

Zita Krūmiņa

RETĀS IEDZIMTĀS VIELMAIŅAS SLIMĪBAS
BĒRNIEM LATVIJĀ

Promocijas darba kopsavilkums
Medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai

Specialitāte – medicīniskā ģenētika

Rīga, 2011. gads

Promocijas darbs izstrādāts: Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Medicīniskās ģenētikas klīnikā

Darba zinātniskais vadītāji:

Dr.med. asoc. Prof. Rīta Lugovska - Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Medicīniskās ģenētikas klīnika, Rīgas Stradiņa universitātes Bioloģijas un mikrobioloģijas katedra

Dr. Med. Baiba Lāce - Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Medicīniskās ģenētikas klīnika, Latvijas Biomedicīnas studiju un pētījumu centrs

Oficiālie recenzenti

1. Dr. Biol. Prof. N. Sjakste - Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte

2. Dr. Chem. Asoc. Prof. E. Miklašēvičs - RSU Bioloģijas un mikrobioloģijas katedra

3. Dr. Med. Prof. Anna Tylki-Szymanska - Children's Memorial Health Institute Department of Metabolic Diseases, Warsaw, Poland

Promocijas darba aizstāvēšana notiks “_2011_”. gada “_21_”. _12._ plkst. _16._ Rīgas Stradiņa universitātes _____ Promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, _Hipokrāta_____ auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā: www.rsu.lv

Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu Nr.2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/ 09/IPIA/VIAA/009.



Promocijas padomes sekretārs:

Zinātniskais grāds latīņu val., zinātniskais nosaukums Vārds Uzvārds

SATURS

1. IEVADS	4
Darba hipotēze	5
Darba mērķis	5
Darba uzdevumi	5
Zinātniskā novitāte	6
Tēmas aktualitāte	6
2. LITERATŪRAS APSKATS	7
2.1. Iedzimtas vielmaiņas slimības	7
2.2. Garo ķēžu taukskābju 3-hidroksiacetilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamība	8
2.3. Urīnvielas cikla traucējumi	9
2.4. Lizosomālās uzkrāšanās slimības	11
3. MATERIĀLS UN METODEDES	13
4. REZULTĀTI	15
4.1. Garo ķēžu taukskābju 3-hidroksiacetilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamība	15
4.2. Urīnvielas cikla traucējumi	18
4.3. Lizosomālās uzkrāšanās slimības	21
4.4. Rezultāti par visām diagnosticētajām retām iedzimtām vielmaiņas slimībām bērniem Latvijā	25
5. DISKUSIJA	31
5.1. Garo ķēžu taukskābju 3-hidroksiacetilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamība	31
5.2. Urīnvielas cikla traucējumi	31
5.3. Lizosomālās uzkrāšanās slimības	33
5.4. Latvijā diagnosticētās retās iedzimtās vielmaiņas slimības	34
6. SECINĀJUMI	35
7. REKOMENDĀCIJAS IVS DIAGNOSTIKAS UZLABOŠANAI LATVIJĀ	36
PROMOCIJAS DARBA APROBĀCIJA	37
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	42
PATEICĪBAS	47
DARBA STRUKTŪRA UN APJOMS	47

1. IEVADS

Iedzimtās vielmaiņas slimības (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, pašreiz to skaits jau tuvojas 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. Kā likums, tās ir slimības, kurām ir iespējama ārstēšana, kā 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 dzīvidzi (Farell, 2005, Grosse, 2006).

Latvijā jaundzimušo skrīnings tiek veikts uz divām slimībām – fenilketonūriju no 1987. gada un iedzimto hipotireozi no 1996. gada. Problēmas rada tās IVS, kurām nav jaundzimušo

skrīninga, jo tās Latvijā netiek diagnosticētas vai arī diagnosticētas novēloti. Kā sekas tam var būt fiziskā un garīgā atpalcība, invaliditāte, atkārtota slima indivīda piedzimšana ģimenē, kā arī pacienta agrīna nāve. 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.

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.

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, kas noteica 5 virzienus: (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 jau bija pieņemts lēmums par 700 000 latu lielu gada budžeta piešķiršanu medikamentu iegādei bērniem ar retajām slimībām.

Darba hipotēze

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

Darba mērķis

Situācijas izvērtējums reto iedzimto vielmaiņas slimību jomā bērniem Latvijā.

Darba uzdevumi

- 1) Bērnu atlase ar diagnosticētām retām iedzimtām vielmaiņas slimībām, izņemot pacientus ar fenilketonūriju un iedzimtu hipotireozi.
- 2) Klīnisko simptomu un laboratorisko datu analīze bērniem ar retām 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) Priekšlikumu izstrāde 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) Līdz šim 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) / *Inborn metabolic diseases* ir slimības, kurās enzīmu defektu dēļ nav iespējams normāls vielmaiņas process.

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. IVS tiek klasificētas pēc slimību grupām (skatīt tabulu 2.1. (Pons Ruiz, 2007)).

2.1. tabula

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

Slimību grupa	Slimību piemēri
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 ceroidālās lipofuscinozes, glikogenozes 2-ais tips (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	tetrahydrobiopterīna 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 Ruiz, 2007) sākuši lietot patoģenētisko klasifikāciju, kur iedzimtās vielmaiņas slimības sadalītas trīs lielās grupās (skat. tabulu 2.2.).

2.2.tabula

**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, porfīrijas
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

Turpmākā literatūras apskatā būs plašāk aplūkotas dažas retās IVS 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. Noteicošais faktors slimību izvēlē bija terapijas iespējas doto slimību gadījumā un diagnostikas iespējas Latvijā (uz III grupu to var attiecināt tikai daļēji).

