

Arengu hilinemisega lapse uurimine meditsiinigeneetiku vaatevinklist

Laura Mihkla^{1,2}, Katrin Õunap^{1,2}

Arengu hilinemine on oluline kliiniline probleem, mille etioloogia täpsustamine abistab individuaalse raviplaani koostamisel ja perekonna nõustamisel. Meditsiinigeneetika eriala areng ning diagnostikavõimaluste laienemine on võimaldanud näidata geneetiliste haiguste suuremat osakaalu arengu hilinemise põhjusena pediatriliste patsientide seas. Siinses koolitusartiklis on toodud hilinenud arengu üks võimalik käsitus meditsiinigeneetiku vaatevinklist, keskendudes geneetilise etioloogia väljaselgitamisele kuni 3 aasta vanuste pediatriliste patsientide seas. Artiklis on refereeritud patsiendi- ja perekonnaanamneesi kogumisel tähtsamaid punkte meditsiinigeneetika aspektist, antud ülevaade sugupuu koostamise olulisematest sümbolitest ning peatutud põgusalt düsmorfoloogial. Artikli sisu võtab kokku arengu hilinemisega lapse uurimise üks võimalik diagnostiline algoritm, millesse on koondatud praegu Eestis kasutusel olevad analüüsid ja uuringud. Arengu hilinemisega võivad kokku puutuda erinevate valdkondade tervishoiutöötajad ja lastega tegelevad spetsialistid ning siinses koolitusartiklis esitatu võiks neile olla heaks tugipunktiks.

Lapse arengu hilinemine ja sellega seotud vaimse arengu mahajäämus on kliinilised seisundid, mille esinemissagedus pediatriliste patsientide seas on hinnanguliselt 1–3% (1, 2). Mõlema etioloogia on väga heterogeenne ning kattub teatud juhtudel, s.t hilinenud arenguga lastel võib kujuneda välja vaimse arengu mahajäämus. Etioloogiliselt hinnatakse geneetilist haigust arenguhäire põhjusena 25–50%-l patsientidest (3–5). Geneetilise haiguse põhjuseks võib olla vanematelt päritud või *de novo* ehk uustekkeline geenivariant või kromosomaalne ümberkorraldus.

Arenguhäire kiire ja korrektne diagnoos on oluline, sest see võimaldab

- selgitada perekonnale diagnoositud geneetilise haiguse olemust,
- alustada põhjuslikku ravi ja/või toetavat ravi ning teenuste osutamist,
- jagada infot kordusriskide ja sünnieelse diagnostika kohta,
- vältida tulevikus ebavajalikke ja kulukaid analüüse ning võimalikke komplikatsioone.

Vaatamata arstide jõupingutustele jääb arenguhäire põhjus ebaselgeks 30–70%-l juhtudest (5–7). Suur tulemuste variaablus võib tuleneda populatsiooni ning tervishoiusüsteemi erinevustest, samuti erinevatest

võimalustest arengu hilinemisega last uurida ning analüüse tellida (2).

DEFINITSIOON

Arengu hilinemiseks peetakse standardiseeritud testide eakohasest madalamaid tulemusi (< 2 SD ehk kahe standardhälbe võrra) vähemalt kahes hinnatavas funktsioonis: motoorne areng, keele ja kõne areng, kognitiivsed võimed, sotsiaalsed ja eneseteeninduslikud oskused ning silmakahe koostöö ehk peenmotoorika (1, 8). See definitsioon kehtib alla 5aastaste laste kohta, sest enne 5. eluaastat kirjeldatakse arengutähiste hilinemist, mitte vaimsete võimete mahajäämust (5). Eesti praktikale tuginedes kasutatakse arengutähiste hilinemist diagnoosina kuni 3aastaste laste puhul, hilisemas eas on võimalik diagnoosi täpsustada probleemsetest arenguvaldkondadest lähtudes.

TEKKEPÕHJUSED

Arengu hilinemise geneetilisi põhjuseid võib olla mitmeid. Sündroomsete haiguste ehk haigustunnuste kogumi puhul on üldiselt tegemist pärilikkusaine suurema ümberkorraldusega – näiteks Downi sündroomi puhul on tegu ühe kromosoomi lisandumisega karüotüüpi (21. kromosoom). Arengu

Eesti Arst 2021;
100(12):689–697

Saabunud toimetusse:
03.05.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
06.07.2021
Avaldatud internetis:
22.12.2021

¹ TÜ kliinilise meditsiini instituudi kliinilise geneetika keskus,
² TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus

Kirjavahetajaautor:
Katrin Õunap
katrin.ounap@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
arengu mahajäämus,
hilinenud areng,
meditsiinigeneetika,
geneetilised haigused,
geneetilised uuringud

hilinemist võib põhjustada ka üks geen (monogeenne haigus), näiteks spinaalne lihasatroofia ja *SMN* geen ning fragiilse X-i sündroom ning *SMN1* geen. Viimase puhul on hoolimata ühe geeni haaratusest tegemist sündroomiga.

Eesti tulemustele tuginedes leitakse geneetiline haigus kromosomaalse mikrokiibi analüüsil 11%-l juhtudest (9), fragiilse X-i sündroom 3% uuritavatel (10), järgmise põlvkonna geenipaneeli sekveneerimise (NGS) saagikuseks on hinnatud 26% ning eksoomi sekveneerimisel 25–30% (11). Ühtekokku diagnoositakse Eestis, kasutades kõiki erinevaid uurimismeetodeid nagu ainevahetusanalüüsid, tüstogeneetilised ja molekulaardiagnostilised uuringud, ligikaudu pooltel uuritavatel geneetiline haigus. Eesti tulemused on võrreldavad kolleegide tulemustega mujal maailmas (vt tabel 2) (6, 12).

PATSIENDI ARENGU JA PEREKONNA ANAMNEESI UURIMINE

Pediaatrilise patsiendi anamneesi kogumisel on hea toetuda Uibo jt koostatud eestikeelsele propedeutika raamatule (13). Järgnev kokkuvõte on modifitseeritud versioon patsiendi anamneesi kogumisest, lähtudes geneetiliste haiguste peamistest aspektidest (1).

