

# Pärilike ainevahetushaiguste diagnoosimise kokkuvõte ajavahemikul 1990–2017 TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus

Elis Tiivoja<sup>1,2</sup>, Kai Muru<sup>1,2</sup>, Pille Kool<sup>3</sup>, Karit Reinson<sup>1,2</sup>, Kristi Rähn<sup>2</sup>, Katrin Õunap<sup>1,2</sup>

**Taust.** Pärilike ainevahetushaiguste korral on tegemist ühe biokeemilise raja sünteesi või lagunemise häirega, mis põhjustab toksiliste metaboliitide kuhjumist organismis. Iseseisvalt esineb pärilikke ainevahetushaigusi harva, kuid kokku on nende esinemissagedus ligikaudu 40 haigusjuhtu 100 000 sünni kohta ehk 1 : 2500.

**Eesmärgid.** Töö eesmärk oli koostada ülevaade Tartu Ülikooli Kliinikumi kliinilise geneetika keskus

**Metoodika.** Pärilike ainevahetushaigustega patsientide leidmiseks analüüsiti TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskuse arhiivi andmeid ning tehti päring elektroonilise haigusloo infosüsteemis (eHL). Täiendavaid andmeid saadi ka keskuse arstidelt ning molekulaardiagnostika laborist. Iga patsiendi kohta fikseeriti isikukood, sünniaasta, päriliku ainevahetushaiguse diagnoos, haiguse diagnoosimise aasta, biokeemiliste ja molekulaargeneetiliste uuringute tulemused, ravi ja hetke staatus.

**Tulemused.** Tulemustest selgus, et kokku diagnoositi aastatel 1990–2017 pärilikke ainevahetushaigusi 296 patsiendil. Kõige sagedamini diagnoositi aminoatsidopaatiid (33,5%), lüsosomaalseid haigusi (19,3%) ning energia metabolismi defekte (18,9%). Statistiline analüüs näitas aastatel 1990–2017 pärilike ainevahetushaiguste diagnoosimise sagedust 0,31 juhult (1 : 327 654) 1,6 juhuni (1 : 63 869) 100 000 inimese kohta. 296 juhust oli lapseas diagnoositud 217, mis andis sünnisageduseks 36 juhtu 100 000 elussünni kohta ehk 1 : 2778.

**Järeldused.** Uurimistöö näitas, et pärilike ainevahetushaiguste diagnoosimise võimekus on oluliselt suurenenud. Töös leitud pärilike ainevahetushaiguste sünnisagedus (1 : 2778) korreleerub kirjanduses tooduga.

Klassikaliselt on pärilike ainevahetushaiguste (AVH) korral tegemist ühes biokeemilises rajas sünteesi või lagunemise häirega, mis põhjustab toksiliste metaboliitide kuhjumist. Neid metaboliitide hulga muutusi on võimalik määrata spetsiifiliste analüüsidega ning teatud juhtudel on võimalik AVHsid ka ravida (1). Pärilikud AVHd on põhjustatud monogeensetest geenivariantidest ja enamasti on tegemist autosoom-retsessiiv-

Esimese autori ehk artikli konkursile esitaja panus töösse oli järgmine:

- elektroonilisest haiguslugude (eHL) süsteemist päringule vastuseks saadud 2997 kirje analüüsimine ning kliinilise geneetika keskus
- päriliku ainevahetushaigusega patsientide väljasorteerimine ning koondtabeli vormistamine, kuhu märgiti iga patsiendi kohta isikukood, sünniaasta, päriliku ainevahetushaiguse diagnoos, haiguse diagnoosimise aasta, biokeemiliste ja molekulaargeneetiliste uuringute tulemused, ravi ning hetke staatus (elus/surnud);
- andmete analüüs;
- jooniste ja tabelite koostamine ning vormistamine;
- artikli kirjutamine.

Artikli konkursile esitaja juhendajad olid Katrin Õunap ja Kai Muru.

Eesti Arst 2020; 99(9):537–545

Saabunud toimetusse: 04.05.2020  
Avaldamiseks vastu võetud: 11.08.2020  
Avaldatud internetis: 28.10.2020

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus,

<sup>2</sup> Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi kliinilise geneetika keskus,

<sup>3</sup> Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituut

Kirjavahetajaautor: Elis Tiivoja  
elis.tiivoja@gmail.com

**Võtmesõnad:** pärilikud ainevahetushaigused, diagnostika, levimus, geenianalüüs

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

sete haigustega, kuigi on teada ka X-liitelise, autosoom-dominantse ning mitokondriaalse pärilikkusega AVHsid. Suuremal osal päriliku AVHga lastest puuduvad sünnihetkel kliinilised sümptomid, kuid tavaliselt ilmnevad need varajases lapseas (2). Samas on oluline teada, et kaasasündinud AVHsid võib diagnoosida igas eas, s.t ka täiskasvanutel, mitte ainult vastsündinutel ja lastel (3). Üksikute erinevate pärilike AVHde esinemissagedus ei ole suur, kuid kokku on see märkimisväärne: ligikaudu 40 haigusjuhtu 100 000 sünni kohta ehk 1 : 2500 (2).

Eestis sõeluuritakse kõiki vastsündinuid 19 kaasasündinud või päriliku ravitava AVH suhtes. Alates 1993. aastast on vastsündinuid testitud fenüülketonuuria (FKU) suhtes ning 2014. aastal alustati laiendatud sõeluuringuga, millega lisati uuringusse 18 AVHd. Sõeluuritavate haiguste hulka kuulub pärilikke aminoatsiduuriaid, orgaanilisi atsiduuriaid, rasvhapete beetaoksüdatsiooni häireid ja karnitiini transpordi häireid ning omandatud B<sub>12</sub>-vitamiini puudulikkus (4).

Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskuse (edaspidi TÜK KGK) alla kuulub ka ainevahetuslabor, kust tellitakse peamiselt AVHde diagnoosimiseks vajalikud analüüsid (vt tabel 1). Peamiselt tehakse analüüse uriinist ja vereseerumist, kuid võimalik on uurida ka liikvorit ning lihasbioptaadist teha immunohistokeemilisi ja elektronmikroskoopilisi uuringuid. Esmased analüüsid valitakse diagnoosihüpoteesi põhjal, milleks ei pea olema konkreetne haigus, vaid mõte, millisele päriliku AVH alarühmale patsiendi sümptomid ja fenotüüp kõige enam viitavad. Kliiniliste kriteeriumite alusel võib AVH kahtlusega patsiendid jagada nelja alarühma: intoksikatsiooni tüüpi haigused, ladestushaigused, energia defitsiidi tüüpi haigused ja neurotransmissiooni düsregulatsiooniga seotud haigused (2).

Viimase kümne aasta jooksul on kliinilises praktikas kasutusele võetud ka ülegenoomsed analüüsid. Seega võib tekkida küsimus, miks päriliku haiguse kahtluse korral kohe geenipaneeli või eksoomi sekveneerimist ei tehta, vaid alustatakse verest ning uriinist metaboliitide otsimisega. Selgituseks võib tuua eksoomi sekveneerimise, mille kasutamist piiravad mitmed asjaolud. Näiteks saab seda analüüsi tellida ainult konsiiliumi otsusel ning lapseas algavate haiguste korral, selle analüüsi

**Tabel 1.** TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskuse ainevahetushaiguste laboris tehtavad analüüsid

| Uriin                                      |
|--|
| Aminohapped (HPLC)*                        |
| Orgaanilised happed (GC-MS)**              |
| Monosahhariidid                            |
| Oligosahhariidid (kromatograafia)          |
| Mukopolüsahhariidid                        |
| Siaalhape (vaba)                           |
| Siaalhape (seotud)                         |
| Puriinid ja pürimidiinid (tandem-MS)***    |
| Kreatiin ja guanidinoatsetaat (GC-MS)**    |
| Seerum                                     |
| Aminohapped (HPLC)*                        |
| Orgaanilised happed (GC-MS)**              |
| Väga pika ahelaga rasvhapped (GC-MS)**     |
| Atsüülkarnitiinid (tandem-MS)***           |
| Transferrüini isoelektriline fokuseerimine |
| Kreatiin ja guanidinoatsetaat (GC-MS)**    |
| Liikvor                                    |
| Aminohapped (HPLC)*                        |
| Neurotransmitterid                         |

\* HPLC – kõrgefektiivne vedelikkromatograafia (*high-performance liquid chromatography*),  
 \*\* GC-MS – gaasikromatograafia-massispektromeetria (*gas chromatography-mass spectrometry*),  
 \*\*\* tandem-MS – tandem-massispektromeetria (*tandem mass spectrometry*).

hind on kõrge (01.04.2020. a seisuga 1705 eurot (5)) ning uuringu vastuse saab alles 4 kuu pärast (6). Seega kasutatakse esmalt odavamaid ja lihtsamaid analüüse, mis võivad anda täpsemaid viiteid patsiendil esineva haiguse kohta. Sellisel juhul võib olla võimalik uurida patsiendi geenipaneeli uuringul vaid mõne kandidaatgeeni või pärilike AVHsid põhjustavate geenide suhtes ning kogu eksoomi sekveneerimine ei pruugigi olla vajalik. Valitud geenipaneeli uuring on oma hinnalt odavam (01.04.2020. a seisuga 859 eurot (5)) ning cito-tellimuse korral võib saada vastuse juba 2 nädalaga.

Kõik biokeemilistel meetoditel ning ensüümanalüüsidel saadud AVHde diagnoosid kinnitatakse tänapäeval ka molekulaarselt. Kindla muutuse tuvastamine genoomis võimaldab hinnata prognoosi, ravivõimalusi ning sama haigusega lapse

perekonda sündimise kordusriski. Samuti on see oluline teadustöö seisukohalt, sest on võimalik leida ning kirjeldada uusi geenivariante ja seostada kliinilise fenotüübiga uusi gene. Teadustöö on võimaldanud uurimiserühmal kirjeldada uusi mitokondriaalseid haigusi nagu *SLC25A4* (7), *NDUFB11* (8) ja *SPATA5* geeni defekt (9) ning kaasasündinud glükosüülamise defekte (CDG) nagu *SLC35A2*-CDG (10) ja *OGT*-CDG defekt (11).

Artikli eesmärk on koostada ülevaade TÜK KGKs ajavahemikul 1990–2017 diagnoositud pärilikest AVHdest ja/või ravil käivatest AVHga patsientidest, haigusrühmade alajaotusest ning diagnostikameetoditest.

## METOODIKA

Pärilike AVHdega patsientide leidmiseks alustati TÜK KGK arhiivi andmete analüüsi. Lisaks tehti päring elektroonilise haigusloo infosüsteemis ajavahemikul 2008–2017 rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni (RHK) E70–E72, E74–E77, E79–E80, E83 ja E88 koodiga haiguse diagnoosi saanud patsientide kohta. Nende koodide hulka kuulub ka enamik pärilikke AVHsid. Täiendavalt tehti päring G31 koodi kohta, millega kodeeritakse teatud juhtudel närvisüsteemi degeneratiivse kuluga pärilikke AVHsid nagu mitokondriaalne müöpaatia.