2.2. Garo ķēžu taukskābju 3-hidroksiacetilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamība

Garo 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 nepietiekamība ir robežās no 1 : 75 654 līdz 1: 750 000

(Lindner, 2010). Slimība iedzimst pēc autosomāli recesīvā tipa un to izraisa mutācijas *HADHA* gēnā, kas atrodas 2. hromosomas īsajā plecā, lokusā 2p23.3-2p24.1.

Vairākumam pacientu prevalējošā mutācija ir 1528G>C, kuru atrod homozigotiskā formā līdz pat 87% no kopējā slimnieku skaita (Kahler, 2010). *HADHA* gēna ekspresētais proteīns ir garo ķēžu taukskābju 3-hidroksiacetilkoenzīma A dehidrogenāze - enzīms, kas nepieciešams garo ķēžu taukskābju šķelšanai, lai nodrošinātu enerģētiskos procesus organismā. Akūtas slimības manifestācijas laikā laboratoriskajās analīzēs novēro hipoglikēmiju, aknu transamināžu un kreatīnkināzes paaugstināšanos asinīs. Nereti novēro arī mērenu laktāta un amonjaka paaugstināšanos asinīs. Komas gadījumā raksturīga neketotiska hipoglikēmiska acidoze, urīnā nav ketonu. Akūtajā stāvoklī pacientiem novēro pastiprinātu dikarbonskābju un 3-hidroksidikarbonskābju izdalīšanās organiskajās skābēs urīnā, ko uzskata kā vienu no diagnostiskiem kritērijiem. Kā otru diagnostisko kritēriju izmanto raksturīgās izmaiņas acilkarnitīnu profilā asinīs. Diagnozi apstiprina, veicot DNS izmeklēšanu un atrodot divas mutācijas alēles *HADHA* gēnā vai arī nosakot pazeminātu enzīma aktivitāti ādas fibroblastos.

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. Tāpēc daudzās valstīs jaundzimušo skrīningā ir arī LCHAD nepietiekamība.

2.3. Urīnvielas cikla traucējumi

Urīnvielas cikla traucējumi (UCT)/ *Urea cycle disorders* iedzimto vielmaiņas 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, bet visbiežāk tos novēro neonatālā periodā, vēlīnā zīdaiņu vecumā un pubertātē (Leonard, 2006). Lai gan šīs slimības uzskata par viegli diagnosticējamām, to simptomi daudzreiz netiek atpazīti un novērtēti, kā rezultātā joprojām liela daļa pacientu netiek diagnosticēti. UCT ir raksturīga triāde: encefalopātija, respiratora alkalozē, hiperamonēmija (Brusilow, 1996). Klīnisko simptomu izpausme dažādos vecumos attēlota tabulā 2.3. (Leonard, 2006). 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.

Kliniskie simptomi UCT gadījumos dažādos vecumos (Leonard, 2006)

Vecums	Simptomi
Neonatālā 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"> - elpošanas traucējumi (hiperventilācija, respiratora alkaloze) - letarģija (miegainība, ēstgribas trūkums) - arefleksija - temperatūras nestabilitāte (hipotermija, hipertermija) - krampji - progresējoša encefalopātija un koma - smadzeņu tūska - intrakraniāla hemorāģija
Zīdaiņu un bērnu vecumā	<ul style="list-style-type: none"> - nepieņemšanās svarā - ēdināšanas problēmas - vemšana - temperatūras nestabilitāte (hipotermija, hipertermija) - hroniski neiroloģiski simptomi - epizodiska encefalopātija ar letarģiju - ataksija - krampji - koma - smadzeņu tūska
Pusaudžu un vēlākā vecumā	<ul style="list-style-type: none"> - aizkaitināmība - vemšana - galvas sāpes - uzvedības problēmas - grūtības mācībās - neorientēšanās laikā un telpā (iespējams novērot vecākiem pacientiem) - akūti vai hroniski neiroloģiski traucējumi - psihiski traucējumi - atkārtotas encefalopātijas - krampji - koma - smadzeņu tūska

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). Hiperamonēmijas izraisīta koma neārstētiem pacientiem vairumā gadījumu izraisa nāvi. Visaugstākā letalitāte ir tieši pirmās hiperamonēmijas krīzes laikā. Aminoscābju vielmaiņas procesā izveidojies amonjaks (NH₃) pakāpeniski, sešu enzīmu darbības rezultātā, aknās tiek sašķelts par organismam nekaitīgu produktu – urīnvielu un caur nierēm kopā ar urīnu izvadīts no organisma.

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.

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 pasaulē. Enzīma kodējošais gēns *OTC* atrodas X hromosomā, tāpēc slimība noris smagāk zēniem, bet meitenes var būt klīniski veselas. Slimības klīniskie simptomi atbilst jau iepriekš aprakstītiem UCT simptomiem, tikai meitenes neonatālā periodā parasti ir klīniski veselas, bet zēniem slimība bieži manifestējas jau 24 – 72 stundu laikā pēc dzimšanas. Raksturīga OTC nepietiekamības klīniskā pazīme jaundzimušo periodā ir hiperamonēmijas saistība ar respiratoro alkalozu. Aminoskābju spektru asinīs vairumā gadījumu būs paaugstināta glutamīna, alanīna un lizīna koncentrācija, bet samazināts citrulīna, reizēm arī arginīna līmenis. Diagnostisks simptoms ir paaugstināts orotāta līmenis urīnā. Ja ir slimībai raksturīgās klīniskās un laboratoriskās izmaiņas, tad slimības apstiprināšanai jāveic DNS diagnostika. Ja mutāciju neizdodas atrast, tad diagnozi apstiprina, atrodot pazeminātu enzīma aktivitāti aknu audos (Tuchman, 2001).