Prenataalne areng

Inimese pärilik materjal pannakse kokku viljastumise hetkel ning selle tõttu on prenataalse anamneesi kogumine oluline. Vanemate vanus rasestumise hetkel on olulisel kohal, sest ema vanuse kasvades suureneb risk aneuploidiate ning isa vanuse kasvades *de novo* ehk uustekkeliste variantide tekkeks (14, 15). Rasestumise viisi täpsustamine on samuti omal kohal, sest kehavälise viljastamisega kasvab vermimishäirega seotud sündroomide esinemise risk (näiteks Beckwithi-Wiedemanni sündroom) (16). Võimaluse korral täpsustatakse ka I ja II trimestril tehtud sõeluuringute ning diagnostiliste uuringute (koorionibiopsia, amniotsentees) tulemused.

Olulisemad punktid on mõlema vanema vanus ning tervis enne viljastumist, loomulik või kehaväliline viljastamine, raseduse katkemise oht, prenataalsete sõel- ja diagnostiliste uuringute tulemused, ema kroonilised haigused ja tervis raseduse ajal (kaaluivve,

preeklampsia, HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*) sündroom, rasedusdiabeet, rauavaegusaneemia, vakt-sineerimisstaatus) ning ema kokkupuude kemikaalidega, ravimitega ja läbipõetud nakkushaigused raseduse jooksul.

Sünd ning vastsündinu periood

Alates 01.01.2014 on Eestis sõeltestitud vastsündinuid kaasasündinud hüpotüreooosi ja 19 ravitava kaasasündinud ainevahetushaiguse suhtes (17, 18). 2021. aastal lisandus klassikalise galaktoseemia sõeluuring. Meditsiinigeneetiku vastuvõtul tuleks täpsustada, kas lapsele on tehtud vastsündinu eas ravitavate ainevahetushaiguste sõeluuring ning võimaluse korral vaadata sõeluuringu tulemused uuesti üle.

Olulisemad punktid anamneesi kogumisel on ajaline või enneaegne sünd, vaginaalne sünnitus või keisrilõikus (planeeritud või erakorraline), sünniantropomeetria (pikkus, kaal, peaümbermõõt) ja Apgari hinne ning lapse toitmine (lapse- ja emapoolsed imetamisraskused).

Perekonnaanamnees

Vaja on koostada vähemalt kolme generatsiooni hõlmav sugupuu, keskendudes järgnevate kliiniliste probleemide ning eripärade esinemisele suguvõsas: raseduste katkemised ja/või peetused, kaasasündinud arenguanomaaliad, imikuea surmad, arengu hilinemine ja/või vaimse arengu mahajäämus, teised geneetilised haigused, perekonna päritolu ning vanemate sugulussuhted.

Sugupuu on diagramm perekonna sugulussuhete ülestähendamiseks. Sugupuu koostamisel kasutatakse üldtuntud sümboleid (19), et sugupuu oleks kõigile arusaadav ja üheselt mõistetav (vt joonis 1).

Psühhosotsiaalne anamnees

Tähelepanu tuleks pöörata järgmistele punktidele: lapse vanemate etniline taust, haridus ning töökoht; alkoholi, narkootiliste ainete ja tubakatoode tarvitamine raseduse ajal; lapse väärkohtlemine, hülgamine anamneesis või lastekaitsetöötajate sekumist vajav kodune olukord.

LAPSE ARENG

Anamneesi kogumisel tuleks tähelepanu pöörata esimese ning ka järgnevate eluaastate arengule, arengu puudumisele või

arengu regressiooni esinemisele ning nende sümptomite tekke ajale. Üle tuleks vaadata pere- ja eriarstide tehtud konsultatsioonide ning uuringute tulemused.

Tabelis 1 on valdkondade kaupa välja toodud ohumärgid lapse arengus esimesel kolmel eluaastal, mis võiksid viidata arengu hilinemisele. Viimases tabeli tulbas on välja toodud ohumärgid lapse arengus igas eas ning igal hetkel, sama kehtib ka puuduliku silmakontakti kohta.

OBJEKTIIVNE LÄBIVAATUS

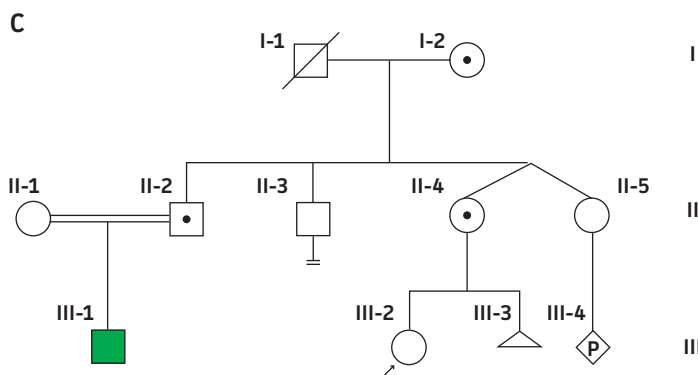
Vastuvõtul on vaja mõõta lapse antropomeetriselised näitajad (pikkus, kaal, peaümbermõõt) ning võrrelda saadud tulemusi Eesti laste kasvu-kaalu kõveratega (21). Meditsiinigeneetiku vastuvõtul on vanemate või eestkostja nõusolekul soovitatav last pildistada täispikkuses, teha portree otseja külgsuunas ning vajaduse korral võtta üles ka muud leiud (näiteks nahamuutused, sõrmede ja varvaste anomaaliad).

Düsmorfsete tunnuste kirjeldamine

Düsmorfse välimuse all mõistetakse tavapärasest erinevat välimust. Isoleeritud mikroanomaaliad on aga morfoloogilised kõrvalekalded, mis ei põhjusta meditsiinilisi probleeme. Juhul kui lapsel esineb rohkem kui 3 mikroanomaaliat erinevates kehaosades (näiteks nägu, kõrv ja käsi), võib see viidata geneetilise haiguse esinemisele (22). Seetõttu on oluline düsmorfsete tunnuste ning mikroanomaaliade täpne kirjeldamine ja lapse välimuse võrdlemine õdede-vendade ning vanematega. Arengus hilinenud lapse fotograferimine abistab fenotüübi kirjeldamisel. Samuti jäädvustatakse nii lapse seisund ning vajaduse korral saab seda varasemate ning hilisemate fotodega võrrelda.

