

# Klassikalise galaktoseemia kliiniline ravijuhend: diagnoosimine, ravi ja jälgimine

Katrin Õunap<sup>1,2</sup>

Klassikalise galaktoseemia (KG) ravijuhendi on koostanud galaktoseemia võrgustiku (*The Galactosemia Network*, GalNet) rahvusvaheline tööriühm ja selle pikk versioon on avaldatud ajakirjas *Journal of Inherited Metabolic Diseases* (1). Käesolev artikkel on KG ravijuhendi lühendatud versiooni eestikeelne tõlge. KG ravijuhendi on koostanud võrgustiku GalNet rahvusvaheliste ekspertide tööriühm, kes süstematiseeritult analüüsis KGd käsitlevat erialakirjandust, lähtudes GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) süsteemist. Ravijuhendi tõlkija – Katrin Õunap – on samuti GalNet-i tööriühma liige. Eestikeelne tõlge on koostatud GalNet-i ekspertide tööriühma heakskiidul ja nõusolekul.

Ravijuhend on mõeldud kasutamiseks arstidele, dietoloogidele, toitumisterapeutidele, psühholoogidele, kõneteraapeutidele ning teistele multidistsiplinaarse meeskonna liikmetele, kes tegelevad KG ravi ja jälgimisega.

Kõik avaldatud ravisoovitused on jagatud kahte kategooriasse: tugev (++) või mõõdukas (+) soovitus. Selline hinnang põhineb tõendus-põhise info mahul ning soovitused, mis rajanevad ainult ekspertide hinnangul, on alati mõõduka (+) tähtsusega. Enamikul juhtudel on tegemist 100% konsensussega, v.a juhud, kus see on eraldi välja toodud. Kui esitatud soovitus ei saanud ekspertidelt üldse toetust, on see tähistatud märgiga ↓. KG ravijuhend on koostatud 2015. aasta

oktoobri seisuga ja rahvusvahelise GalNet-i tööriühma eesmärk on seda uuendada hiljemalt 10 aasta pärast.

## DIAGNOOSIMINE

**Soovitus 1 (+):** KG diagnoosi kinnitamine peaks toimuma galaktoos-1-fosfaaturidüültransferaasi (GALT) ensüümi aktiivsuse määramisega erütrotsüütides (vähenenud või puudulik aktiivsus) ja/või GALT geeni analüüsi teel. Geenitestist piisab, kui leitud variant on raporteeritud varem haigusseoselise muutusena geneetiliste variatsioonide andmebaasis (2) ([http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt\\_welcome.php](http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt_welcome.php)) ja mõlemad vanemad kannavad üht mutatsiooni.

**Soovitus 2 (ekspertide arvamus, +):** Arstid peaksid ravima KG-patsiente, kellel on GALT ensüümi aktiivsus alla 10% ja/või leitud patoloogilised mutatsioonid GALT geenis (kaasa arvatud variant p.S135L), galaktoosi piirava dieediga. Ei ole piisavalt tõendust selle kohta, kas patsiente, kelle ensüümi aktiivsus on vahemikus 10–15%, peaks ravima või mitte.

**Soovitus 3 (ekspertide arvamus, +):** GALT geenis Duarte variandi esinemise korral ei peeta dieetravi õigustatuks.

## DIEETRAVI

**Soovitus 4 (++):** Arstid peaksid kohe alustama galaktoosi piiravat ravidieeti (nt sojabaasil tehtud toidusegu, kaseiini hüdrolysaat või muu spetsiaalne galaktoosivaba toidusegu), kui vastsündinul on kliiniline kahtlus KG suhtes, ootamata ära kinnitust diagnoosi kohta.

**Soovitus 5 (ekspertide arvamus, +):** KG-patsientidele soovitatakse eluaegset galaktoosi piiravat

ravidieeti, mille korral välditakse ainult laktoosi ja galaktoosi sisaldavaid piimatooteid. Teisi toiduaineid, mis sisaldavad väheses koguses galaktoosi, on soovitatav mitte piirata. Selle soovitusel aktsepteeritakse väheses koguses galaktoosi, mis sisaldub küpsetes juustudes ja kaseiinis. Praegu ei ole piisavalt teadmisi, mis toetaks spetsiifilist, erinevatele vanuserühmadele mõeldud galaktoosihulga mõõtmist eridieedis.

