Pediatrics* 130: 67-76
93. Utchino T, Endo F, Matsuda I (1998) Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis* 21:151-159
94. vom Dahl S, Wendel U, Strohmeyer G (2007) Genetic metabolic disorders: management, costs & sociomedical aspects. Cologne: Deutscher Arzte-Verlag, Koln, pp 13-18.
95. Wanders RJ, Duran M, Ijlst L, de Jager JP, van Gennip AH, Jakobs C, Dorland L, van Sprang FJ (1989) Sudden infant death and long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. *Lancet* 2:52-53
96. Wanders RJ, Vreken P, den Boer ME, Wijburg FA, van Gennip AH, Ijlst L (1999) Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA oxidation  $\beta$ -oxidation. *J Inherit Metab Dis* 22:442-487
97. Wanders RJ, Ruiten JP, Ijst LI, Waterham HR, Houten SM (2010) The enzymology of mitochondrial fatty acid beta-oxidation and its application to follow-up analysis of positive neonatal screening results. *J Inherit Metab Dis* 33:479-494
98. Wilcken B (2010) Fatty acid oxidation disorders: outcome and long term prognosis. *J Inherit Metab Dis* 33: 501-506



99. Wraith J, Clarke J (2006) The mucopolysaccharidoses. In: Blau N, Leonard J, Hoffmann G, Clarke J (eds) *Physician's Guide to the Treatment and Follow – Up of Metabolic Diseases*. Springer, Heidelberg pp 116-127
100. Yap S, Rushe H, Howard PM, Naughten ER (2001) The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis* 24:437-447
101. Zschocke J, Hoffmann G (2004) Disorders of ammonia detoxification – urea cycle defects. Allopurinol test. *Vademecum Metabolicum. Manual of Metabolic Paediatrics*, Milupa, Heidelberg, p 51, pp 61-63, p.96, pp. 111-123

## PATEICĪBAS

*Izsaku dziļu pateicību promocijas darba vadītājiem dr. med. asoc. profesorei Ritai Lugovskai un dr. med. Baibai Lācei un visiem BKUS Medicīniskās ģenētikas klīnikas kolēģiem par atbalstu darbā.*

*Darbs tika veikts ar ESF projekta Nr. No. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009 atbalstu.*

## PIELIKUMI

1. pielikums

### Informācija ārstiem un pacientam par LCHAD nepietiekamību

BKUS Medicīniskās Ģenētikas klīnika  
Bērnu Slimnīca "Gaiļezers"  
Medicīniskās Ģenētikas Konsultācija  
Juglas ielā 20  
Rīga, LV-1079  
tel: 67-536-786, fakss: 67-536-515  
dr. Zita Krūmiņa, tālrunis: 26517502

Pacienta vārds, uzvārds: E.M.

Dzimšanas datums: p.k.

Klīniskā diagnoze: Garo ķēžu taukskābju hidroksiacilkoenzīma A dehidrogenāzes (LCHAD) nepietiekamība.

E.M. ir iedzimta reta vielmaiņas slimība, kuras gadījumā ir traucēts Krebsa cikls un ATF sintēze, tāpēc metabolās krīzes noris ar neketotisku hipoglikēmiju. Vairāk tiek skarti tie orgāni, kuros notiek strāuja vielmaiņa, kā sirds, muskuļi un aknas. Orgānu bojājums tiek saistīts ar toksisku acilkarnitīnu uzkrāšanos organismā. Akūtas slimības manifestācijas laikā laboratoriskajās analīzēs novēro hipoglikēmiju, aknu transamināžu un kreatīnkināzes paaugstināšanos asinīs. Nereti novēro arī mērenu laktāta un amonjaka paaugstināšanos asinīs.

**Jebkuras akūtas slimības gadījumā var novērot vemšanu, miegainību, hipoglikēmiju, metabolo acidēmiju, hipotoniju, mioglobīnūriju, mialģiju. Savlaicīgi neuzsākot terapiju, var attīstīties sirds ritma traucējumi, kardiomiopātija, hepatopātija, nieru bojājums un pēkšņa nāve.**

Slimību gadījumos, ja samazināta ēdiena un šķidruma uzņemšana, nepieciešama hospitalizācija, lai nodrošinātu glikozes un elektrolītu šķīduma ievadi intravenozi.

Kopējais šķidruma daudzums(p/o un i/v) vidēji ir 200ml/kg. Apjoma daudzums var tikt palielināts enterīta un hipertermijas gadījumā.

Lipīdu ievade i/v ir kontrindicēta.

Hipoglikēmijas gadījumā ievadīt 10% glikozi 150ml/kg dienā. Cukura līmenim jābūt virs 80mg/dl(4,5mmol/l); tā līmenis var būt arī viegli vai vidēji paaugstināts (5,8mmol/l-8mmol/l), kā fizioloģiska atbildes reakcija uz intracelulāru hipoglikēmiju.