Düsmorfsete tunnuste kirjeldamisel kasutatakse kokkulepitud terminoloogiat. *The Human Phenotype Ontology* (HPO, <https://hpo.jax.org/app/>) kujutab endast standardiseeritud kataloogi, mis koondab nii düsmorfsete tunnuste kui ka kaasasündinud

A	Sümbol	Tähendus
		Uuritav indiviid, indeksjuht
		Uuritava tunnusega või haige indiviid
		Uuritava tunnuse või geeni variandi kandja
		Surnud indiviid
		Naissoost indiviid
		Meessoost indiviid
		Indiviidi sugu teadmata
		Katkenud rasedus
		Indiviid on lastetu (probleemid rasestumisega)
		Käesolev rasedus ning selle suurus. P-täht tähistab rasedust (inglisekeelne vaste P ehk pregnancy)
		Monosügootsed (ühe muna) kaksikud



	Disogüütsed (erimuna) kaksikud
	Vanemate sugulus Suhe

Joonis 1. Sugupuu joonistamine. A., B. Sugupuu koostamisel kasutatavad sümbolid-märgised.

C. Näidissugupuu ja selle kirjeldus. Tegem on õppe eesmärgil koostatud sugupuuga, millel puudub seos tegeliku eluga. I, II ja III tähistavad põlvkondasid. Indeksjuht III-2 on tähistatud noolega. Tegem on naissoost isikuga, kelle ema (II-4) on geneetilise variandi kandja. Uuritava emal on varem üks rasedus katkenud (III-3). Uuritava emal (II-4) on disügootne kaksikõde (II-5). Kaksikõde on hetkel rase (III-4). Uuritaval (III-2) on kaks onu. Üks onudest on lastetu (II-3). Teise onu (II-2) partner (II-1) on onuga suguluses. Onu on uuritava variandi kandja ning onu poeg (III-1) on haige. Uuritava vanaisa (I-1) on surnud ning vanaema (I-2) kannab sama varianti, mis uuritava ema (II-4) ja uuritava onu (II-2).

väärarendite kirjeldamisel kasutusel olevaid mõisteid. Iga termini kohta on toodud ka sünonüümid ning tunnusega seotud geenid ja haigused. Standardiseeritud kataloog aitab ühtlustada patsientide kirjeldamist, lihtsustab diagnoosihüpoteesi püstitamist ning abistab uuringuplaani koostamisel.

Tunnused jaotuvad objektiivseteks ja subjektiivseteks tunnusteks. Objektiivseid tunnuseid on võimalik mõõta ning võrrelda

populatsiooni keskmiste tulemustega (näiteks pea ja jäsemete ümbermõõt). Subjektiivsed tunnused ei ole mõõdetavad, neid on aga võimalik kirjeldada. Patsiendi välimuse kirjeldamisel on hea kasutada üldtuntud termineid ülal mainitud põhjuste tõttu, kuid alati võib tunnuse ka oma sõnadega lahti kirjutada (näiteks silmade hüpertelorism ehk lai silmade vahekaugus, mikrognaatia ehk väike lõug).

Tabel 1. Ohumärgid lapse arengus vanuse kaupa (modifitseeritud Hardimoni jt 2019. aasta artikli põhjal (20))

Lapse vanus	6 kuud	9 kuud	12 kuud	18 kuud	2 aastat	3 aastat	Punane lipp igal ajal	
Kommunikatsioon	Puudulik silmakontakt						<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei saavuta eale vastavaid arengutähi-seid ■ Vanematel esineb suur mure või kahtlus lapse arengu pärast 	
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei kooga 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei žestikluueeri (osuta, lehvita) ■ Laps ei lalise ka-hesilbiliste hääliitsus-tega (gaga, lala) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lapse lali-nas ei esine hääliitsusi, mis vastaks kindlale mõiste-le või tähen-dusele ■ Laps ei reageeri tuttavatele sõnadele 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei ütle ühtegi selget sõna ■ Laps ei mõista lühi-kesi lauseid (näiteks „Kus on pall?“) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lapse kõnes ei ole 50 sõna ■ Laps ei moodusta kahesõna-lisi lauseid (näiteks „Lükkan autot.“) ■ Laps ei mõista kõnet 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lapse kõnest on raske aru saada ■ Laus ei moodusta lihtlauseid 		
	Sotsiaalsed, emotsionaalsed oskused	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei vas-ta teistele inimestele naeratuse ega hääliitsusega 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei jaga näoilme ega silm-kontakti abil enda rõõmu teistega 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei märka uut inimest ruumis ■ Laps ei mängi lihtsamaid mängu (näiteks ei veereta palli) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lapsel puu-dub huvi teistega mängida ja suhelda 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps pigem viskab, ku-kutab, lööb mänguasju, kui mängib sihipäraselt (ehitab klotsidest torni või kallistab kaisukaru) 		<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei huvitu teis-test lastest ega mängi teesklemis-mängu ■ Lapsel on raskusi märgata ja mõista enda ning teiste emotsioone
		Kognitsioon, peenmotoorika	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei küünita ega haara mänguasju ■ Lapse käed on sageli rusikas 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei suuda hoida ega lahti lasta män-guasjadest ■ Laps ei vii mänguasja ühest käest teise 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei näri tahket toitu ■ Suur osa lapse toidust on endiselt vedeliku või püree kujul ■ Laps ei tõs-ta esemeid maast üles 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei hoi-a pliiatsit ja/või ei ole võimeline pliiatsiga joonistama ■ Laps ei püüa ehita-da klotsi-dest torni 		<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei ole huvitatud enese-teenindus-oskustest (näiteks söömine, riietumine)
Motoorika	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kõhuli olles laps ei hoi-a pead ega õlgu ■ Laps ei pöö-ra seljalt kõhule 		<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei istu iseseisvalt ■ Laps ei tee roomamis-liigutusi ■ Hoides lapse keha püsti ei toetu laps jalgadele 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei rooma ega püüa enda ülakeha edasi liigu-tada ■ Laps ei proovi seista ■ Laps ei sei-sa toe najal 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei püüa iseseisvalt kõndida ■ Laps ei sei-sa iseseis-valt 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei ole võimeline toe abil treppidel kõndima ■ Laps ei viska palli ■ Laps ei jookse 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Laps ei kõnni trep-pidest üles ega alla ■ Laps ei oska lüüa ega visata palli ■ Laps ei hüppa kaks jalga koos ■ Laps ei jookse hästi 	
							<ul style="list-style-type: none"> ■ Eelnevalt omandatud oskused on kadunud ■ Laps ei reageeri häälele või muudele stiimulitele ■ Laps ei suhtle teis-te laste või täiskasva-nutega ■ Lapsel esi-neb parema ja vasaku kehapoole erinevus (näiteks asümmee-ria, liigu-tuste, jõud ja toonuse erinevus) ■ Lapsel esineb li-hastoonuse langus või tõus 	