2.4. Lizosomālās uzkrāšanās slimības

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 atpalcību. Galvenās slimību grupas ir: sfingolipidozes, mukopolisaharidozes, oligosaharidozes, mukolipidozes, lipīdu uzkrāšanās slimības, lizosomu transporta defekti, Pompes slimība (Zschocke, 2004).

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 ingvinālo 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*). Vairumā gadījumu LUS diagnostika ir apgrūtināta, jo pacientiem nav raksturīgu izmaiņu parastajās klīniski bioķīmiskajās analīzēs. Lielākai daļai no LUS vēl nav atklāta terapija. 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) (Kakis, 2001, Muenzer 2002, Harmatz 2004).

LUS klīniskā heterogenitāte apgrūtina diagnostiku, un tādēļ bieži tiek uzstādīta nepareiza diagnoze vai slimība tiek diagnosticēta novēloti. Tā kā lielākā daļa LUS ir ļoti retas, tad nav precīzi dati par kopējo incidenci, bet 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). Literatūras apskatā ir neliels ieskats par mukopolisaharidozēm, jo tās ir visvairāk diagnosticētās LUS Latvijā.

Mukopolisaharidozes (MPS)/ *Mucopolysaccharidoses* ir iedzimtas vielmaiņas slimības, kuras izraisa glikozaminoglikānus (mukopolisaharīdus) (GAG) šķeļošo enzīmu deficīts. MPS tiek iedalītas vairākos tipos (I, II, III, IV, VI, VII, IX) un apakštipos. Slimības pārmantojas autosomāli recesīvi, izņemot MPS II, kas pārmantojas saistīti ar X hromosomu. Klīniskā variabilitāte ir ļoti izteikta gan starp MPS tipiem, gan tipu ietvaros atkarībā no enzīma aktivitātes.

MPS gadījumos ir paaugstināts GAG daudzums urīnā un raksturīgas izmainītas to frakcijas elektroforēzē.

3. MATERIĀLS 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 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. Slimību prevalence ir aprēķināta 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 (<http://www.csb.gov.lv/>). LCHAD prevalences aprēķinā tika iekļauti 6 pacienti, kas dzimuši laikā no 1997. – 2007.gadam, jo viens pacients bija dzimis pirms 1997. gada. UCT gadījumā iekļautais laika posms bija no 1990. – 2009. gadam.

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.

Metabolo slimību diagnostikai visbiežāk ir izmantots tieši selektīvais skrīnings, kur pacientus ar aizdomām par iespējamu iedzimtu vielmaiņas slimību (izvērtējot klīniski laboratoros datus vai ģimenes anamnēzi) 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.

MGK Ģenētiskās Bioķīmijas laboratorijas izmeklējumi

Nosakāmais substrāts	Materiāls	Metode	Atsauce
Brīvās aminoskābes	Asinis, urīns	Apgrīztās fāzes šķidrums hromatogrāfija, Waters Pico-Tag metode noteikšanai.	Coen, 1989
Organiskās skābes	Urīns	Gāzu hromatogrāfija ar maselektīvo detektoru.	Sweetman, 1991
GAG (mukopolisaharīdi)	Urīns	Spektrofotometriska kvantitatīva noteikšana ar DMB 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 izoelektrofokusešana	Blau, 2008

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 ^a nepietiekamība	A985G	PCR, RFLP (Andersen, 1994)	-
LCHAD nepietiekamība	1528G>C	PCR, RFLP (den Boer, 2000)	- ^b
RSU Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija			
Cistiskā fibroze	dF508	PCR, PAGE (Rommens, 1990)	CF Network ^c
	50 dažādas mutācijas	Elucigene CF EU2 (komerciāli pieejams kits)	
Vilsona slimība	H1609Q	Bi pasa PCR (Polakova, 2006)	Rfb ^d
Gošē slimība	N370S	PCR, RFLP, PAGE (Beutler, 1990)	- ^b
OTC nepietiekamība	OTC gēna mutācijas	Gēna sekvenēšana	- ^b

^a Vidēji garās taukskābju ķēdes dehidrogenāze

^b dalība ārējās kvalitātes kontroles shēmās netiek piedāvāta (www.eurogenetest.com)

^c CF Network – cistiskās fibrozes molekulārās analīzes asociācija

^d Reference institut fur bioanalytik – bioanalītikas references institūts

Promocijas darbs izstrādāts: Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Medicīniskās ģenētikas klīnikā. Pētījums ir saskaņots ar RSU Ētikas komiteju. Pētījums tika veikts ar ESF granta Nr.2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/ 09/IPIA/VIAA/009 finansiālu atbalstu.

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
	Cistinūrija	2	1	1
Organisko skābju metabolisma defekti	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	Vilsons 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-hidroksiacilkoenzīma A dehidrogenāzes nepietiekamība

Apkopoti rezultāti par septiņiem pacientiem ar LCHAD nepietiekamību.

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

Kopsavilkums par diagnosticēto LCHAD pacientu nepietiekamības ģimenes anamnēzes datiem attēlots tabulā 4.2.