Ja bērns ēd, atzīmēt izēstā apjoma daudzumu, barot ik 3 stundas, arī naktī.

Temperatūras paaugstinājumu nevar pieļaut augstāku par 37,8° C, ārstēt infekcijas.

Nepieciešams sekot cukura līmenim asinīs, skābju un sārmu līmenim, elektrolītiem, aknu transamināzēm, kreatīnkināzei, kreatinīnam, mioglobīnūrijai. Ja ir encefalopātijas parādības, konsultēties ar neiropatologu.

Lai izslēgtu kardiomiopātiju, jāveic sirds ehokardiogrāfija vai Rtg krūšu kurvī.

Rabdomiolīzes gadījumā i/v terapija var tikt pārtraukta, kad kreatīnkināzes līmenis, kas bijis izteikti paaugstināts, sāk strauji samazināties, normalizējas kreatinīns, nevēro hematūriju, bērns labi ēd un dzer, nav izteiktas sāpes muskuļos.

**Bērna stāvokļa pašliktināšanās gadījumā stacionēt nekavējoties!**

**Jebkura kāut īslaicīga aizkavēšanās uzņemšanas nodaļā vai attiecīgā profila nodaļā, neuzsākot i/v infūzu terapiju, var beigties letāli!**

## Hiperamonēmija – SOS!!!

### Klīnika

Jaundzimušo periodā - apātija, barošanās traucējumi, vemšana, encefalopātija, krampji, progresējoši CNS traucējumi, letarģija, koma, elpošanas traucējumi

Bērnu vecumā - barošanās traucējumi, vemšana, hroniski neiroloģiski simptomi, krampji, koma

Pusaudžu un pieaugušo vecumā- izmaiņas uzvedībā, psihiskas izmaiņas, apātija, koma

**ATCERIES!** Klīnika var būt ļoti variabla un daudzi simptomi var iztrūkt. Aptuveni pusei no pacientiem klīniskās parādības novēro jau neonatālā periodā. Slimības manifestāciju daudzos gadījumos var provocēt cita slimība, stress...

### Hiperamonēmijas iemesli:

Urea cikla traucējumi (visbiežākie iemesli izteiktai hiperamonēmijai)

Organisko skābju acidūrijas

Taukskābju oksidācijas traucējumi

Smaga aknu mazspēja (paaugstinātas aknu transamināzes var būt arī urea cikla traucējumu gadījumā!)

### Diagnostika un neatliekamie izmeklējumi:

**Ir svarīgi pēc iespējas ātrāk noteikt amonjaka līmeni, lai savlaicīgi uzsāktu neatliekamās terapijas pasākumus. Novēlota terapija izraisa neatgriezeniskas CNS izmaiņas vai nāvi. Tāpēc visiem nepieciešamajiem laboratoriskajiem izmeklējumiem vajadzētu tikt izdarītiem tuvāko stundu laikā, arī, ja tas ir nepieciešams, nakts stundās.**

Asinis no vēnas ieteicams ņemt bez žņauga, ievietot traukā ar ledu un nekavējoties (10-15 min.) nogādāt laboratorijā. Ambulatori – E.Gulbja laboratorija, Zemitānu laukumā 1 (8<sup>00</sup> – 14<sup>00</sup>) katru dienu, izņemot svētdienas, stacionārā – VSIA BKUS Torņkalnā, Vienības gatvē 45 un VSIA BKUS Gaiļezērā, Juglas ielā 20.

Vecums		NH <sub>3</sub> koncentrācija
Jaundzimušajiem	iznēsātiem	<110 μmol/l
	neiznēsātiem	līdz 180 μmol/l
	iespējama vielmaiņas saslīmšana?!	>200 μmol/l
Pēc jaundzimušo perioda	iespējama vielmaiņas saslīmšana?!	> 80 μmol/l

Papildus izmeklējumi:

asiņš aina, CRP, aknu transamināzes

amīnoskābes asiņš plazmā (EDTA stobrs) un urīnā

organiskās skābes un orotāta līmenis urīnā

acilkarnitīna un karnitīna līmenis, ko nosaka izžāvētā asins pilienā (no filtrpapīra)

Neatliekamā palīdzība

Tikko ir apstiprināta hiperamonēmija, nekavējoties jāuzsāk ārstēšana. Šādos gadījumos nepieciešams steidzami kontaktēties ar metabolo slimību speciālistu vai ārstu ģenētiķi un pārvest uz stacionāru, kur iespējama specializēta ārstēšana un regulāra amonjaka kontrole. Ja NH<sub>3</sub> koncentrācija ir >500 μM/l, tad papildus konservatīvai terapijai, nekavējoties jāuzsāk arī ekstrakorporāla detoksikācija (hemodialīze vai hemofiltrācija). Jāievieto katetrs centrālā venā un jānodrošina piekļuve artērijām.