Kokku saadi päringule vasteid 2997 ja iga patsient oli nimekirjas ühel korral. Analüüsiti nii põhi- kui ka kaasuvaid diagnoose. Nende seast sõeluti välja inimesed, kellel oli pärilik AVH diagnoositud TÜK KGKs. Koostatud valimi vaatasid üle TÜK KGK arstid. Täiendavalt saadi andmeid molekulaardiagnostika laborist molekulaargeneetiliste analüüsidega kinnitatud AVHga patsientide kohta ning kontrolliti, et nende andmed oleks olemas algses andmebaasis. Iga patsiendi kohta fikseeriti isikukood, sünniaasta, päriliku AVH diagnoos, haiguse diagnoosimise aasta, biokeemiliste ja molekulaargeneetiliste uuringute tulemused, ravi ja hetke staatus (elus/surnud).

Kuna töö peamine eesmärk oli saada ülevaade päriliku AVHga patsientide diagnostikast, ravist ja jälgimisest TÜK KGKs, otsustati esialgu koostatud andmekogust välja jätta järgmised diagnoosid:

- hemokromatoos, kuna enamasti ravige ja diagnoositakse seda haigust TÜK sisekliinikus ning mitmel juhul puudusid molekulaarselt kinnitatud tulemused;

- Gilberti sündroom, kuna tegemist on healoomulise seisundiga, mistõttu see on aladiagnostitud ning sageli ei vaja ravi;
- mineraalainevahetushäired, kuna nende raviga tegelevad endokrinoloogid;
- omandatud B<sub>12</sub>-vitamiini puudulikkus, kuna tegemist ei ole päriliku haigusega.

Pärast TÜK KGKs diagnoosi saanute väljasõelumist, molekulaardiagnostika laborilt ning arstidelt lisainfo saamist ja eelmainitud diagnoosi saanute andmekogust väljajätmist jäi algsest 2997 kirjest alles 296.

## Statistika meetodid

Levimus (*prevalence*) arvutati, kasutades Eesti elanike arvu 1. jaanuari seisuga ajavahemikul 1990–2017, mis oli Eesti Statistikaameti andmetel sel perioodil 3 894 635 inimest (12). Levimuse arvutamiseks kasutati üldistatud lineaarse mudeli analüüsi (GENMOD-protseduur statistika-paketiga SAS 9.4). Eeldati, et diagnoositud juhud on binoomjaotusega, seega kasutati *logit*-funktsiooni. Mudelis kasutati faktorina diagnoosimise aastat. Keskmine (oodatav) levimuskordaja huvipakkuval aastal koos 95% usaldusvahemikuga prognoositi, kasutades protseduuri GENMOD. Erinevust peeti statistiliselt oluliseks, kui olulisuse tõenäosus p oli väiksem kui 0,05. Sünnisagedus (*birth prevalence*) arvutati, jagades Eestis aastate 1982–2017 elussündide arvu aastatel 1990–2017 lapseas diagnoositud haigusjuhtude arvuga. Arvestusest jäeti välja haigusjuhud, kus AVH diagnoositi täiskasvanueas või sünni eel ja rasedus katkestati. Statistikaameti andmetel oli aastatel 1982–2017 Eestis 602 728 elussündi (09.05.2019 seisuga) (12). 95% usaldusvahemiku arvutamisel kasutati binoomjaotust. Andmetöötluseks kasutati programmi SAS 9.4.

Uurimistööl oli olemas TÜ inimuuringute eetika komitee luba 278/T-19 (koosolek: 19.02.2018) ja 288/M-17 (koosolek: 17.12.2018).

## TULEMUSED

Aastatel 1990–2017 diagnoositi TÜK KGKs pärilikke AVHsid kokku 296 patsiendil. Kõige enam esines FKUd – kokku 72 juhul – ja see moodustas 24,3% kõigist diagnoositud pärilikest AVHdest. Teistest enam, kuid siiski tunduvalt vähem kui FKUd esines mukopolüsahharidoosi erinevaid alavorme, mida diagnoositi 20 patsiendil (6,8%). Kolmas sagedasem haigus oli Wilsoni tõbi,

mida diagnoositi 14 juhul (4,7%). Kõik diagnoositud haigused koos juhtude arvuga on välja toodud tabelis 2. Tabeli selguse huvides pole välja toodud nende haiguste osakaalu, mis jäi alla 1%.

Kõige sagedasemad haigusrühmad olid aminoatsidopaatid (33,5%), lüsoomaalsed haigused (19,3%) ja energia metabolismi defektid (18,9%) (vt joonis 1, tabel 2). FKU moodustas aastatel 1990–2017 kõigist diagnoositud aminoatsidopaatiatest 73%. Lüsoomaalsetest haigustest esines enim mukopolüsahharidoosi (20 diagnoositud juhtu) ning energia metabolismi defektidest mitokondriaalset müopaatiat (10 diagnoositud juhtu).

Statistiline analüüs näitas aastatel 1990–2017 pärilike AVHde diagnoosimise sagedust. Pärilike AVHde juhtude arv kasvas 0,31 juhult (95% usaldusvahemik 0,23–0,40) 100 000 inimese kohta ehk 1 : 327 654 (95% usaldusvahemik 1 : 431 965 – 1 : 248 751) 1,60 juhuni (95% usaldusvahemik 1,30–1,89) 100 000 inimese kohta ehk 1 : 63 869 (95% usaldusvahemik: 1 : 77 036 – 1 : 52 952) (vt joonis 2). See trend oli statistiliselt oluline ( $p < 0,0001$ ).

Aastatel 1990–2017 diagnoositi TÜK KGKs 296 päriliku AVH juhtu. Sel ajavahemikul elas Eestis kokku 38 947 635 inimest (1. jaanuari seisuga), seega oli levimus (*prevalence*) 0,76 juhtu (95% usaldusvahemik 0,68–0,85) 100 000 kohta ehk 1 : 131 580.