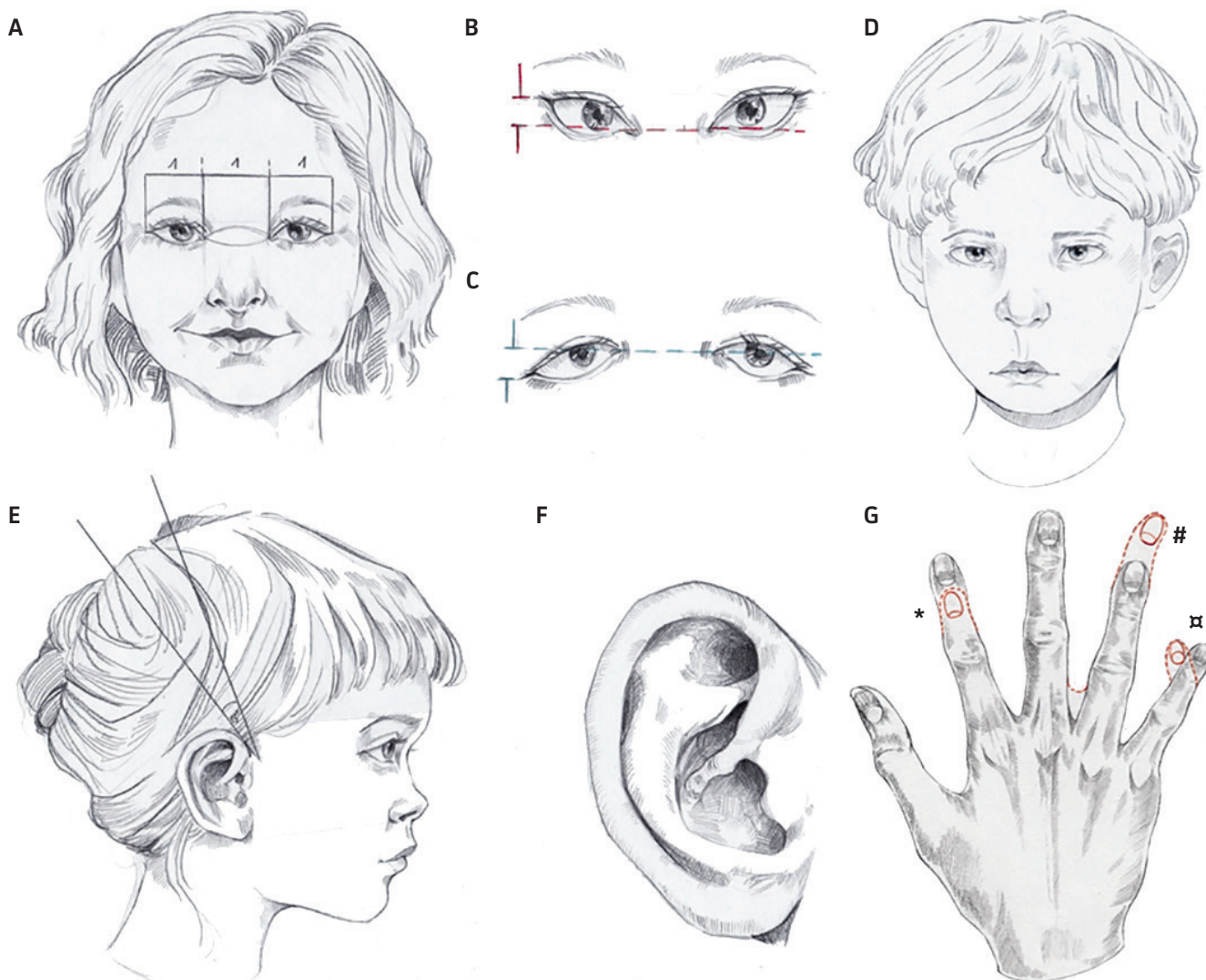
Järgnevalt on esitatud loetelu arengus hilinenud lapse uurimiseks düsmorfoloogia aspektist.

A. Pea ja näo kuju. Palpeerida kolju lõgemed ning hinnata nende avatust, mõõta peaümberrõõrt, hinnata pea kuju ning sümmeetriat.

B. Nägu. Kõikide näo osade puhul hinnata nende suurust, kuju, asetust ning teatud juhtudel ka olemasolu või puudumist (vt joonis 2).

- Terve näo sümmeetria, miimika ja kuju.
- Otsmik, juustepiir ja selle algus.