**Soovitus 6 (+):** KG-puhuses ravidieedis soovitatakse lubada piiramatus koguses kõiki puuvilju, juurvilju, kaunvilju, fermenteerimata soja baasil tehtud toiduained, küpset juustu (galaktoosisisaldus 100 grammis alla 25 mg) ja lisatoiduna naatriumi või kaltsiumi kaseinaati. Kuigi fermenteeritud soja baasil tehtud toiduained on suurema galaktoosisisaldusega, on nad väikeses koguses lubatud.

**Soovitus 7 (+):** Üks kord aastas on soovitatav hinnata kaltsiumi ja D-vitamiini omastamist, mõõtes plasma D-vitamiini sisaldust. Nii kaltsiumi kui ka D-vitamiini sisaldust tuleks hinnata, lähtudes vanuselistest normidest tavarahvastikus.

## BIOKEEMILINE JÄLGIMINE

**Soovitus 8 (++):** Esimesel eluaastal peaksid arstid määrama erütrotsüütide galaktoos-1-fosfaadi (Gal-1-P) sisalduse kolmel korral: diagnoosimisel ning seejärel 3 ja 9 kuud pärast dieetravi algust.

**Soovitus 9 (ekspertide arvamus, +):** Alates 2. eluaastast soovitatakse mõõta erütrotsüütide Gal-1-P taset 1 kord aastas, kuni individuaalne ensüümi tase on saavutatud.

**Soovitus 10 (ekspertide arvamus, +):** Kui kliiniliselt on kahtlus

<sup>1</sup> TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus,

<sup>2</sup> TÜ kliinilise meditsiini instituudi kliinilise geneetika keskus

suurenenud galaktoositarbimise või intoksikatsiooni suhtes, siis soovitatakse mõõta erütrotsüütide Gal-1-P sisaldust.

**Soovitus 11 (ekspertide arvamus, +):** Veres ja uriinis korduvalt mõõdetava galaktitooli sisalduse määramise kliiniline tähtsus ei ole selge.

## PIKAAJALISED KOMPLIKATSIOONID

### Kognitiivne areng

**Soovitus 12 (++):** Arstid peaksid KG-patsiente suunama arengulise (mida hinnatakse DQ (*developmental quotient*) abil) ja intellekti taseme testimisele (mida hinnatakse IQ (*intellectual quotient*) abil), et objektiivselt hinnata KG-patsientide arengut ja kognitiivseid võimeid. Minimaalselt tuleks testid teha järgmiselt:

- 2-3aastaselt tuleb hinnata varajast keele, sh kõne ja motoorse arengut, et võimaldada varajast sekkumist. Testimiseks kasutatakse standarditud teste nagu BSID skaalad (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development scales* ehk Bayley imikute ja väikelaste arengu skaalad) või muud analoogset testi.
- 4-5aastaselt on testimine vajalik koolivalmiduse ja kõne- või tegelusteraapia vajaduse hindamiseks. Selleks kasutatakse standarditud teste nagu WPPSI skaala (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence scale* ehk Wechsleri koolieelikute intelligentsuse skaala) või analoogset testi.
- 8-10aastaselt on vaja hinnata kognitiivset arengut, selle alaliikide tugevusi ja nõrkusi ning tulemusest lähtudes spetsiaalse teraapia vajalikkust. Testimiseks kasutatakse standarditud teste nagu WISC skaala (*Wechsler Intelligence Scale for Children scale* ehk Wechsleri laste intelligentsuse skaala) või analoogset testi.
- 12-14aastaselt on vaja hinnata kognitiivset arengut, selle alaliikide

tugevusi ja nõrkusi ning tulemusest lähtudes spetsiaalse teraapia vajalikkust. Testimiseks kasutatakse standarditud teste nagu WISC skaala või analoogset testi.