Aastatel 1990–2017 diagnoositud haigusjuhtudest oli diagnoositud lapseas (alla 18 eluaasta) 217 juhtu, diagnoosi saanute sünniaastad jäid vahemikku 1982–2017. Aastatel 1982–2017 registreeriti Eestis 602 728 elussündi, seega oli sünnisagedus (*birth prevalence*) 36 juhtu 100 000 elussünni kohta (95% usaldusvahemik 31,5–41,1) ehk 1 : 2778 (95% usaldusvahemik 1 : 2433 – 1 : 3175).

## ARUTELU

Töö eesmärk oli luua kokkuvõtte kõigist patsientidest, kellel on 28 aasta jooksul TÜK ühendlabori kliinilise geneetika keskuse loomisest alates diagnoositud pärilik AVH ja/või kes käivad selle tõttu ravil samas keskus. Tulemuste põhjal sooviti hinnata pärilike AVHde levimust Eestis ning diagnoosimise efektiivsust nende aastate jooksul.

Kõige sagedasemaks haiguseks nii aminoatsidopaatiate kui ka kõigi pärilike AVHde hulgas oli FKU (72 haigusjuhtu ehk 24,3% kõigist diagnoositud AVHdest).

Need andmed korreleeruvad FKU levimuse uuringuga Eestis, kus näidati, et haiguse esinemissagedus Eestis on 1 : 6700 (13). FKU sagedase esinemise tõttu oli ka aminoatsidopaatiate haigusrühm kõige suurem: FKU moodustas 73% kõigist aminoatsidopaatiatest. Haigus on väga sage ka mitmetes Eesti lähiriikides nagu Läti (1 : 6780), Leedu (1 : 9718) ja Venemaa (1 : 7714) (14). FKU

**Tabel 2.** TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskuses diagnoositud pärilikud ainevahetushaigused aastatel 1990–2017

| Haigused/haigusrühmad   | Haigusjuhte | Osakaalu %   |
|---|-------------|--------------|
| <b>Aminoatsidopaatid</b>  | <b>99</b>   | <b>33,5%</b> |
| Fenüülketonuuria  | 72          | 24%          |
| Albinism/okulokutaan-albinism   | 12          | 4%           |
| Ornitiini transkarbamülaasi (OTC) puudulikkus   | 5           | 2%           |
| Lüsinuuriline valgu talumatus   | 3           | 1%           |
| Vahtrasiirupitõbi (MSUD)  | 2           |              |
| Hüperornitineemia-güraatroofia (HOGA)   | 2           |              |
| Mitteketootiline hüperglütsineemia  | 1           |              |
| I tüüpi türosineemia tüüp I   | 1           |              |
| Dihüdropteridiini reduktaasi puudulikkus (DHPR)                                       | 1           |              |
| <b>Lüsoomaalsed haigused</b>  | <b>57</b>   | <b>19,3%</b> |
| Mukopolüsahharidoosid (I, II, IIIA, VI ja VII alavorm)                                | 20          | 7%           |
| Fabry tõbi  | 12          | 4%           |
| Neuronaalsed tseroidlipofustsinoosid (CLNi I, II ja III alavorm)                      | 9           | 3%           |
| Gaucheri tõbi   | 3           | 1%           |
| GM1 gangliosidoos   | 3           | 1%           |
| Krabbe leukodüstroofia  | 2           |              |
| Metakromaatiline leukodüstroofia  | 2           |              |
| Tay-Sachsi tõbi   | 2           |              |
| Alfa-mannosidoos  | 1           |              |
| Pompe tõbi  | 1           |              |
| Niemanni-Picki tõbi   | 1           |              |
| Wolmani tõbi  | 1           |              |
| <b>Energia metabolismi defektid</b>   | <b>56</b>   | <b>18,9%</b> |
| Mitokondriaalne müopaatia   | 10          | 3%           |
| Emalt päritud diabeet ja kurtus (MIDD)  | 8           | 3%           |
| Pika ahelaga rasvhapete oksüdatsiooni defekt (LCHAD)                                  | 5           | 2%           |
| Glükogenoosid (I ja IXa alavorm, südame glükogenoos ja täpsustamata)                  | 4           | 1%           |
| Mitokondriaalne entsefalopaatia laktatsidoosi ja insuldisarnaste episoodidega (MELAS) | 4           | 1%           |