- Kulmud ja kulmukaar, ripsmed.
- Silmad – silmade vahekaugus, lõige, kolmas lisalaug, silmade värvus, pupillid ja iiris.
- Nina – ninajuur, ninaots ja ninasõõrmed.
- Suu – üla- ja alahuul, *filtrum*, suuõõs, suulagi, hambad, keel.
- Põsed, lõug.
- Kõrvad – kõrvelest, kõrvanibu, kõrva struktuur, kõrvakäik, täksid, fistulid.
- **C. Labakäed ja -jalad.** Kontrollida sõrmede ja varvaste arvu ning kuju, varvaste reastumist, jalataldu ja peopesasid. Hinnata



Joonis 2. Düsmorfsete tunnuste hindamine. A. Kujutatud on normaalsed näo proportsioonid ja tavapärase silmade vahemik. Silma sisenurgas võib esineda kolmas lisalaug ehk epikantus. B. Ülespoole suunatud silmade lõige. C. Allapoole suunatud silmade lõige. D. Nina ja suu vaheline piirkond ehk sünofrüüs on pikk. E. Kõrva õige asetus ehk kõrva kinnitus on silma välisnurgaga ühel joonel. Normalselt asub kõrv vertikaalselt otse või on maksimaalselt 15 kraadi kaldu. F. Normaalne kõrvelest ja nibu ehitus. G. Normaalne labakäsi. Punasega ja tärniga (*) on kujutatud brahhüdaktüüliat ehk lühikest sõrme, #-märgiga arahnodaküüliat ehk liiga pikka sõrme ja α-märgiga klinodaktüüliat ehk sõrme kõverdumist.

Joonise autor: Loona Mets.

jäsemete sümmeetriat ja proportsioone (vt joonis 2).

D. Keha üldised proportsioonid. Hinnata jäsemete sümmeetriat, keha proportsioone ning rühti.

E. Nahk. Hinnata naha pigmentatsiooni ja võimalikke pigmentatsioonihäireid, nahal paiknevaid moodustisi ja karvadega kaetud piirkondi ning naha elastsust.

F. Suguelundid. Hinnata väliste suguelundite anatoomiat ning arengut east lähtudes.

INSTRUMENTAALSED JA LABORATOORSED UURINGUD

Arengu hilinemisega laps vajab nii pere- kui ka eriarstide konsultatsiooni ning jälgimist. Enne geneetiku vastuvõtule suunamist on näidustuse või kahtluse esinemise korral soovitatav tellida järgmised uuringud:

- biokeemilised analüüsid (vt tabel 2)
- nägemis- ja kuulmisfunktsiooni kontroll, s.t juhul kui on nägemishäire kahtlus või kui laps ei räägi;

Tabel 2. Uuringud gruppide kaupa koos näidustusega

Biokeemilised analüüsid. Suhteliselt odavad ning kättesaadavad uuringud. Annavad hea viite geneetilise haiguse võimalikule esinemisele.	
Analüüs	Vajaduse selgitus
B ₁₂ -vitamiin, foolhape ja homotsüsteiin	Paralleelselt B ₁₂ -vitamiiniga on soovitatav määrata lisaks foolhape ja homotsüsteiin. B ₁₂ -vitamiini puudulikkuse korral määrata lisaks lapsel metüülmalonaadi sisaldus uriinis ning B ₁₂ -vitamiini sisaldus ka lapse emal.
Kolesterool	Kolesterooli biosünteesi häire diagnostika. Üks esmane analüüs düsmorfse välimusega patsientide uurimisel.
Triglütseriidid	Lipiidide ainevahetushäire esinemise kahtlus.
Kusihape	Puriinide ainevahetushäire esinemise kahtlus. Üks esmane analüüs arengu hilinemise ja/või agressiivse käitumisega (sh autoagressioon) patsientide uurimisel.
TSH ehk türeotropiin ja fT4 ehk vaba türoksiin	Kilpnäärme funktsiooni hindamine.
Kretiini kinaas	Lihashaiguse (sh lihasdüstroofia), lihaskahjustuse või energia defitsiidi tüüpi häire esinemise kahtlus.
ASAT ehk aspartaadi aminotransferaas ja ALAT ehkalaniini aminotransferaas	Maksakahjustuse või energia defitsiidi tüüpi häire esinemise kahtlus.
Ainevahetusanalüüsid. Oma olemuselt suhteliselt lihtsad kvantitatiivsed analüüsid. Annavad viite ainevahetushaiguse esinemisele ja võimaldavad koostada edasise uuringute plaani.	
Aminohapped seerumis ja uriinis	Pärilike aminoatsidiuriate ja urea tsükli häirete diagnostika. Esmase diagnostika korral aminoatsidiuriate suhtes on soovitatav alati teha nii seerumi kui ka uriini aminohapete analüüs.
Orgaanilised happed seerumis ja uriinis	Orgaaniliste atsidiuriate, rasvhapete beetaoksüdatsioonidefektide, süsivesikute, laktaadi ja püruvaadi ainevahetushäirete ning mõnede urea tsükli defektide, puriinide, pürimidiinide ja neurotransmitterite ainevahetushäirete diagnostika. Esmase diagnostika korral on soovitatav teha ainult uriini orgaaniliste hapete analüüs. Mitokondriaalsete haiguste kahtluse korral on vajalik nii seerumi kui ka uriini analüüs.
Oligosahhariidid uriinis	Kuna kliiniliselt ei ole võimalik eristada ladestushaigusi (mukopolüsahharidoose, oligosahharidoose ja siaalhappe metabolismi häireid), tehakse siaalhappe analüüs alati koos mukopolüsahhariidide ja võimaluse korral koos oligosahhariidide analüüsiga.
Puriinid ja pürimidiinid uriinis	Puriinide/pürimidiinide ainevahetushaiguste diagnostika. Üks esmane analüüs arenguhäirega laste uurimisel.
Monosahhariidide paneel uriinis	Monosahhariidide ainevahetusdefektide diagnostika (näiteks galaktoseemia ja fruktoseemia). Valikanalüüs käitumishäiretega patsientide uurimisel.
Kreatiin ja guanidinoatsetaat uriinis	Aju kreatiini defitsiitsuse sündroomide diagnostika. Üks esmane analüüs arenguhäirega poiste uurimisel.
Mukopolüsahhariidid uriinis	Mukopolüsahharidooside biokeemiline diagnostika. Kuna kliiniliselt ei ole võimalik eristada ladestushaigusi (mukopolüsahharidoose, oligosahharidoose ja siaalhappe metabolismi häireid), siis tehakse siaalhappe analüüs alati koos mukopolüsahhariidide ja võimalusel koos oligosahhariidide analüüsiga.
Uriini siaalhappe paneeluuring	Siaalhappe metabolismi häirete biokeemiline diagnostika. Kuna kliiniliselt ei ole võimalik eristada ladestushaigusi (mukopolüsahharidoose, oligosahharidoose ja siaalhappe metabolismi häireid), siis tehakse siaalhappe analüüs alati koos mukopolüsahhariidide ja võimaluse korral koos oligosahhariidide analüüsiga.