4.2.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 ^a 30.ned. HELLP ^b , bērns miris uzreiz pēc dzimšanas, 2. G – pacients 1, kurš miris 6,5 mēn., 3 G – spontāns aborts, 4. G – pacients 2.				Esošajā G AFLP ^c , 33. ned. preek-lampsija	1 G AFLP, nedzīvi dzimis, 4. G dzimis 37. ned, svars 2240g, miris 2. dzīves dienā ^d	1. G spontāns aborts

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

^a G grūtniecība; ^b HELLP hemolīze, paaugstinātas aknu transamināzes, trombocitopēnija; ^c AFLP grūtniecības akūta taukaina hepatoze; ^d autopsijā- intrauterīna hipoksija

Klīnisko simptomu sākums pacientiem bija no 3 līdz 21 mēnešu vecumam, vidēji 6,5 mēnešu vecumā. Klīniskās atradnes kopsavilkums LCHAD pacientiem attēlots tabulā 4.3.

Klīniskā atradne 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 (?)	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

Diagnosticētajiem pacientiem tika novērotas arī izmaiņas laboratoriskajos datos (skatīt tabula 4.4.)

LCHAD nepietiekamības pacientu klīniski laboratoriskie dati

Pacienta Nr.	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 ^a	123,1
CK U/L	32-171	n.d.	118 ^a	6 ^b	1092	470	4127	165 ^b
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

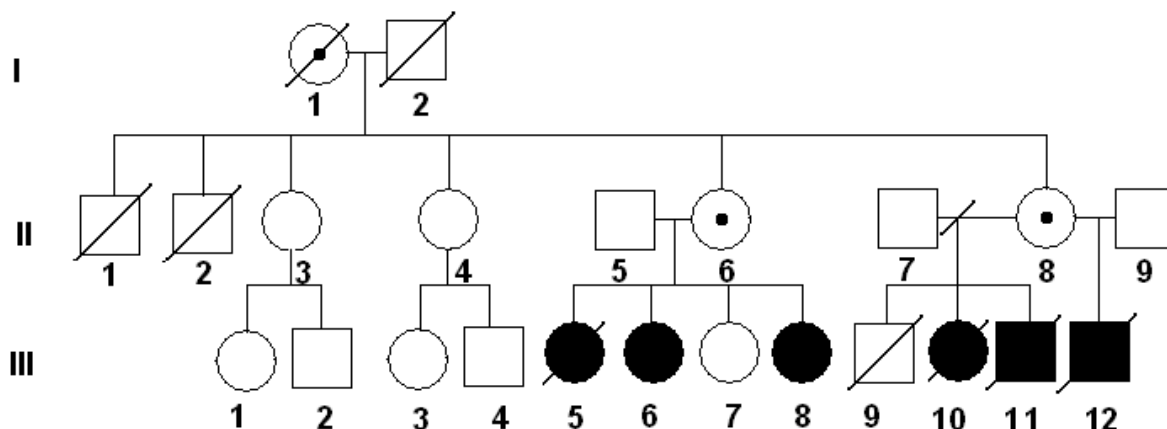
4.4.tabulas nobeigums

Pacienti Nr.	Norma	1	2	3	4	5	6	7
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 ^c		1528G>C/ 1528G>C						
Ketoni urīnā negatīvi (+)		n.d.	+	+	+	+	+	+
Dikarbonskābju un 3-hidroksidikarbonskābju acidūrija		n.d.	+	+	+	+	+	+
Acilkarnitīnu profils ^d								
↑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; ^a norma atbilstoši vecumam ALAT/ASAT 0-33/0-33; ^b CK līmenis pēc 6 mēnešu vecuma un arī vēlākā dzīves periodā metabolās dekomensācijas laikā bija paaugstināts; ^c pacientam Nr. 3 mutācija noteikta Heidelbergas Universitātes klīnikā (Prof. J. Zschocke); ^d 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)

4.2. Urīnvielas cikla traucējumi

Apkopoti rezultāti par septiņiem pacientiem ar UCT, no kuriem sešiem pacientiem apstiprināta OTC nepietiekamība. 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. Ciltskoks pacientiem ar OTC nepietiekamību

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

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

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.

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). Zēniem (2 un 3) klīnisko simptomu sākums bija otrajā dzīves dienā, kad novēroja strauju stāvokļa pasliktināšanos ar paātrinātu virspusēju elpošanu, letargiju, un komu un nāvi otrajā un trešajā dzīves dienā.

Laboratoriskā atradne UCT gadījumā - amonjaka līmenis un aminoskābju spektrs asinīs noteikts tikai trim pacientiem (5,6 un 7), pacientiem (6 un 7) ar akūtu slimības manifestāciju amonjaks bija 210 un 304 $\mu\text{mol/l}$ (norma līdz 48 $\mu\text{mol/l}$), bet paaugstināta glutamīnskābe bija visiem trim pacientiem. Visām meitenēm akūtajā periodā novēroja paaugstinātas aknu transamināzes, bet zēniem respiratoru alkalozī.

UCT pacientu klīniskie simptomi

Pacienti (Nr. ¹)	1. pacients ^a	2. pacients ^a	3. pacients ^a	4. pacients ^b	5. pacients ^b	6. pacients ^b	7. Pacients ^c
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, neņemšanas svarā
Citi simptomi	-	-	fokāli un ģenerālizēti krampji	-	periodiski galvas sāpes	-	nistagms
Pašreizējais stāvoklis	mirusi 10 mēnešu vecumā	miris trešā dzīves dienā	miris otrā dzīves dienā	mirusi 5 gadu vecumā	20 gadi, psihomotorā attīstība normāla	4,5 gadi, psihomotorā attīstība normāla	miris 10,5 mēnešu vecumā

^a pacienti 1,2 un 3 ir sibi; ^b pacienti 4,5 un 6 ir sibi; ^c pacientam nediferencēts UCT

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 un diagnoze vairums pacientiem apstiprināta pēc nāves (skat. 4.6. tabulu).

