

NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA
Eiropas Sociālais
fonds

IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Eiropas Sociālā fonda projekts Nr. 9.2.6.0/17/I/001 “Ārstniecības un ārstniecības atbalsta personāla kvalifikācijas uzlabošana”

**JAUNDZIMUŠO SKRĪNINGS UN
ATBALSTA SNIEGŠANA VECĀKIEM,
KURU BĒRNIEM DIAGNOSTICĒTA
RETĀ SLIMĪBA**

**Rīga
2019**

ANOTĀCIJA

Šis metodiskais materiāls ir sagatavots un paredzētiem visiem speciālistiem (neonatologiem, pediatriem – ģimenes ārstiem, vecmātēm, medicīnas māsām u.c.), kas iesaistīti jaundzimušo aprūpē. Ņemot vērā, ka no 2019. gada 1. jūlija ir uzsākts paplašināts jaundzimušo skrīnings, speciālistiem nepieciešams iegūt informāciju par retajām slimībām, kuras ir iekļautas jaunajā mātes un bērna aprūpes plānā.

Metodiskā materiāla mērķis ir iepazīstināt lasītājus ar sešām slimībām – fenilketonūriju, galaktozēmiju, iedzimtu biotinidāzes deficītu, hipotireozi, virsnieru garozas hiperplāziju un cistisko fibrozi – pamata līmenī, lai sniegtu priekšstatu par to, kas ir šīs slimības, kādas ir mūsdienu terapijas un diagnostikas iespējas, kāda informācija sniedzama vecākiem, kad slimība tiek diagnosticēta.

Šis metodiskais materiāls sagatavots, izmantojot jaunāko zinātnisko literatūru un publikācijas, kā arī starptautiskās vadlīnijas.

Metodiskā materiāla autore ir ginekoloģe, Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Medicīniskās ģenētikas un prenatālās diagnostikas klīnikas vadītāja Ieva Mālniece.

SATURA RĀDĪTĀJS

IEVADS	5
1. METABOLĀS SLIMĪBAS	6
1.1. Klasiskā galaktozēmija un klīnisko variantu galaktozēmija	6
1.1.1. Kopsavilkums par slimību	6
1.1.2. Diagnostika	6
1.1.3. Slimības vadīšana	7
1.2. Biotinidāzes deficīts	8
1.2.1. Kopsavilkums par slimību	8
1.2.2. Diagnostika	9
1.2.3. Slimības vadīšana	9
1.3. Fenilketonūrija	10
1.3.1. Kopsavilkums par slimību	10
1.3.2. Diagnostika	10
1.3.3. Slimības vadīšana	10
2. ENDOKRĪNĀS SLIMĪBAS	12
2.1. Iedzimta virsnieru garozas hiperplāzija	12
2.1.1. Kopsavilkums par slimību	12
2.1.2. Diagnostika	12
2.1.3. Slimības vadīšana	13
2.2. Iedzimta hipotireoze	13
2.2.1. Kopsavilkums par slimību	13
2.2.2. Diagnostika	14
2.2.3. Slimības vadīšana	14
3. SISTĒMISKĀS SLIMĪBAS	15
3.1. Cistiskā fibroze	15
3.1.1. Kopsavilkums par slimību	15
3.1.2. Diagnostika	15
3.1.3. Slimības vadīšana	15
IZMANTOTĀS LITERATŪRAS UN AVOTU SARAKSTS	16

SAĪSINĀJUMU UN NOSACĪTO APZĪMĒJUMU

SARAKSTS

17-OHP	17-hidroksi-progesterons
AKTH	adrenokortikotropais hormons
BTD	biotinidāze
<i>E. coli</i>	<i>Eschericia coli</i> baktērija
EEG	elektroencefalogramma
GALT	galaktozes-1-fosfāta uridiltransferāze
i/v	intravenozi
MRI	magnētiskās rezonanses izmeklējums
Na	nātrijs
PAH	fenilalanīna hidroksilāze
T4	tīroksīns
TSH	tiroīdstimulējošais hormons

IEVADS

No 2019. gada 1. jūlija Latvijas Republikā tiek uzsākts paplašināts jaundzimušo skrīnings [3]. Līdz šim ilgstoši vienīgās slimības, kurām tika veikts jaundzimušo skrīnings, bija fenilketonūrija un iedzimta hipotireoze [2]. Abas šīs slimības ir diezgan bieži sastopamas Latvijas iedzīvotāju vidū un ir ārstējamas ar vienkāršiem, lētiem līdzekļiem. Uzsākot paplašinātu jaundzimušo skrīningu, rodas nepieciešamība speciālistus iepazīstināt ar vēl četrām retām slimībām – cistisko fibrozi, iedzimtu virsnieru garozas hiperplāziju, iedzimtu biotinidāzes deficītu un klasisko galaktozēmiju. Retās slimības sastop reti: 1 no 2000 cilvēku. Vairums ārstu šīs slimības nepazīst. [1] Tādēļ speciālistiem pietrūkst zināšanu par šo slimību būtību, kā rezultātā var rasties grūtības pamatot vecākiem skrīninga nepieciešamību, un tas var ietekmēt speciālista rīcību, ja skrīninga rezultāti neatbilst normai.