Väga pika ahelaga rasvhapped seerumis	Peroksüsomaalsete haiguste esmane diagnostika. Üks esmane analüüs düsmorfse välimusega patsientide uurimisel.
Karnitiinid seerumis	Rasvhapete beetaoksüdatsiooni-defektide ja primaarse karnitiini puudulikkuse diagnostika.
Sialotransferriinide isoelektriline fokuseerimine (TIEF)	Pärilike N-glükosüülimisdefektide skriining. Üks esmane analüüs düsmorfse välimusega patsientide uurimisel.
Molekulaar- ja tsütogeneetilised uuringud. Spetsiifilised, kuid suhteliselt kallid uuringud. Võimaluse korral kaaluda esmalt esimese ringi (näiteks biokeemilised analüüsid) uuringute tellimist.	
Karüotüübi määramine	Pärikkusaine suuremate ümberkorralduste kahtlus, näiteks Downi või Klinefelteri sündroom. Ei ole arengus hilinenud lapse uurimisel esmane uuring.
Kromosomaalne mikrokiip ehk tsütokiip	Tuvastab submikroskoopilisi kromosoomi- aberratsioone üle kogu genoomi. Võimalik üles leida vähemalt 60 000 aluspaari (60 kb) pikkused DNA koopiarvu muutused (mikrodeletsioonid ja -duplikatsioonid). Näiteks CATCH (kaasasündinud südamerike, düsmorfne nägu, tuumuse hüpoplaasia, suulae lõhe, hüpoparatiireos) sündroomi ehk 22q11.2 mikrodeletsiooni diagnoosimine.
NGSi (järgmise põlvkonna sekveneerimine) geenipaneel	TÜ Kliinikumi kliinilise geneetika keskus on praegu kasutusel Illumina TrueSight One'i 6700 geeni hõlmav paneel. Geenipaneel on jaotatud rohkem kui 20 alampaneeliks, sealhulgas on võimalik tellida vaimse arengu mahajäämuse, ainevahetushaiguste, epilepsia ja teisi alampaneele.
<i>FMR1</i> geeni trinukleotiidsete korduste arvu analüüs	Fragiilse X-i sündroomi diagnoosimine. Sagedasim vaimse arengu mahajäämuse geneetiline põhjus meestel.
Eksoomi sekveneerimine	Juhul kui geneetilise haiguse esinemise kahtlus püsib, kuid esimese ringi analüüside alusel ei ole kliinilise probleemi põhjust selgunud, on võimalik tellida kõigi eksoneite ehk DNA kodeerivate alade sekveneerimine. Analüüsitakse üldiselt korraka nii lapse kui ka vanemate DNAd (trioanalüüs). Analüüsi kasutatakse vastasündinu- ja lapsea ebaselge etioloogiaga haiguste diagnoosimiseks ning analüüsi vajalikkuse otsustab ekspertkomisjon, kuhu kuuluvad raviarst ja meditsiinigeneetik.

- elektroentsefalogramm epileptilise sündroomi, kõne regressiooni või neurodegeneratiivse haiguse kahtluse korral;
- kesknärvisüsteemi radioloogiline uuring neuroloogiliste sümptomite esinemisel;
- elektroneuromüograafia lihas- ja närvisüsteemi haiguse kahtluse korral.

DIAGNOSTILINE ALGORITM GENEETILISE ETIOLOOGIA VÄLJASELGITAMISEKS

Iga patsient on erinev ning ei ole võimalik soovitada uuringuid, mis sobiksid kõigile. Joonisel 3 on kujutatud hilinenud arenguga lapse uurimise algoritm rõhuga geneetilise etioloogia väljaselgitamiseks. Juhul kui kliiniline pilt ja perekonna anamnees annab viite mõnele kindlale geneetilisele haigusele (näiteks spinaalne lihaskatroofia, Downi sündroom) või haiguste grupile, tuleks tellida diagnoosihüpooteesi täpsustav analüüs. Patsienditi võib ka analüüside tellimise järjekord erineda, näiteks võib mõnel juhul tekkida vajadus alustada kohe laiemast molekulaardiagnostilisest analüüsist. Lisaks ei ole algoritmis välja toodud analüüside nimekiri lõplik, vaid algoritmi saab muuta patsiendist lähtudes ning vaja-