UCT pacientu diagnozes apstiprināšana

Pacienti (Nr. ¹)	1. ^a	2. ^a	3. ^a	4. ^b	5. ^b	6. ^b	7. ^c
Dzimums	meitene	zēns	zēns	meitene	meitene	meitene	zēns
Klīnisko simptomu sākums	9.5 mēn	2. diena	2. diena	4 gadi	?	15 mēn	no dzimšanas
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	4,5 mēnešu vecumā neprecizēts UCT

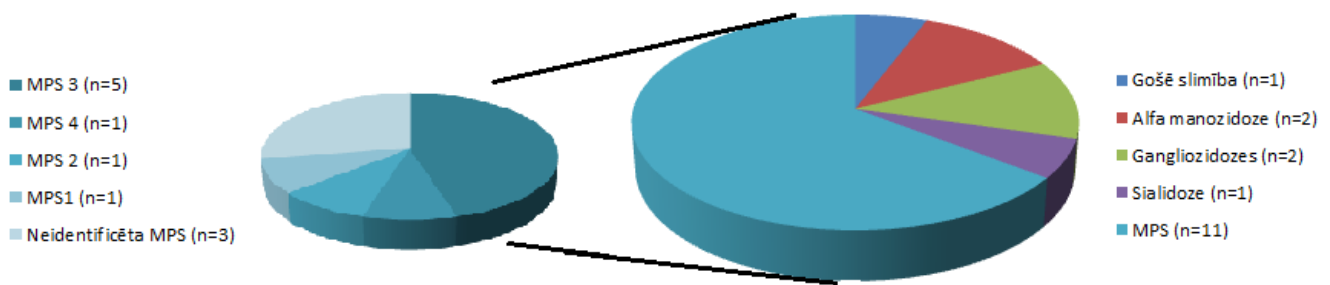
¹Nr. numurs, ^a pacienti 1,2 un 3 ir sibi; ^b pacienti 4,5 un 6 ir sibi; ^c pacientam nediferencēts UCT

Paciente Nr. 6, kas bija stacionēta sakarā ar neskaidru hepatītu, tika konsultēta sestajā dienā pēc metabolās krīzes sākuma, kad tika diagnosticēta hiperamonēmija. Tad arī bija izteiktas aizdomas par OTC nepietiekamību pacientei, un, veicot gēna *OTC* sekvenēšanu, tika atklāta mutācija R141Q/N, kas apstiprināja diagnozi. 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.

4.3. Lizosomālās uzkrāšanās slimības

Apkopoti rezultāti par septiņpadsmit pacientiem ar LUS. Pacienti bija no 15 ģimenēm, dzimuši neradniecīgās laulībās. LUS sadalījumu un MPS tipus skatīt attēlā 4.2.

Divās ģimenēs bija atkārtota slimu sibu piedzimšana ar MPS. Ķeizargrieziena operācija dzemdībās bija piecos gadījumos, jo trim bērniem bija tūpļa guļa, bet divos gadījumos bija dzemdību darbības vājums. Nabas trūce bija diagnosticēta septiņiem bērniem (41%) pēc dzimšanas. Klīnisko simptomu sākums pacientiem bija no dzimšanas (pacientam ar sialidozi) līdz septiņu gadu vecumam, vidēji trīs gadu vecumā.



4.2.att. Diagnosticētās LUS Latvijā

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 4.7.

4.7.tabula

Klīniskie simptomi pacientiem ar LUS

Klīniskie simptomi	MPS	α -manno-zidoze	Sialidoze	GM ₁	GM ₂	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 atpalcība	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.
Pašreizējais vecums un saņemtā terapija	skat. tabulu nr.4.6.	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; GM₁ – gangliozidozes 1.tips; GM₂ – gangliozidozes 2.tips; s.t. – simptomātiska terapija

Tā kā visvairāk diagnosticēto pacientu bija tieši MPS slimību grupā (kopā 11), tad to klīniskie simptomi sīkāk apskatīti tabulā 4.8. pa slimību tiem.

4.8.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 atpalcība	+++	++	+++	-	-	-	-
Ģenētiķa konsultācija	1,5 m	2,8 g.	3,5;3,4; 4,2;7; 8,5	8 m.	17 g.	14 g.	16 g.
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./-
Pašreizējais 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

Pacientiem nebija raksturīgu izmaiņu parastajās klīniski 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 elektroforēze GAG frakciju noteikšanai. Pacienti ar α – mannozidozi, GM₁, GM₂ un sialidozi bija raksturīgas izmaiņas oligosaharīdu spektrā urīnā. Enzīma aktivitātes noteikšana pacientiem tika veikta ārvalstīs, jo Latvijā šādi izmeklējumi nav pieejami. 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 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 4.9. un 4.10.

4.9.tabula

LUS prevalences aprēķins Latvijas populācijā

Slimības	Pacientu skaits ^{a,b} 1997-2010	Dzimšanas gadi	Dzīvi dzimušo bērnu skaits ^c	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 ₁	1*	1997 - 2010	289 920	0,350	0,017 – 1,700
GM ₂	1*	1997 - 2010	289 920	0,350	0,017 – 1,700
Sialidoze	1*	1997 - 2010	289 920	0,350	0,017 – 1,700

^a pacientu skaits, kas diagnosticēts laika posmā no 1997. gada līdz 2010. gadam; ^b iekavās norādīts ģimeņu skaits; ^c izmantoti Latvijas Republikas Centrālās Statistikas pārvaldes dati (<http://www.csb.gov.lv/>) * Ja ar atsevišķu IVS bijis tikai viens pacients, aprēķins tiek veikts uz dzīvi dzimušo bērnu skaitu izmeklēšanas periodā.