Šajā metodiskajā materiālā ir apkopota īsa informācija par visām sešām paplašinātajā jaundzimušo skrīningā iekļautajām slimībām, to epidemioloģiju, klasiskajiem simptomiem, pamata diagnostikas metodēm un būtiskākajiem ārstēšanas principiem.

Nemot vērā, ka slimības ir sarežģītas un specifiskas, metodiskajā līdzeklī ir atspoguļota tikai galvenā informācija, vēršot uzmanību uz to, ka pilnvērtīgu slimību diagnostiku, izvērtēšanu, ārstēšanu un novērošanu veic pieredzējuši speciālisti – bērnu endokrinologi, bērnu pulmonologi, ģenētiķi, pediatri ar kompetenci retajās slimībās.

Metodiskā materiāla galvenais mērķis ir veidot galveno priekšstatu par jaundzimušo skrīningā iekļautajām retajām slimībām. Padziļināta, pilnvērtīga informācija tiks iegūta, apmeklējot kursus, kuriem šie metodiskie materiāli ir izstrādāti.

1. METABOLĀS SLIMĪBAS

1.1. Klasiskā galaktozēmija un klīnisko variantu galaktozēmija

1.1.1. Kopsavilkums par slimību

Epidemioloģija

Galaktozēmija ir slimība, kas rodas galaktozes metabolisma traucējumu rezultātā un ietver tādas slimības kā klasiskā galaktozēmija, klīnisko variantu galaktozēmija un bioķīmisko variantu galaktozēmija. Rietumu pasaules valstīs slimības prevalence ir 1/40 000 līdz 1/ 60 000. Biežāk šī slimība ir sastopama kaukāziešu izcelsmes populācijā. Sievietes un vīrieši slimo vienādi bieži.

Klasiskā galaktozēmija

Klasiskajai galaktozēmijai tipiski pirmie simptomi parādās zīdaiņu vecumā un izpaužas ar ēdināšanas traucējumiem, sliktu svara dinamiku, aknu šūnu bojājumu, spontānu asiņošanu, *E. coli* izraisītu sepsi. Ja bērns nesaņem galaktozi saturošu uzturu pirmajās desmit dzīves dienās, tad neonatālās pazīmes ātri izzūd un neatīstās tādi simptomi kā aknu mazspēja, sepse un nāve jaundzimušā periodā. Diemžēl, neskatoties uz agrīnu terapiju, bērniem ar klasisko galaktozēmiju saglabājas paaugstināts attīstības aiztures risks, valodas traucējumu (bērības apraksijas un dizartrijas) un motorās funkcijas traucējumu risks. Gandrīz visām sievietēm ar klasisko galaktozēmiju attīstās priekšlaicīgās olnīcu izsīkšanas sindroms.

Klīnisko variantu galaktozēmija

Klīnisko variantu galaktozēmijai ir raksturīgas dzīvību apdraudošas komplikācijas – aknu bojājums ar aknu cirozi, spontānas asiņošanas, slikta svara dinamika, ēdināšanas grūtības u. c. Šī slimība parasti izpaužas afrikāņu izcelsmes iedzīvotājiem. To var nepamanīt jaundzimušo elpas testa skrīningā, jo hipergalaktozēmija nav tik izteikta kā klasiskās galaktozēmijas gadījumā. Ja bērns pirmajās desmit dzīves dienās nesaņem laktozi saturošu uzturu, tad komplikācijas, kas raksturīgas jaundzimušo vecumā, tiek novērstas. Šajā gadījumā pacientiem nav vēlīno komplikāciju. [4]

1.1.2. Diagnostika

Diagnozi klasiskajai galaktozēmijai un klīnisko variantu galaktozēmijai apstiprina paaugstināta galaktozes-1-fosfāta līmeņa koncentrācija eritrocītos un samazināts eritrocītu enzīma galaktozes-1-fosfāta uridiltransferāzes līmenis, un/vai bialēliska patogēna mutācija *GALT* gēnā. [15]

Klasiskās galaktozēmijas gadījumā eritrocītos galaktozes-1-fosfāta līmenis parasti ir augstāks par 10 mg/dL un GALT enzīma aktivitātes nav vai tā ir ļoti zemā līmeni. Savukārt klīnisko variantu galaktozēmijas gadījumā ir raksturīgi, ka eritrocītu GALT enzīma aktivitāte (kuras nav vai kura ir praktiski nenosakāma afrikāņiem) ir daudz augstākā līmenī (t. i., > 10% no normas) smadzenēs un zarnu audos. Citiem indivīdiem ar klīnisko variantu galaktozēmiju GALT enzīma aktivitāte var būt > 1% no normas, bet nekad augstāka par 10–15% no normas. [15]

Jaundzimušo skrīningā gan klasisko galaktozēmiju, gan klīnisko variantu galaktozēmiju var atklāt 100% gadījumu. Programmas, kas mēra kopējo galaktozes līmeni asinīs, nevis eritrocītu GALT enzīma aktivitāti, var palaist garām klīnisko variantu galaktozēmiju.