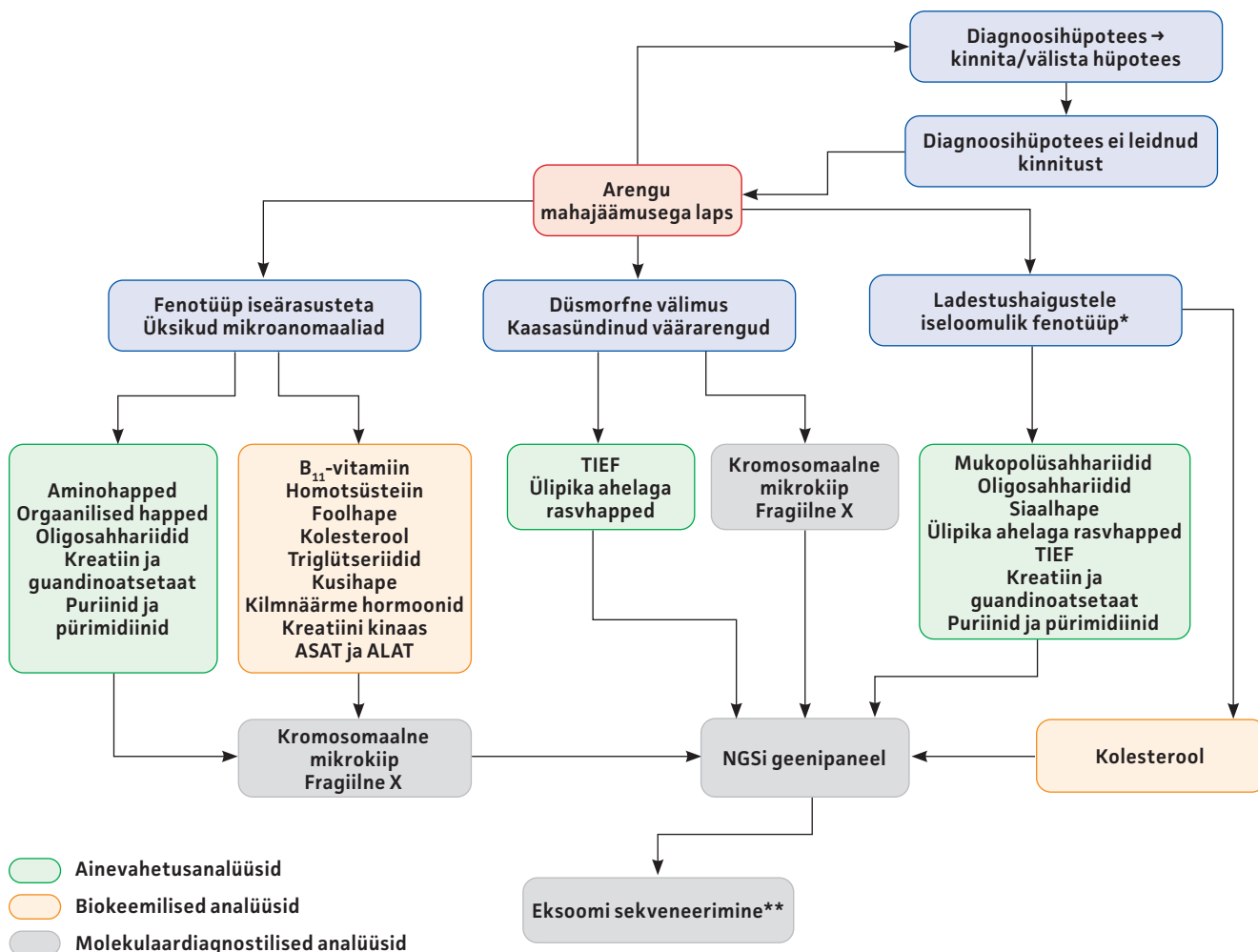
like analüüside tellimise vajalikkuse üle otsustab raviarst.

Diagnostikavõimalused on laienenud, kuid geneetilised analüüsid võivad olla suhteliselt kulukad ning nii lapsele kui ka perekonnale koormavad. Seega on uurimisel selektiivne, lapse kliinilistel probleemidel põhinev lähene-mine kõige mõistlikum. Siinkohal on oluline märkida, et kui ka täpne etioloogia ei ole analüüside alusel selgunud, siis klinitisist võib uuringud peatada kas ajutiselt või lõplikult, juhul kui etioloogilise põhjuse kindlakstege-mine ei muuda patsiendi käsitlust.

Tabelis 2 on toodud ülevaade algoritmis välja toodud analüüside näidustustest, tugi-nedes Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabori käsiraamatule (<https://www.kliinikum.ee/yhendlabor/analueueside-taehestikuline-register>).

KOKKUVÕTE

Arengu hilinemine on kompleksne probleem, mis vajab tähelepanu, sageli täpsustavaid uuringuid ning ka mitmete spetsialistide kaasamist. Artiklis on esitatud ülevaade arengu hilinemisega lapse uurimisest, mille keskmes on geneetilise haiguse väljaselgitamine. Artikli sisu ei pretendeeri absoluutsele tõele, kuid võib olla heaks toeks nii alustavale kui ka juba veidi rohkem kogenenud



* Ladestushaigustele iseloomulik fenotüüp: jämedad näojooned, organomegalia, luude düsostoos, liigeste jäikus.

** Eksoomi sekveneerimisele eelnevalt soovitatav tellida esimese ringi molekulaardiagnostilised uuringud (kromosomaalne mikrokiip jt). TIEF – transferriini isoelektriline fokuseerimine; ASAT – aspartaadi aminotransferaas; ALAT – alamiini aminotransferaas; NGS – järgmise põlvkonna geenipaneeli sekveneerimine

Joonis 3. Arenge hilinemisega lapse uurimine – diagnostiline algoritm geneetilise etioloogia väljaselgitamiseks.

¹ Department of Clinical Genetics, United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia, ² Department of Clinical Genetics, University of Tartu, Estonia

Correspondence to: Katrin Ōunap katrin.ounap@kliinikum.ee

Keywords: global developmental delay, medical genetics, genetic disease, genetic testing

klinitistile hilinenud arengutähistega lapse uurimisel.

Juhul kui soovite saada lisainfot kliinilise geneetika keskuse tegevuste kohta, siis võite külastada nii meie kodulehte TŪ Kliinikumis <https://www.kliinikum.ee/geneetikakeskus/> kui ka Tartu Ūlikoolis <https://kliinilinemeditiin.ut.ee/et/kliinikum/kliinilise-geneetika-keskus>.

VŌIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

TÄNUSŌNAD

Autorite uurimistööd on rahastanud Eesti Teadusagentuur (PRG471). Autorid tänavad kaasprofessor Tiia Reimandit ja kaasprofessor Sander Pajusalu artikli kriitiliste kommentaaride eest.

SUMMARY

Genetic evaluation of children with global developmental delay

Laura Mihkla^{1,2}, Katrin Ōunap^{1,2}

Global developmental delay is a complex paediatric problem demanding physicians' attention, diagnostic evaluation and expert consultations. This overview article gathers recommendations for the diagnostic evaluation of a child with global developmental delay with a focus of genetic testing. The suggestions and the diagnostic algorithm presented here can be helpful both for