- Üle 15aastastel KG-patsientidel on kognitiivse arengu hindamine näidustatud, lähtudes patsiendi vajadustest ja spetsiifilistest küsimustest (tasub kaaluda selle hindamise tegemist koos kõne, sh keele testimisega, vaata soovitus 15, ja psühhosotsiaalse arengu sõeluurimisega, vaata soovitus 21).

**Soovitus 13 (ekspertide arvamus, +):** Juhul kui tavapärase testimine ei ole võimalik või kui on vajalik täiendav hindamine lisaks eelloetletud testimisaegadele, siis on soovitatav kasutada vanemale või küsitletavale mõeldud valideeritud küsimustikke nagu ABAS (*Adaptive Behavior Assessment System* ehk kohanemiskäitumise hindamise süsteem) või sellega analoogset testi.

**Soovitus 14 (ekspertide arvamus, +):** KGga isikutele soovitatakse täidesaatvate (ehk eksekutiivsete) funktsioonide hindamist, kui see on kliinikus võimalik, pöörates tähelepanu infotöötluskiirusele ja visuaal-ruumilistele võimetele. 8-10aastastele lastele soovitatakse esimeseks skriininguks kasutada BRIEF (*the Behavior Rating Inventory of Executive Function* küsimustik ehk täidesaatvate funktsioonide küsimustik). Puberteedieas (12-14aastastel) ning noortel täiskasvanutel (18-20aastastel) soovitatakse järgnevas jälgimiseks vajaduse korral CANTAB saritesti (*the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* ehk Cambridge'i neuropsühholoogiline arvutipõhine saritesti), ANT ülesannete kogumit (*the Amsterdam Neuropsychological Tasks program* ehk Amsterdami neuropsühholoogiliste ülesannete kogum) või nendega analoogset testi.

### Kõne areng

**Soovitus 15 (++):** Kõiki KGga lapsi peaks testima kõne, sh keele arengu

hilinemise suhtes 7-12 kuu, 2 aasta, 3 aasta ja 5 aasta vanuselt (soovitav on seda teha koos kognitiivse arengu hindamisega, soovitus 12). Juhul, kui lapsel on madal või piiripealne kõne areng, siis tuleks korraldada põhjalik kõneuuring.

**Soovitus 16 (ekspertide arvamus, +):** Kõik lapsed, kes ei arene eakohaselt, vajavad keele, sh kõne arengu hindamist, mis peaks sisaldama kuulmise sõeluuringut, kõne-eelse kommunikatsiooni (alla 2aastaselt), ekspressiivse, retseptiivse ja pragmaatilise kõne, kõne struktuuri, motoorse kõne (hingamine, resonants, hää ja artikulatsioon) ning kõne arusaadavuse hindamist. Juhul kui testide alusel jääb kahtlus kõnehäire suhtes, on soovitav läbi viia ka kognitiivse funktsiooni hindamine.

**Soovitus 17 (ekspertide arvamus, +):** KGga lastel, kelle kõne areng ei vasta eale, on soovitatud alustada ravi kõne ja keele riikliku ravijuhendi kohaselt. Ravi tuleks alustada esimesel eluaastal ja lapse kõne arengu toetamiseks peaks ravi sisaldama suhtlemise modelleerimist ja viipekeele treeningut. Teisel eluaastal on soovitatav kõne arengu kasutada mängulist miljööd. Individuaalne kõneteraapia, mis on fokuseeritud väikestele kordustele, peaks algama teisel eluaastal ning jätkuma vajadusel nii eelkooli- kui ka põhikoolieas. Tähelepanu tuleb suunata hingamise, häälduse ja resonantsi puudulikkuse kõrvaldamisele.

### Neuroloogilised komplikatsioonid

**Soovitus 18 (++):** Arstid peaksid KG-patsiente sõeluurima neuroloogilise kahjustuse suhtes 2-3 aasta vanuselt. Hinnata tuleks ataksia, treemori, koordinatsioonihäirete ja düstoonia olemasolu. Kui leitakse spetsiifiline kõrvalekalle, siis tuleks jälgida selle kulgu ning progressiooni. Täiskasvanud patsiendid vajavad üks kord aastas neuroloogilist hindamist ning oluline on dokumenteerida esineva kõrvalekalde progresseerumine, kui see esineb. Pediaatrilisi patsiente tuleks jälgida

sagedamini, iga 6 kuu tagant, selleks et teha kindlaks potentsiaalselt ravi vajavaid neuroloogilisi probleeme.