### Terapijas pamatprincipi

- 1) pārtraukt olbaltumvielu uzņemšanu (24-48stundas), nodrošinot nepieciešamo kaloriju daudzumu ar ogļhidrātiem (var papildus izmantot arī taukus, ja nav taukskābju oksidācijas defekta), olbaltumvielu atsākšana uzturā jau mazākā devā, kontrolējot NH<sub>3</sub>
- 2) amonjaka izvade no organisma (medikamenti, ekstrakorporāla detoksikācija)
- 3) papildināt urea ciklam nepieciešamās vielas, lietojot arginīnu vai citrulīnu; organisko acidūriju gadījumā lieto karnitīnus, lai uzlabotu mitohondriju funkciju
- 4) lai veicinātu amonjaka izdali ar urīnu, nodrošināt papildus šķidruma pievadi organismam, izvērtēt forsētās diurēzes izraisīšanas iespēju.

### Terapija hiperamonēmijas gadījumā

- 1) Uzturošā infūzterapija (24 stundas)
- 2) Glikozes lietošana 10-20(-30) g/kg, pievienojot insulīnu 0,1-1 IU/kg/stundā, ja glikozes līmenis asinīs >200 mg/dl
- 3) Ammonul (10% Na-benzoāta un Na-fenilacetāta šķīdums, 2,5ml/kg, kur 1ml ir 100mg Na-benzoāta un Na-fenilacetāta, ievada tikai centrālajā vēnā, pirms lietošanas atšķaidot ar 10% glikozes šķīdumu). Īpaša piesardzība pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem.
- 4) Ammonaps (Na-fenilbutirāts) 250-500 mg/kg/dienā (p/o)
- 5) Na-benzoāts 250 – 400 mg/kg (i/v vai p/o)
- 6) Arginīna hidrohlorīds 250mg/kg/dienā (i/v vai p/o)
- 7) Intralipid 0,5-1 g/kg lietošana, ja ir izslēgta garo ķēžu taukskābju oksidācijas traucējumi (lieto līdz 3 g/kg – paralēli kontrolējot triglicerīdu līmeni).

P.S. Pārbaudīt amonjaka līmeni ik 2 stundas, sekot glikozes, Na un K līmenim.

Hiperamonēmijas gadījumā konsultēties:

BKUS Medicīniskās Ģenētikas klīnika

Bērnu Slimnīca "Gaiļezers"

Medicīniskās Ģenētikas Konsultācija

Juglas ielā 20

Rīga, LV-1079

tel: 67-536-786, fakss: 67-536-515

dr. Zita Krūmiņa, tālrunis: 26517502

**Indikācijas nosūtīšanai pie metabolā slimību speciālista vai ārsta ģenētiķa iespējamās  
iedzimtas vielmaiņas slimības izslēgšanai**

<b>Vecums</b>	<b>Simptomi</b>
<b>Jaundzimušā un zīdaiņa vecumā</b>	Vemšana, atgrūšana Neņemšanās svarā vai svara zudums Nomākums, letarģija, koma Elpošanas traucējumi, apnoe Neskaidras etioloģijas krampji Ieilgusi dzelte Hepatomegālija Atkārtoti obstruktīvi bronhīti, pneimonijas Vēdera izejas traucējumi Pozitīva ģimenes anamnēze
<b>Bērna vecumā</b>	Progresējoša psihomotorās attīstības atpalicība Skeleta patoloģija Hepatomegālija vai hepatosplenomegālija Neņemšanās svarā vai svara zudums Dismorfoloģija Atkārtoti bronhīti, pneimonijas Pozitīva ģimenes anamnēze



### **Izmeklējumi akūtas metabolas dekompensācijas gadījumā**

#### **Asinīs:**

- Elektrolīti, glikoze, CRO, kreatinīnkināze, ALAT, ASAT, kreatinīns, urīnviela, urīnskābe, skābju – bāzu līdzsvars;
- Amonjaks, laktāts;
- Uzglabāt plazmas paraugu izmeklējumiem uz aminoskābēm, acilkarnitīniem;
- Asinis uz filtrpapīra (jaundzimušo skrīningam, acilkarnitīniem, iespējamiem DNS izmeklējumiem);
- Hipoglikēmijas gadījumā nepieciešams noteikt: kortizolu, insulīnu, augšanas hormonu, paņemt asinis uz filtrpapīra, DNS analīzi

#### **Urīnā:**

- Veikt rutīnas izmeklējumus (ketoni, glikoze, proteīni, pH).
- Uzglabāt urīna paraugu no akūtās fāzes organisko skābju u.c. iespējamajiem izmeklējumiem sasaldētā veidā.

#### **Ja veikta lumbālpunkcija:**

- Uzglabāt cerebrospinālo šķidrumu, to nekavējoties sasaldējot.