| Haigused/haigusrühmad   | Haigusjuhte | Osakaalu %  |
|---|-------------|-------------|
| Püruvaadi dehüdrogenaasi (PDH) puudulikkus                              | 3           | 1%          |
| Kearnsi-Sayre'i sündroom  | 3           | 1%          |
| Leukoentsefalopaatia ( <i>DARS2</i> geeni defekt)                       | 3           | 1%          |
| Lihase karnitiin-palmitüültransferaasi vaegus ( <i>CPT2</i> )           | 3           | 1%          |
| Leberi pärilik optiline neuropaatia ( <i>LHON</i> )                     | 3           | 1%          |
| Lühikese ahelaga rasvhapete oksüdatsiooni defekt ( <i>SCAD</i> )        | 2           |             |
| Leigh' sündroom   | 2           |             |
| <i>SPATA5</i> geeni defekt  | 2           |             |
| <i>NDUFB11</i> geeni defekt   | 1           |             |
| Mitokondriaalne <i>TL1</i> geeni defekt                                 | 1           |             |
| Keskmise ahelaga rasvhapete oksüdatsiooni defekt ( <i>MCAD</i> )        | 1           |             |
| Püruvaat kinaasi ( <i>PC</i> ) puudulikkus                              | 1           |             |
| <b>Orgaanilised atsidiuriad</b>   | <b>6</b>    | <b>2,0%</b> |
| Alkaptonuuria   | 3           | 1%          |
| Glutaarhappekusesus, I tüüp   | 2           |             |
| Mevalonaatatsidiuria  | 1           |             |
| <b>Metallide ainevahetusdefektid</b>                                    | <b>17</b>   | <b>5,7%</b> |
| Wilsoni tõbi  | 14          | 5%          |
| Menkesi tõbi  | 3           | 1%          |
| <b>Peroksüsomaalsed haigused</b>  | <b>6</b>    | <b>2,0%</b> |
| X-liiteline adrenoleukodüstroofia                                       | 6           | 2%          |
| <b>Süsivesikute ainevahetushaigused</b>                                 | <b>14</b>   | <b>4,7%</b> |
| Klassikaline galaktoseemia  | 12          | 4%          |
| Fruktoosi talumatus   | 2           |             |
| <b>Transportijate defektid</b>  | <b>12</b>   | <b>4,1%</b> |
| X-liiteline kreatiiniin transpordi defekt ( <i>SLC6A8</i> geen)         | 7           | 2%          |
| Glükoosi transportija 1 ( <i>GLUT1</i> ) defekt                         | 4           | 1%          |
| Fanconi renotubulaarne sündroom   | 1           |             |
| <b>Kaasasündinud glükosüülamise defektid (CDG-d)</b>                    | <b>9</b>    | <b>3,0%</b> |
| PMM2-CDG defekt   | 6           | 2%          |
| STX5-CDG defekt   | 1           |             |
| SLC35A2-CDG defekt  | 1           |             |
| OGT-CDG defekt  | 1           |             |
| <b>Muud</b>   | <b>20</b>   | <b>6,8%</b> |
| Porfüüria ( <i>HMBS</i> , <i>UROD</i> ja <i>PPOX</i> geeni defekt)      | 13          | 4%          |
| Aromaatiliste L-aminohapete dekarboksülaasi ( <i>AADC</i> ) puudulikkus | 2           |             |
| Alexanderi tõbi   | 2           |             |
| Ksantiinuuria   | 1           |             |
| Leschi-Nyhani sündroom  | 1           |             |
| Smithi-Lemli-Opitzi sündroom  | 1           |             |
| <b>KOKKU:</b>   | <b>296</b>  | <b>100%</b> |

on aminohappe fenüülalaniini ainevahetuse häire, mille korral ei suudeta seda kehas lagundada ning see kuhjub ajukoos, põhjustades vaimse arengu mahajäämuse. Varajase avastamise korral on aga ravidieeti järgides võimalik patsiendi normaalne areng (15). Seetõttu sõeluuritakse FKU suhtes kõiki Eestis sündinud lapsi juba 1993. aastast alates (16) ning on näidatud, et Eestis on haiguse varajase diagnoosimise ja raviga olnud edukad (13, 17).

Sageduselt teise haigusrühma moodustasid lüsosomaalsed haigused, millest suurima osa moodustasid mukopolüsahhariidoosi erinevad vormid (20 juhtu, 7% kõigist diagnoositud AVHdest). Lüsosomaalsete haiguste korral esineb suurte ainemolekulide (näiteks mukopolüsahhariidid, sfingolipiidid, glükoproteiinid) lagunemise häire. Need suured ainemolekulid ladestuvad progresseeruvalt lüsoosoomidesse. Kahjustatud on just need koed ja elundid, kus ladestuvat ainet muidu kõige rohkem lagundatakse (tsirkuleerivad lümfotsüüdid, fibroblastid, maks, põrn, luuüdi ja soole limaskest). Eestis on mukopolüsahhariidooside levimust varem uuritud ning näidatud, et nende levimus Eestis – 1 : 24 687 – on sarnane teiste Euroopa riikidega (18). Tänapäeval on lüsosomaalsete haiguste varajane diagnoosimine muutunud üha olulisemaks, kuna mitmete haiguste korral on olemas toimiv ravi ensüümasendusravina või tüvirakkude siirdamisena (19).

Kolmas kõige sagedasem haigus oli Wilsoni tõbi (14 juhtu, 5% kõigist diagnoositud AVHdest), mis kuulub metallide ainevahetushäirete haigusrühma. Wilsoni tõve puhul on tegemist vase ainevahetuse häirega, mille tõttu hakkab vask kehas kuhjuma, põhjustades närvisüsteemi ning maksa kahjustust (20). Kuigi paljude pärilike AVHdega tegeletakse enamasti just TÜK KGKs, on Wilsoni tõbi üks nendest haigustest, mida diagnoosivad ka teiste erialade arstid. Seega, arvestades erinevates uurin-gutes leitud Wilsoni tõve esinemissagedust (1 : 30 000 – 1 : 100 000) (21), ei kajasta need arvud tegelikku olukorda Eestis, kuna suurem osa Wilsoni tõve diagnoosi saanud patsiente ei ole TÜK KGK meditsiini-geneetikute vaatevälja jõudnud. Seetõttu plaanitakse lähiajal analüüsida ka teistes kliinikutes diagnoositud pärilike AVHdega patsientide haigusjuhte.