**Soovitus 19 (+):** Patsienti ja/või tema vanemaid soovitatakse küsitleda krambihoogude või krambilaadsete episoodide suhtes ja teha elektroentsefalograafiline uuring, kui selleks on näidustus.

**Soovitus 20 (ekspertide arvamuse, +):** KG-patsientide jälgimisel ei soovitata teha rutiinselt aju ja seljaaju magnetresonantstomograafilist (MRT) uuringut. Juhul kui KG-patsientidel esinevad kliiniliselt olulised või progresseeruvad neuroloogilised sümptomid, võib aju MRT-uuring olla näidustatud järgmistel põhjustel: 1) et avastada kaasuvat terviseprobleemi või 2) täpsustada patsiendi individuaalset neuroradioloogilist leidu ja/või selle progressiooni.

## Psühhosotsiaalne areng

**Soovitus 21 (ekspertide arvamuse, +):** KG-patsiente soovitatakse sõeluurida psühhosotsiaalsete oskuste defitsiidi, k.a autismispektri häirete, sensoorsete integratsiooniprobleemide, depressiooni ja ärevuse suhtes, kasutades selleks standarditud küsimustikke nagu ingliskeelset BASC-2 (*Behavior Assessment System for Children, Second Edition* ehk laste käitumise hindamise süsteem, teine väljaanne) või sarnast eestikeelset küsimustikku. Hindamine soovitatakse läbi viia 2 aasta vanuselt koos keele, sh kõne arengu hindamisega (vaata soovitus 15) ning kombineerida seda arengu hindamisega vanuses 4–5, 8–10 ja 12–14 aastat (vaata soovitus 12).

**Soovitus 22 (+):** KGga täiskasvanud isikuid soovitatakse sõeluurida vaimse tervise suhtes, kasutades selleks valideeritud küsimustikke, mis sisaldavad ka ärevuse ja depressiooni hindamist, näiteks NIH PROMIS (*National Institutes of Health, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*), BAI (*Beck Anxiety Inventory*), BDI (*Beck Depression Inventory*) või

nendega analoogset küsimustikku. Täiskasvanud KG-patsientidega tuleks ambulatoorsel vastuvõtul arutleda nende igapäevaelu, töö ja õpingutega seotud küsimusi, nende rahulolu sotsiaalsetes ning lähisuhetes. Vajaduse korral tuleks soovitada erialaspetsialisti konsultatsiooni.

**Seisukoht 23 (ekspertide arvamuse, ↓):** Ei soovitata rutiinselt hinnata elukvaliteeti HRQoL (*Health-Related Quality of Life* ehk tervisepõhine elukvaliteet) küsimustiku abil.

## Endokrinoloogiline uurimine ja fertiilsus

**Soovitus 24 (++):** KGga tüdrukuid tuleks sõeluurida hüpergonadotropse hüpogonadismi suhtes 12. eluaastast alates, juhul kui neil ei ole alanud normaalne puberteet, või 14. eluaastast alates, kui neil puudub regulaarne menstruatsioon. Sõeluuringuks tuleks määrata follikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja 17-beeta-östradiooli sisaldus.

**Soovitus 25 (ekspertide arvamuse, +):** Ravi alustamisel soovitatakse hinnata igal KGga tüdrukul FSH-taset, kasvu ja psühhosotsiaalset küpsust, et täpsemalt määrata ravi alguse aeg. Puberteedi stimuleerimiseks soovitatakse alustada väikses annuses östrogeeniga ning seejärel suurendada astmeliselt hormooni annust ning hiljem kombineerida seda tsüklilise progesterooniga, et tagada regulaarne menstruatsioon. Vajaduse korral kaaluda laste endokrinoloogi konsultatsiooni.