4.10.tabula

LUS prevalence Latvijā salīdzinājumā ar citu valstu datiem^{a,b}

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 ₁	0,35	0,41	0,62	0,26	0,26	n.d.
GM ₂	0,35	0,34	1,49	0,26	0,19	n.d.
Sialidoze	0,35	0,05	0	0,02	0,07	n.d.

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

Diagnozes noteikšana LUS gadījumā - ar aizdomām par iespējamu mukopolisaharidozi un Gošē slimību pie ģenētiķa bija nosūtīti divi pacienti un viens pacients bija atsūtīts jau ar ārvalstīs apstiprinātu α – mannozidozes diagnozi. Laiks no klīnisko simptomu sākuma līdz pirmreizējai ģenētiķa konsultācijai bija vidēji trīs gadi (7 dienas – 17 gadi). Laiks no pirmreizējas ģenētiķa konsultācijas līdz apstiprinātai diagnozei bija vidēji divi gadi.

4.4. Rezultāti par visām diagnosticētajām retām IVS bērniem Latvijā

IVS slimību prevalence, izņemot LUS (skat. tabulu 4.11.).

4.11.tabula

IVS prevalence Latvijā, salīdzinot ar starptautiskiem Orphanet datiem

Slimības	Pacientu skaits ^{a,b}	Laika posms, kurā pacienti ir diagnosticēti	Dzīvi dzimušo bērnu skaits laika posmā ^c	Prevalence uz 100 000	CI 95%	Orphanet dati ^d
LUS kopā	17 (15)	1980-2010	880527	1.931	1.162-3.028	-
LCHAD	7 (6)	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
Homocistīnūrija	2	1991-2003	296192	0.675	1.13-22.31 ^e	0.4
LPI ^f	3	1984 – 2005	620831	0.483	1.23-13.15 ^e	-
Leša – Naihana sindroms	4 (2)	1996-2007	244748	1.634	0.519-3.942	0.38
GKN	2	2001-2009	193707	1.032	0.173-3.411	-
Cistinūrija	2	1989-2010	525244	0.380	0.63-12.58 ^e	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	-
PDKN	1*	1997-2010	289810	0.344	0.17-17.01 ^e	-
CDG Ia ^l	2 (1)	1997-2010	289810	0.689	1.15-22.79 ^e	-
Ģimeņu hipertrigliceridēmija	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	0.17-17.01 ^e	-
Antleja Bikslera sindroms	1*	1997-2010	289810	0.345	0.17-17.01 ^e	-

^a pacientu skaits, kas diagnosticēts laika posmā, kurā tiek aprēķināta prevalence; ^b iekavās norādīts ģimeņu skaits, ja vairāki pacienti bijuši no vienas ģimenes; ^c izmantoti Latvijas Republikas Centrālās Statistikas pārvaldes dati (<http://www.csb.gov.lv/>); ^d Orphanet datus apkopoti prevalences dati Eiropā, ja dati nav pieejami, tas ir mazā aprakstīto pacientu skaita dēļ ^e CI 95% rēķināts prevalences datiem 1: 1 000 000; * Ja ar atsevišķu IVS bijis tikai viens pacients, aprēķins tiek veikts uz dzīvi dzimušo bērnu skaitu izmeklēšanas periodā; NKH neketotiskā

hiperglicinēmija; LPI lizinūriskā proteīnu nepanesība; GKN glicerolkināzes nepietiekamība; PDKN piruvātdehidrogenāzes kompleksa nepietiekamība; CDG Ia iedzimti glikozilācijas traucējumi Ia tips.

Klīnisko simptomu sastopamības biežums atsevišķi katras IVS gadījumā attēlots tabulā 4.12.

4.12.tabula

Klīnisko simptomu sastopamības biežums diagnosticētajiem IVS pacientiem

Slimības	LCHAD	UCT	LPI ^a	LUS	NKH ^b	Homo- cistīnūrija
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 atpalcība	1 (7)	0 (7)	0 (3)	12 (17)	4 (5) ^a	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 ^a1pacients miris neonatālā periodā

^aLPI – lizinūriskā proteīnu nepanesība, ^bNKH – neketotiskā hiperglicinēmija

4.12.tabulas turpinājums

Slimības	Leša Nai- hana s.	Vilsona s.	3-metil- glukonā ta acid- ūrija	PDKN ^a	Galak- -to- zēmija	Gliko- genozes	CDG Ia ^c
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)
Letargija	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 atpalicība	4 (4) ^b	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.	10 g. – 12 g.
Pozitīva ģimenes anamnēze	4 (4)	1 (7)	0 (2)	-	-	2 (4)	1 (2)

s sindroms; m. mēneši; d. dienas; g gadi; ^a PDKN piruvātdehidrogenāzes kompleksa nepietiekamība ^b visiem pacientiem novēroja horeoatetozi un pašagresiju; ^cCDG Ia – iedzimti glikozilācijas traucējumi Ia tips

4.12.tabulas nobeigums

Slimības	LMT ^a	Hiperprolīnēmija 2.tips	Antleja-Bikslers.	Cistīnūrija	GKN ^b	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%)
Letargija	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%)
Vādzirdība	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 atpalcība	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 ^aLMT lipīdu metabolisma traucējumi; ^bGKN Glicerolkināzes 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 vemšana, vēdera izejas

traucējumi, GER, svara deficīts, kā arī letarģija 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 gadījumā biežāk izmainīto bioķīmisko datu izmaiņu kopsavilkums attēlots tabulā 4.13.