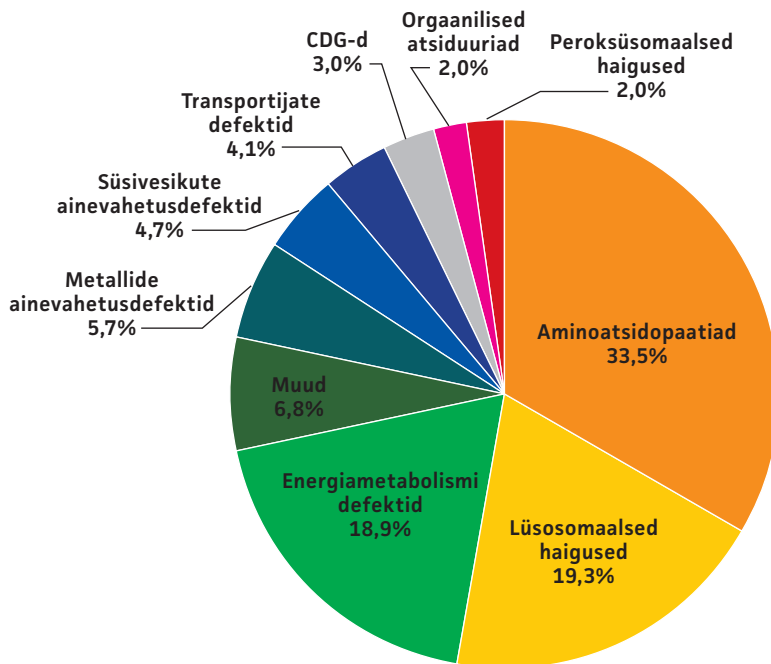
Andmeid analüüsides hinnati ka seda, kuidas on muutunud patsientide ning

erinevate diagnoositavate haiguste hulk aastas. Kui näiteks 1990. aastal diagnoositi pärilik AVH 7 inimesel ning neil kõigil oli sama haigus – FKU –, siis 2015. aastal diagnoositi pärilik AVH 30 inimesel, kelle hulgas esines 17 erinevat haigust. Statistiline analüüs kinnitas olulist pärilike AVHde diagnoosimise sagenemist uuringuperioodi jooksul ( $p < 0,0001$ ).

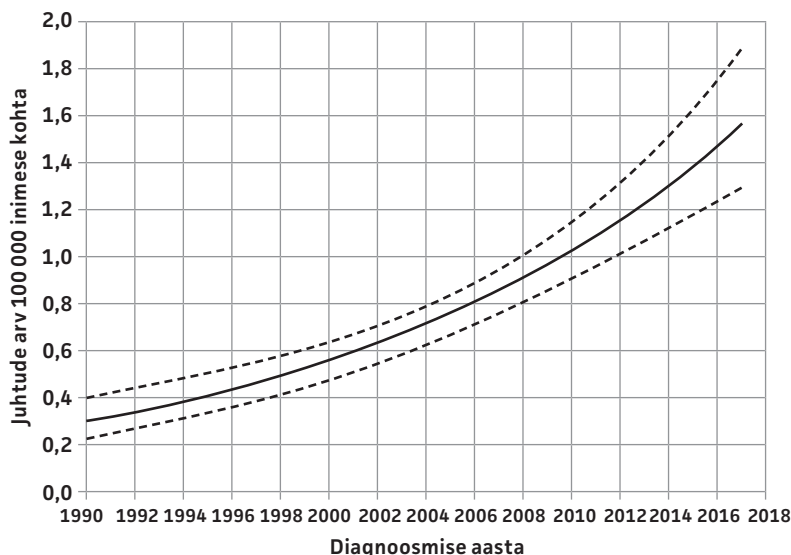
Erinevate haiguste diagnoosimisele on kaasa aidanud uute diagnostikameetodite kasutuselevõtt. Esiteks hakati 1996. aastal esimest korda kasutama galaktoseemia sõeluurimiseks uriini Benedickti testi ning varasemast ei ole teada ühtegi elus patsienti (22) (vt joonis 3, süsivesikute ainevahetuse häired). Kokku on Eestis diagnoositud 12 klassikalise galaktoseemia juhtu. Teiseks võeti 2003. aastal kasutusele mitokondriaalsete haiguste diagnostiline algoritm, mis suurendas kohe nende haiguste diagnoosimise sagedust Eestis (23). Kui enne 2003. aastat oli Eestis diagnoositud vaid üks haigusjuht koostöös Soome kolleegidega, siis pärast algoritmi kasutuselevõttu diagnoositi 2003.–2017. aastal 36 mitokondriaalse haiguse juhtu (vt joonis 3, energia metabolismi häired).

Kolmandaks alustati Eestis 2012. aastal CDGde diagnostikaga, kui TÜK KGKs võeti kasutusele seerumi transferriini isoelektrilise fokuseerimise analüüs ehk TIEF (24). Varem oli diagnoositud vaid üks PMM2-CDG patsient väliskolleegide abil 2007. aastal. CDG korral on häirunud valkudest glükoproteiinide sünteesimine ning see võib põhjustada varieeruvaid kliinilisi probleeme nagu psühhomotoorse arengu häirumine, düsmorfus, ataksia, koagulopaatiaid (25). Kõige sagedasem CDG alavorm Eestis on PMM2-CDG, mille levimus elus laste hulgas on 1 : 79 000 (24).

2014. aastal võeti Eestis kasutusele ülegenoomsed analüüsid nagu eksoomi sekveneerimine ja geenipaneeli uuringud. Selle tulemusena on diagnoositud teisi haruldasi AVHsid nagu transportija defektid (*SLC6A8*, *GLUT1*), uued mitokondriaalsed defektid (*SPATA5*, *NDUFB11*) (24), uued glükosüülimise defektid (*SLC35A2*-CDG ja *OGT*-CDG) (24), Leschi-Nyhani sündroom (vt tabel 2, joonis 3). Samas on transportija defektidest Eestis kõige sagedasem X-liiteline kreatiniini transpordi defekt (*SLC6A8* geen), mille diagnoosimiseks võeti Eestis 2007. aastal kasutusele uriini kreatiini ja guanidinoatsedaadi analüüs (vt tabel 1).



**Joonis 1.** Ajavahemikul 1990–2017 TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskusis diagnoositud pärilike ainevahetushaiguste haigusrühmade jaotus.