**Soovitus 26 (ekspertide arvamuse, +):** Ei soovitata regulaarselt määrata Anti-Mülleri hormooni sisaldust ja teha munasarjade ultraheliuuringut, kuna nende alusel ei saa täpselt hinnata puberteedi arengut ega fertiilsust.

**Soovitus 27 (ekspertide arvamuse, +):** Duarte galaktoseemia korral ei soovitata endokrinoloogilist jälgimist, kuna ei ole teada, et selle diagnoosiga patsientidel esineks munasarjade kahjustust.

**Soovitus 28 (ekspertide arvamuse, +):** Noori ja täiskasvanud

KG-naisi, kes on läbinud puberteedi ja saavutanud regulaarse menstruatsiooni, soovitatakse 1 kord aastas sõeluurida menstruatsioonitsükli häirete, sekundaarse amenorröa ja primaarse ovariaalse puudulikkuse (POI) suhtes. Menstruatsioonihäirete või POI sümptomite korral tuleks määrata FSH-tase. Anti-Mülleri hormooni sisalduse määramine ei aita hinnata, millisel KGga naisel POI võiks tekkida, kuid aitab teha kindlaks naisi, kellel on risk lähiajal algavale POI-le (selle hormooni tase on määramatu). Vaagna ultraheli- ja MRT-uuringut ei soovitata teha, v.a juhul, kui selleks on kliiniline näidustus.

**Soovitus 29 (ekspertide arvamuse, +):** Hüpergonadotropse hüpogonadismi või POI-ga KG-naistele soovitatakse nõustamist viljakuse ning ravi küsimustes. Hormoonasendusravi on näidustatud kohe pärast sekundaarse amenorröa kujunemist, et vähendada osteoporoosi ja teiste POI-ga seotud komplikatsioonide tekkeriski.

**Soovitus 30 (++):** Viljatusravi spetsialisti nõustamist soovitatakse kõigile KG-naistele, kes soovivad rasestuda, kuid kellel ei ole see õnnestunud loomulikult teel või kes soovivad täiendavat konsultatsiooni infertiilsuse ravi või munarakudonorluse asjus.

**Soovitus 31 (ekspertide arvamuse, +):** KGga naistele, kes ei soovi rasestuda, soovitatakse nõustamist rasestumise vältimise teemal. Kuigi kombineeritud rasestumisvastased tabletid reguleerivad hormonaaltsükli, luude metabolismi ja kuumahoogusid, võivad rasestumisvastased tabletid olla ebapiisavad raseduste vältimiseks väga kõrge FSH-tasemega KG-naistel. Parimaks raseduste vältimise viisiks hinnatakse emakasisest vahendit.

**Soovitus 32 (ekspertide arvamuse, +):** Munarakkude säilitamine ei pruugi olla edukas. Praegu ei ole munarakkude säilitamine tava-meditiinis rutiinselt kasutuses. Munarakkude säilitamist soovitatakse ainult sellistes keskustes, kus

see on institutsionaalse eetikakomitee loaga puberteedieelsetel KGga tüdrukutel teadusuuringus lubatud.

**Soovitus 33 (ekspertide arvamus, +):** Rutiinne endokrinoloogiline kontroll ei ole näidustatud KGga meestele.

### Luude tervis

**Soovitus 34 (++):** Arstid peaksid mõõtma luutihedust röntgenmeetodil DEXA (*Dual Energy X-ray absorptiometry*) aparaadiga.

**Soovitus 35 (ekspertide arvamus, +)** (konsensus: 93%): Luutiheduse mõõtmist soovitatakse alustada 8–10 aasta vanuselt. Juhul kui luude tihedus on vähenenud ( $Z$ -skoor  $\leq -2,0$ ), siis tuleks patsienti jälgida ja ravida, lähtudes pediaatrilistele patsientidele koostatud luude arengu ning ravi juhendist. Juhul kui luude tihedus on normis, tuleks DEXA-uuringut korrata pärast puberteedia lõppu. Seejärel tuleks uuringut korrata iga 5 aasta tagant ning ravis lähtuda WHO soovitustest osteoporoosiravi kohta.