beginners and for experienced clinicians in evaluating a child with global developmental delay.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Bélanger SAC, J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. *Paediatric Child Health* 2018;23:403–10.
- Mithyantha R, Kneen R, McCann E, Gladstone M. Current evidence-based recommendations on investigating children with global developmental delay. *Arch Dis Child* 2017;102:1071–6.
- Srouf M, Shevell M. Genetics and the investigation of developmental delay/intellectual disability. *Arch Dis Child* 2014;99:386–9.
- Wong VC, Chung B. Value of clinical assessment in the diagnostic evaluation of Global Developmental Delay (GDD) using a Likelihood Ratio Model. *Brain Dev* 2011;33:548–57.
- Miclea D, Peca L, Cuzmici Z, Pop IV. Genetic testing in patients with global developmental delay / intellectual disabilities. A review. *Clujul Med* 2015;88:288–92.
- Han JY, Jang W, Park J, Kim M, Kim Y, Lee IG. Diagnostic approach with genetic tests for global developmental delay and/or intellectual disability: Single tertiary center experience. *Annals of Human Genetics* 2018;83:115–23.
- López-Pisón J, García-Jiménez MC, Monge-Galindo L, et al. Our experience with the aetiological diagnosis of global developmental delay and intellectual disability: 2006–2010. *Neurología (English Edition)* 2014;29:402–7.
- O'Byrne JJ, Lynch SA, Treacy EP, et al. Unexplained developmental delay/learning disability: guidelines for best practice protocol for first line assessment and genetic/metabolic/radiological investigations. *Ir J Med Sci* 2016;185:241–8.
- Zilina O, Teek R, Tammur P, et al. Chromosomal microarray analysis as a first-tier clinical diagnostic test: Estonian experience. *Mol Genet Genomic Med* 2014;2:166–75.
- Puusepp H, Kahre T, Sibul H, et al. Prevalence of the fragile X syndrome among estonian mentally retarded and the entire children's population. *Child Neurol* 2008;23:1400–5.
- Pajusalu S, Kahre T, Roomere H, et al. Large gene panel sequencing in clinical diagnostics—results from 501 consecutive cases. *Clin Genet* 2018;93:78–83.
- Schoch K, Esteves C, Bican A, et al. Clinical sites of the Undiagnosed Diseases Network: unique contributions to genomic medicine and science. *Genet Med* 2021;23:259–71.
- Uibo OGH, Kallas E, Talvik T. Lastehaiguste propedeutika algtööd. Tartu; Tartu Ülikooli kirjastus; 2016.
- Herbert M, Kalleas D, Cooney D, Lamb M, Lister L. Meiosis and maternal aging: insights from aneuploid oocytes and trisomy births. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7:a017970.
- Brandt JS, Cruz Ithier MA, Rosen T, Ashkinadze E. Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature. *Prenat Diagn* 2019;39:81–7.
- Hattori H, Hiura H, Kitamura A, et al. Association of four imprinting disorders and ART. *Clin Epigenetics* 2019;11:21.
- Reinson K, Kunnapas K, Kriisa A, Vals MA, Muru K, Ounap K. High incidence of low vitamin B12 levels in Estonian newborns. *Mol Genet Metab Rep* 2018;15:1–5.
- Reinson K. New diagnostic methods for early detection of inborn errors of metabolism in Estonia. Tartu: University of Tartu; 2018.
- Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2008;17:424–33.
- Hardimon M. Global developmental delay, don't forget the bubbles 2019 [Available from: <https://doi.org/10.31440/DFTB.18033>].
- Grünberg HAB, Thetloff M. Kasvamine ja kasvuhäired. Metoodiline juhend laste füüsilikase arengu hindamiseks. Tartu: OÜ Tartumaa Trükikoda; 1998.
- Talvik T. Kaasasündinud arenguhäiretega vaimselt mahajäänud laste tsütogeneetilised uuringud ja meditsiini-geneetilise konsultatsiooni probleemid (vene keeles). Tartu: Tartu Ülikool; 1973.

LÜHIDALT

Ligi 5 protsendil 2. tüüpi diabeediga haigetest võib saabuda haiguse remissioon

Maailmas oli 2019. aastal hinnanguliselt 463 miljonit diabeedihaget, neist 90–95%-l 2. tüüpi diabeet. Prognooside kohaselt on maailmas 2045. aastal 700 miljonit diabeedihaget. Ekspertide hinnangul soodustab 2. tüüpi diabeedi levikut rahvastiku vananemine, urbaniseerumine, rasvumise ja ülekaalulisuse suurenev levimus ning diabeedihagete paremad ravivõimalused. Seni kasutusel olnud ravimitega ei ole võimalik diabeeti välja ravida, kuid on kirjeldatud ka haiguse remissiooni, kasutamata diabeediravimeid.

Ühendkuningriigis tehtud uuringus vaadeldi Šotimaa 2. tüüpi diabeedi registri põhjal diabeedi

remissiooni esinemise võimalusi 2019. aasta andmetel. Registris oli 162 000 teist tüüpi diabeedi haige andmed. 58% neist olid üle 65 aasta vanad, 64%-l oli diabeet kestnud üle 6 aasta ja keskmine kehamassiindeks oli 32,3. Teist tüüpi diabeedi remissioonid diagnoositi, kui vaatlusaluste glükeeritud hemoglobiini väärtus oli alla 48 mmol/mol ja see väärtus oli püsunud vähemalt 365 päeva vältel veresuhkru sisaldust mõjutavaid ravimeid kasutamata.

Kirjeldatud tunnuste alusel hinnatud diabeedi remissioon leiti 2019. aastal 7700 vaatlusalusel – 4,8%-l kõigist registrisse arvatud patsientidest. 2. tüüpi diabeedi remissiooni kujunemist soodustasid uuringu andmeil järgmised tegurid: vanus 75 aastat või enam ja HbA1c väiksem väärtus haigusnähtude ilmnemisel, vere-

suhkru väärtusi mõjutavate ravimite mittekasutamine, kehakaalu vähendamine või bariaatriline operatsioon pärast haiguse diagnoosimist.

Autorite hinnangul tuleks 2. tüüpi diabeedi remissiooni soodustavaid tegureid arvestada nende haigete käsitlemisel eriti diagnoosi püstitamisel ja raviotsuste tegemisel. Edasised uuringud peavad selgitama, kas eespool kirjeldatud alustel kujunenud haiguse remissioon on püsiv ja kas see mõjutab 2. tüüpi diabeedi korral kujunevate tüsistuste esinemissagedust ja kulgu.

REFEREERITUD

Captieux M, Fleetwood K, Kennon B, et al. Epidemiology of type 2 diabetes remission in Scotland in 2019: A cross-sectional population-based study. *Plos Med* 2021;18:e1003828.