**Joonis 2.** TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskusis diagnoositud pärilike ainevahetushaiguste juhtude arv 100 000 inimese kohta aastatel 1990–2017.

Puusepp kaasautoritega on näidanud ka seda, et ligikaudu 2%-l X-liitelise intellektipuudega patsientidest leitakse *SLC6A8* geeni defekt (26).

Erinevaid haruldasi AVHsid on diagnoositud väga palju ning see on olnud suur väljakutse Eesti vähestele meditsiinigenetika spetsialistidele. Isegi kõige sagedasemaid

<sup>1</sup> United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

<sup>2</sup> Department of Clinical Genetics, United Laboratories, Tartu University Hospital, Estonia,

<sup>3</sup> Department of Radiology, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:

Elis Tiivoja  
elis.tiivoja@gmail.com

Keywords:

inborn metabolic diseases, diagnostics, prevalence, genetic testing

pärilikke AVHsid nagu FKU ja mukopolüsahharidoos esineb Eestis harva – sellise diagnoosi saab vaid paar patsienti aastas. Samuti tuleb meditsiinigeneetiku töös ette palju selliseid haigusi, mida on diagnoositud Eestis kokku vaid paaril inimesel või ei ole varem üldse diagnoositud. Uurimistöö ajavahemikul (1990–2017) TÜK KGKs diagnoositud haigustest vähemalt 25 olid sellised, mida on diagnoositud vaid ühel korral. Vaid 15 haigust olid sellised, mida oli diagnoositud 5 või rohkemal patsiendil (vt tabel 2).

## JÄRELDUSED

Uurimistöö näitas, et pärilike AVHde diagnoosimise võimekus on Eestis oluliselt suurenenud. Töös leitud pärilike AVHde sünnisagedus (1 : 2778) korreleerub kirjanduses tooduga (2). Samas on kogu Eesti rahvastikus pärilike AVHde levimus oluliselt väiksem. Peamiseks põhjuseks on diagnostikameetodite puudus varasematel aastatel ja samuti progresseeruva kuluga AVHga patsientide varajane suremus. Täiskasvanueas on AVH kliiniline pilt sageli mittespetsiifiline ja see raskendab haiguse äratundmist, ning nagu andmete analüüs näitas, on täiskasvanud AVHga patsientidele (näiteks Wilsoni tõi ja hemokromatoos) sageli diagnoosi pannud ja neid ravinud ainult sisearstid.

## TÄNUSÕNAD

Autorite uurimistööd on rahastanud Eesti Teadusagentuur (PUT355, PRG471).

## SUMMARY

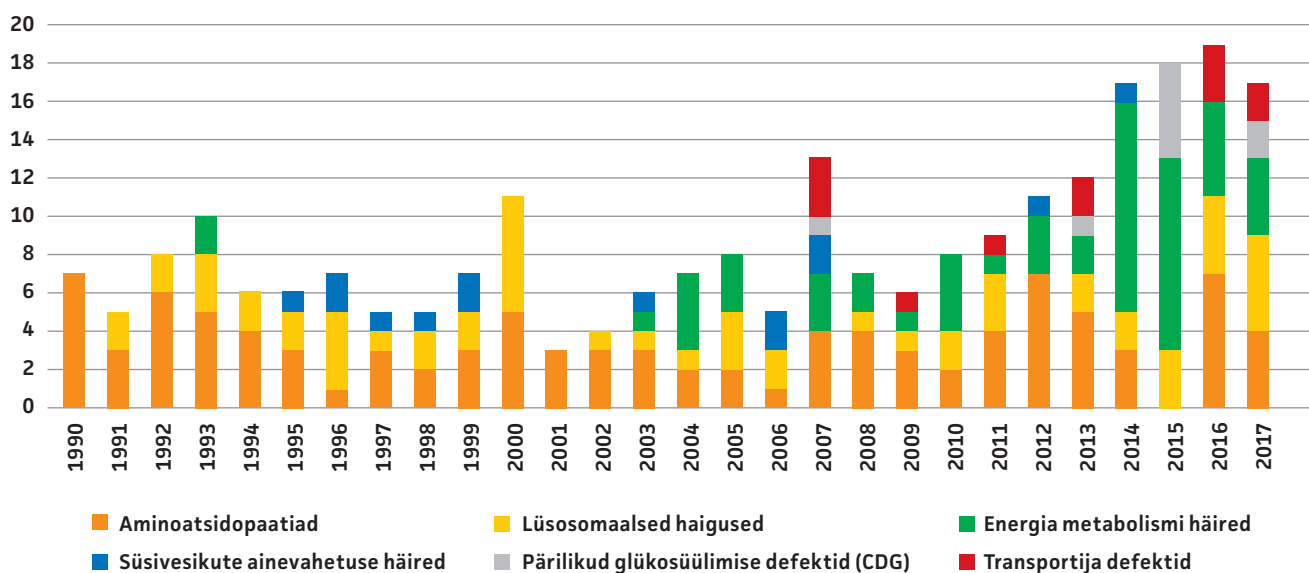
**The summary of diagnostics of inborn metabolic diseases during 1990–2017 at the Department of Clinical Genetics of Tartu University Hospital**

Elis Tiivoja<sup>1,2</sup>, Kai Muru<sup>1,2</sup>, Pille Kool<sup>3</sup>, Karit Reinson<sup>1,2</sup>, Kristi Rähn<sup>2</sup>, Katrin Õunap<sup>1,2</sup>

**Background.** Inborn metabolic diseases are the conditions affecting the biosynthesis or breakdown of substances within specific pathways, recognizable by specific biochemical tests. Individually they are rare, but altogether their prevalence is 1:2500.