**Soovitus 36 (+):** Kõigil KG-patsientidel on näidustatud toitumisterapeudi konsultatsioon, kaltsiumi ja D-vitamiini sisalduse hindamine, hormonaalse staatuse jälgimine, ning kui tarvis, hormoonasendusravi vajaduse hindamine. Samuti on oluline regulaarse füüsilise koormuse ning luustiku võimalike probleemide hindamine (k.a murdude esinemine). K-vitamiini manustamine võib olla efektiivne koos kaltsiumi ja D-vitamiini õiges koguses kasutamisega, kuid praegu ei ole piisavalt tõestust K-vitamiini regulaarse manustamise tõhususe kohta.

**Soovitus 37 (ekspertide arvamus, +):** Praegu ei ole piisavalt tõestust KG-patsientidel luude spetsiifiliste markerite regulaarse hindamise kohta.

### Katarakt

**Soovitus 38 (++):** Kõikidele KG-patsientidele tuleks teha diagnoosimisel oftalmoloogiline uuring katarakti olemasolu hindamiseks.

**Soovitus 39 (+):** Regulaarset oftalmoloogilist läbivaatust soovitatakse kõigile kataraktiga KG-patsientidele kuni katarakti taandumiseni.

**Soovitus 40 (+):** Oftalmoloogiline läbivaatus on näidustatud kõigile KG-patsientidele, kellel on probleeme dieedi järgmisega.

### TÄNUSÕNAD

Töö tegemist on toetanud Eesti Teadusagentuur (grant PUT355 ja PRG471). Autor tänab dr Karit Reinsoni, dr Kai Muru ja Mairi Männamaad artikli lõppversiooni redigeerimise eest.

### VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Huvikonflikt puudub.

### KIRJANDUS

1. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inher Metab Dis* 2017;40:171–6.
2. Calderon FR, Phansalkar AR, Crockett DK, Miller M, Mao R. Mutation database for the galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT) gene. *Hum Mutat* 2007;28:939–43.

### Venoosne trombemboolia hormoonasendusravi komplikatsioonina

Venoosne trombemboolia on hormoonasendusravi harv, kuid raske komplikatsioon. Hormoonasendusravi on kasutusel mitmete menopausikaebuste, näiteks kuumahoogude ja öise higistamise leevendamiseks. 2015. aastal tõstatati kahes suures uuringus hormoonpreparaatide ohutuse küsimus, mistõttu hormoonasendusravi kasutamine vähenes poole võrra. Selle järel avaldas NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) Ühendkuningriigis esimese menopausi-ravijuhendi, milles rõhutati patsientide teavitamise tähtsust hormoonasendusravi eelistest ja potentsiaalsetest riskidest.

Ühendkuningriigis tehti uuring, et hinnata venoosse trombemboolia ja erinevate hormoonpreparaatide seost. Uuringus osales 80 396 naist, kes olid vanuses 40 kuni 70 aastat ning kellel esines ajavahemikul 1998–2017 venoosne trombemboolia. Kontrollrühma kuulus 391 494 naist.

5795 (7,2%-l) naist, kel oli venoosne trombemboolia, ning 21 670 (5,5%-l) naist kontrollrühmast olid saanud hormoonasendusravi. Nendes kahes rühmas vastavalt 4915 (85%) ja 16 938 (78%) kasutas suukaudseid preparaate, millega kaasnes oluliselt suurenenud risk venoosseks trombembooliaks võrreldes hormoonpreparaate mittetarvitavate naistega (suhteline risk 1,58). Risk oli suurem nii östrogeen- kui

ka kombineeritud preparaatide tarvitamisel (suhteline risk vastavalt 1,4 ja 1,73). Transdermaalsete preparaatide tarvitamisel venoosse trombemboolia suurenenud riski ei täheldatud.

Järeldub, et hormoonasendusravi oleks venoosse trombemboolia riski vähendamise aspektist ohutuim transdermaalsete preparaatidega. Küll aga on nahkaudsed preparaadid vähe kasutatud ning valdavalt eelistatakse jätkuvalt suukaudset manustamisi.

### REFEREERITUD:

Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810.

## LÜHIDALT