4.13. tabula

Bioķīmisko datu izmaiņas IVS slimību gadījumā

Slimības	Pa- cientu skaits	ALAT/ ASAT ↑ U/L	Gli- koze ↓ mmol/ l	NH ₃ ↑ μmol/l	CK ^g ↑, U/L	LDH ^h ↑, U/L	Hb ⁱ ↓, g/dl	Laktāts ↑, mmol/l	Hole- sterīns ↑	TG ^j ↑
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 ^a	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 ^b	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 ^c	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 ^d	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 ^e	2	0 (2)	0(2)	0 (2)	2 (2)	0 (2)	1 (2)	0 (2)	n.d.	n.d.
LMT ^f	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	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Antleja- Bikslera s	1	-	-	n.d.	-	-	-	-	-	-

4.13.tabulas nobeigums

Slimības	Pa- cientu skaits	ALAT/ ASAT ↑ U/L	Gli- koze ↓ mmol/ l	NH ₃ ↑ μmol/l	CK ↑, U/L	LDH ↑, U/L	Hb ↓, g/dl	Laktāts ↑, mmol/l	Hole- sterīns ↑	Trigli- cerīdi ↑
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;

^aLPI – lizinūriskā proteīnu nepanesība, ^bNKH – neketotiskā hiperglicinēmija, ^cGKN – glicerolkināzes nepietiekamība ^dPDKN piruvātdehidrogenāzes kompleksa nepietiekamība, ^eCDG Ia – iedzimti glikozilācijas traucējumi Ia tips, ^fLMT lipīdu metabolisma traucējumi, ^gCK – creatinīnkināze, ^hLDH – laktātdehidrogenāze, ⁱHb – hemoglobīns, ^jTG – triglicerīdi

Laboratoriskajā atradnē bija bieži novēroja 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 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, jādoma, 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.

Hipoglikēmija pirmās metabolās krīzes laikā attīstījās pieciem no sešiem pacientiem jeb 83%. Metabolās krīzes laikā sākotnēji var arī nebūt hipoglikēmija, kas apgrūtina slimības diagnostiku un var radīt fatālas sekas, kā tas bija pacienta Nr.1 gadījumā. Visos literatūras avotos ir norāde par hipoglikēmiju, kā raksturīgu simptomu LCHAD nepietiekamības gadījumā, bet nav minēta īslaicīgas hiperglikēmijas iespēja. Lai arī kreatīnkināze literatūrā tiek minēts kā akūtas dekompensācijas ļoti jūtīgs marķieris pacientiem ar LCHAD nepietiekamību, mūsu dati liecina, ka līdz 6 mēnešu vecumam slimības akūto periodu, labāk raksturo laktātdehidrogenāze. 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. Latvijas ārstu informētība un zināšanas par LCHAD nepietiekamības klīniski laboratoriskajiem simptomiem un neatliekamo terapiju akūtas dekompensācijas periodā ir vājas. Neviena pacienta nosūtījumā uz stacionāru metaboliskās krīzes laikā nebija minēta iedzimtas vielmaiņas slimības diagnoze. Tā kā acilkarnitīnu profilu asinīs Latvijā nenosaka, tad 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.

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

hiperamoniēmiju, 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. Mūsu pacientēm ar OTC nepietiekamību klīnisko simptomu manifestācijas laiks salīdzinoši bijis agrāk, kā M. Summar pētījumā (Summar, 2008). Arī letalitāte mūsu pacientu 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. Mūsu četri pacienti ir miruši pirmās nediagnosticētās hiperamoniēmijas komas laikā. Pacientu 1, 2 un 4 dzīves laikā amonjaka līmeni asinīs Latvijā nevarēja noteikt, kas izskaidro diagnostiskās kļūdas. Kopumā par laboratoriskiem analīžu rezultātiem grūti izteikties, jo vairumam bērnu nav noteikts amonjaka līmenis asinīs, nav veiktas aminoskābju un orotātskābes analīzes. Nozīmēt DNS diagnostiku tieši *OTC* ģenam 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, 2008; Chakrapani, 2010), bet Latvijā tie ir 66,6%. Latvijas dati liecina par nopietnu problēmu, kas būtu steidzami jāmēģina 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 hiperamoniēmijas gadījumā un tās bīstamību dzīvībai. Tā 2007. gadā, pacientam Nr.7, atrodoties trīs nedēļas BKUS 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. Nepareiza taktika bija arī pacienta Nr.3 gadījumā, kad pasliktinoties bērna veselības stāvoklim, netika veikta amonjaka kontrole un adekvāta terapija, kā rezultātā zēns nomira otrā dzīves dienā.

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.

Ārstiem Latvijā nav zināšanas par UCT, kas daudzos gadījumos izskaidro novēloto diagnostiku un augsto letalitāti. Pašreizējos 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.

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. 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. Jāatzīmē, ka visos gadījumos patoloģiskā atradne 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. Arī klīnisko simptomu daudzveidība un ārstu informētības trūkums par LUS apgrūtina slimību diagnostiku, kas ir svarīga ģimenes plānošanā un prenatalajā diagnostikā, bet pašreizējos apstākļos ļoti būtiski ir savlaicīgi atklāt pacientus, kuriem ir iespējama enzīma aizvietojošā terapija.

Pacienti ar hepatosplenomegāliju, rupjākiem sejas vaibstiem un skeleta deformācijām ir jāizmeklē uz iespējamām LUS. Arī uzvedības traucējumi ar psihomotorās attīstības regresu, vājdzirdību 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.

5.4. Latvijā diagnosticētās retās IVS

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. Latvijā pēdējo piecpadsmit gadu laikā ir diagnosticēts tikai viens pacients 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). 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).