**Objectives.** The aim of this research was to give an overview of inborn metabolic diseases diagnosed and of the patients treated at the Department of Clinical Genetics of Tartu University Hospital along with the diagnostic methods used during 1990–2017.

**Study design.** Data from the Archive of the Department of Clinical Genetics and the electronic case history database was analysed. Additional information was obtained from the doctors and from the laboratory of molecular diagnostics. For every patient, personal identification code,



**Joonis 3.** TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus diagnostitud pärilike ainevahetushaiguste valitud haigusrühmade jaotus aastatel 1990–2017.

year of birth, diagnosis, year of diagnosis, results of biochemical and molecular genetic analysis, treatment and present state were obtained.

**Results.** During 1990–2017 296 patients were diagnosed with inborn metabolic disease at the Department of Clinical Genetics. The most frequently diagnosed disease groups were disorders of amino acid metabolism (33.5%), lysosomal storage disorders (19.3%) and energy metabolism defects (18.9%). Statistical analysis revealed an increase in the prevalence of all inborn metabolic diseases during the years 1990–2017 from 0.31 cases per 100, 000 (1:327 654) to 1.60 cases (1:63 869). Out of the 296 patients diagnosed with inborn metabolic disease, 217 received their diagnosis in childhood. The live birth prevalence of inborn metabolic diseases was 36 per 100, 000 live births (1:2778).

**Conclusions.** The research showed a significant increase in the diagnostic capability of inborn metabolic diseases. Live birth prevalence (1:2778) found in this research correlates with the data presented in the literature.

#### KIRJANDUS / REFERENCES

- Morava E, Rahman S, Peters V, Baumgartner MR, Patterson M, Zschocke J. Quo vadis: the re-definition of "inborn metabolic diseases". *J Inherit Metab Dis* 2015;38:1003–6.
- Saudubray JM, Charpentier C. Clinical Phenotypes: Diagnosis/ Algorithms. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1995:327–95.
- Sedel F, Baumann N, Turpin J-C, Lyon-Caen O, Saudubray J-M, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:631–41.
- Reinson K, Joost K, Uudelepp M-L, Žordania R, Künnapas K, Õunap K. Üle-eestiline vastündinute laendatud sõeltestimine tandemmass-spektromeetria meetodil ravitavate kaasasündinud ainevahetushaiguste suhtes. *Eesti Arst* 2014;93:218–22.
- Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu (20.06.2019). RT I, 28.06.2019, 11.
- Pajusalu S, Õunap K. Geneetika kliinilises meditsiinis nüüd ja tulevikus. *Eesti Arst* 2019;98:270–6.
- Thompson K, Majd H, Dallabona C, et al. Recurrent de novo dominant mutations in SLC25A4 cause severe early-onset mitochondrial disease and loss of mitochondrial DNA copy number. *Am J Hum Genet* 2016;99:860–76.
- Reinson K, Kovacs-Nagy R, Õiglane-Shlik E, et al. Diverse phenotype in patients with complex I deficiency due to mutations in NDUFB11. *Eur J Med Genet* 2019;62:103572.
- Puusepp S, Kovacs-Nagy R, Alhaddad B, et al. Compound heterozygous SPATA5 variants in four families and functional studies of SPATA5 deficiency. *Eur J Hum Genet* 2018;26:407–19.
- Vals M-A, Ashikov A, Ilves P, et al. Clinical, neuroradiological, and biochemical features of SLC35A2-CDG patients. *J Inherit Metab Dis* 2019;42:553–64.
- Pravata VM, Omelková M, Stavridis MP, et al. An intellectual disability syndrome with single-nucleotide variants in O-GlcNAc transferase. *Eur J Hum Genet* 2020;28:706–14.
- Eesti Statistikaamet. <https://www.stat.ee/>
- Lilleväli H, Reinson K, Muru K, et al. Hyperphenylalaninaemia in Estonia: genotype-phenotype correlation and comparative overview of the patient cohort before and after nation-wide neonatal screening. *JIMD Rep* 2018;40:39–45.
- Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:430–8.
- van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:162.
- Õunap K, Lilleväli H, Metspalu A, Lipping-Sitska M. Development of the phenylketonuria screening programme in Estonia. *J Med Screen* 1998;5:22–3.
- Lilleväli H, Reinson K, Muru K, et al. The evaluation of phenylalanine levels in Estonian phenylketonuria patients during eight years by electronic laboratory records. *Mol Genet Metab Rep* 2019;19:100467.
- Krabbi K, Joost K, Žordania R, et al. The live-birth prevalence of mucopolysaccharidoses in Estonia. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16:846–9.
- Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med* 2018;6:476.
- European Association for Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56:671–85.
- Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007;369:397–408.
- Õunap K, Joost K, Temberg T, Krabbi K, Tõnisson N. Classical galactosemia in Estonia: selective neonatal screening, incidence, and genotype/phenotype data of diagnosed patients. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:175–6.
- Joost K, Rodenburg RJ, Piirsoo A, et al. A diagnostic algorithm for mitochondrial disorders in Estonian children. *Mol Syndromol* 2012;3:113–9.
- Vals M-A, Pajusalu S, Kals M, Mägi R, Õunap K. The prevalence of PMM2-CDG in Estonia based on population carrier frequencies and diagnosed patients. *J Inherit Metab Dis Rep* 2018;39:13–7.
- Vals M-A, Joost K, Maipuu L, Õunap K. N-glükosüülimise kaasasündinud defektid: kirjanduse ülevaade ja haigusjuhu kirjeldus. *Eesti Arst* 2014;93:41–6.
- Puusepp H, Kall K, Salomons GS, et al. The screening of SLC6A8 deficiency among Estonian families with X-linked mental retardation. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S5–11.