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.

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 nepietiekamas.

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, letarģiju, komu, krampjiem nekavējoties jānosaka amonjaka līmenis asinīs (izstrādāta informatīvā vēstule hiperamonēmijas gadījumā).
3. Rīgas Pilsētas Dzemdību namā un rajonu prenatalajos 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 ogļhidrātu 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., Valeiņe 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. **Krumina 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.37-3

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. 9th 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)
- 09.2003. Difficulties in diagnosis of CF in Latvia. 7th International Symposium for Cystic Fibrosis, Bratislava, Slovakia

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 hidroksiacilkoenzīma 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, Korņejeva 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 7th 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. **Krumina Z.**, Krumina A., Krumina L., Svabe V. Difficulties in diagnosis of CF in Latvia. Abstr. 7th International Symposium for Cystic Fibrosis, Bratislava, Slovakia, 2003, p.7
26. Maliseva – Lace B., **Krūmiņa Z.**, Tamane I., Krūmiņa A, Baumanis V. Alfa-1-antitripsīna nepietiekamības klīniskā gadījuma apraksts bērnam. – RSU Zinātniskā conference, 2002, Rīga, tēzes, p 75
27. 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
28. **Krumina Z.**, Vevere P., Lace B., Lugovska R., Late diagnosis of homocystinuria (case report) Laboratorine Medicina (ISSN 1392-0), 2002, Special supplement , p. 49
29. 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.
30. 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 LITERATŪRA

1. 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 inhibitors. *J Inher Metab Dis* 34: 605-619
2. 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
3. Bachmann C (2003) Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur. J Pediatr.* 162:410-416
4. 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
5. Blau N, Duran M, Gibson KM (2008 a) Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Springer-Verlag, pp 287-324, pp 325 – 333
6. Brusilow S, Maestry N (1996) Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology and therapy. *Advances in Pediatrics*, 43: 127-139
7. 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
8. Coen SA, Meys M, Tarvin TD (1989) The Pico-Tag Method. *A Manual of Advanced Techniques for Amino Acid Analysis*. Waters, Millipore Corporation.
9. den Boer ME, IJlst L, Wijburg FA, Oostheim W, van Werkhoven MA, van Pampus MG, Heymans HS, Wanders RA (2000) 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*, Vol 48, No 2: 151-154
10. 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

11. 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
12. Gropman A, Batshaw M (2004) Cognitive outcome in urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism* 81(1): 58-62
13. 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
14. Häberle J, Lachmann R (2010) Diagnosis and treatment of OTC in females. *European Metabolic Group Workshop proceedings 2010.*, Milupa, Metabolics, pp 49-59
15. Harmatz P, Whitley CB, Waber L et al (2004) Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 144:574-580
16. 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
17. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, Izykxski B, Phillips J, Doroshov R, Walot I, Hoft R, Neufeld EF (2001) Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis. *N Engl J Med* 344:182–188
18. Krumina A, Kroschkina 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.
19. 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
20. Lazovskis I (2001) Klīniskie simptomi un sindromi. Clinical signs, symptoms and syndromes. *Nacionālais medicīnas apgāds, Rīga, Latvija*

21. Leonard J (2006) Disorders of the Urea Cycle and and Related Enzymes. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds) *Inborn Metabolic Diseases* 4th edition, Springer Medizin Verlag Heidelberg pp 264-272
22. Lindner M, Hoffmann G, Matern D (2010) Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J Inherit Metab Dis* 33: 521-526.
23. 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
24. 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
25. Munnich A (2006) Defects of the Respiratory Chain. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds) *Inborn Metabolic Diseases* 4th edition, Springer Medizin Verlag Heidelberg pp 198-208
26. 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).
27. 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
28. Pinto R, Caseiro C, Lemos M et al (2004) Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 12(2): 87-92
29. 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
30. Pons Ruiz M, Sanchez-Valverde V, Dalmau Serra J (2007) Classification. Nutritional treatment of inborn errors of metabolism. *Nutricia*, Madrid pp 7-11

31. 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
32. Poupětová H, Ledvinová J, Berná L, Dvoráková L, Kozich V, Elleder M (2010) The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inherit Metab Dis* 33: 387-396
33. 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
34. Saudubray J, Desguerre I, Sedel F, Charpentier C (2006) Classification of inborn errors of metabolism. In: Fernandes J, Saudubray J, van den Berghe G, Walter J (eds) *Inborn Metabolic Diseases* 4th edition, Springer Medizin Verlag Heidelberg pp 5-6
35. 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
36. Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewitch D, Sidransky E (2009) Lysosomal storage disorders in the newborn. *Pediatrics* 123(4):1191-1207
37. 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
38. Sweetman L (1991) *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A laboratory Manual*. Wiley-Lics, Inc. pp 143-176
39. Tuchman M (2001) Proceedings of a Consensus Conference for the Management of patients with Urea Cycle disorders. *J Pediatr* 138 (Suppl 1):S1-S80
40. 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
41. 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

42. 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
43. Lefeber DJ, Morava E, Jaeken J (2011) How to find and diagnose a CDG due to defective N-glycosylation. J Inherit Metab Dis 34:849-852

PATEICĪBAS

Izsaku dziļu pateicību promocijas darba vadītājiem Dr.med. asoc. profesorei Ritai Lugosvkai 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.

DARBA STRUKTŪRA UN APJOMS

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Darbā ir ievads, literatūras apskats, materiāls, metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, praktiskās rekomendācijas, izmantotās literatūras saraksts (101 literatūras avots). Darba apjoms 104 lappuses, neskaitot pielikumus, 32 tabulas un 15 attēli.