1.1.3. Slimības vadīšana

Primāro izpausmju novēršana

Ikvienam jaundzimušajam, kuram skrīningā konstatēta pozitīva galaktozēmija, nekavējoties jāpārtrauc laktozi saturošs uzturs, kamēr tiek veikta tālākā izmeklēšana. Ja eritrocītu galaktozes-1-fosfāta koncentrācija ir > 10 mg/dL un eritrocītu GALT enzīma aktivitāte ir ≤ 10% no normas, turpina diētu ar ierobežotu galaktozes daudzumu, visus piena produktus aizvieto ar maisījumiem, kuru sastāvā nav laktozes un kuri satur ne-galaktozes ogļhidrātus; uzturs vairs nav tik svarīgs pēc zīdaiņu un agrīnās bērnības vecuma, tomēr tiek rekomendēts ievērot bezgalaktozes diētu visu atlikušo mūžu. [9]

Izpausmju ārstēšana

Dažos gadījumos pirmā dzīves gada laikā ir nepieciešama kataraktas operatīva terapija. Bērnības apraksijas un runas dizartrijas dēļ nepieciešamas nodarbības ar logopēdu. Attīstības izvērtēšana klīniskā psihologa vadībā jāveic psihologam un pediatram. Skolas vecuma bērniem nepieciešams piemērots atbalsts un speciāla pedagoģiska pieeja, lai attīstītu mācīšanās prasmes. Hormonu aizvietojošā terapija nepieciešama aizkavētas pubertātes un primāras vai sekundāras amenorejas attīstības gadījumā. [15]

Sekundāro komplikāciju novēršana

Ieteikts lietot kalciju, D vitamīnu un K vitamīnu, lai novērstu samazināto kaulu mineralizāciju [15].

Citi svarīgi faktori

Regulāri jāuzmana toksisko metabolītu uzkrāšanās, kas raksturīga kataraktas, valodas attīstības traucējumu, priekšlaicīgas olnīcu izzīdēšanas un osteoporozes gadījumā [15]. Bērni ar

galaktozēmiju nedrīkst saņemt krūts pienu vai mākslīgos maisījumus, kas satur laktozi, ne arī govju pienu, piena produktus un produktus, kas satur kazeīnu vai sūkalas, kā arī medikamentus, kas satur laktozi un galaktozi.

Grūtniecēm ar klasisko galaktozi jāievēro stingra bezlaktozes diēta.

Lai diagnozi noteiktu pēc iespējas ātrāk, nepieciešams veikt grūtnieču diagnostiku ģimenēs, kurās ir atklāta mutācija *GALT* gēnā. Ja tas nav izdarīts grūtniecības laikā, jaundzimušajam nepieciešams veikt *GALT* enzīma līmeņa izmeklēšanu. [15]

1.2. Biotinidāzes deficīts

1.2.1. Kopsavilkums par slimību

Epidemioloģija

Biotinidāzes deficīts ir autosomāli recesīva metabola slimība, kas rodas enzīma trūkuma rezultātā. Slimības prevalence ir 1–9/100 000, bet mutācijas nesējs ir katrs 120. iedzīvotājs [16].

Klīniskā aina

Pacientiem, kuriem slimība netiek ārstēta, parasti novēro šādus simptomus: krampju epizodes (parasti tie ir miokloniski krampji, bet var būt arī *grand mal* un fokālie krampji un infantilās spazmas), muskuļu hipotonija, elpošanas traucējumi – hiperventilācija, balsenes stridors, apnoja, attīstības aizture, dzirdes zudums (sensoneirāls), redzes traucējumi (optiskā atrofija).

Pirmie simptomi neārstētiem pacientiem var izpausties no vienas nedēļas līdz 10 gadu vecumam, tomēr vidēji tie sākas apmēram trīs līdz četrus mēnešu vecumā. Dažiem var būt tikai viens simptoms, bet citiem – vairāki. [7]

Simptomi, kas var parādīties vēlāk: eksantēma, atkārtotas virālas un bakteriālas infekcijas (imūndeficīta dēļ), alopecija, konjunktivīts, kandidāze, ataksija, progresējoša spastiska paralīze un mielopātija.

Pusaudžu vecumā pacientiem var novērot muskuļu vājumu, parēzi ekstremitātēs, kā arī skotomas attīstību [16].

Bērniem un pieaugušajiem ar daļēju biotinidāzes deficītu var būt jebkurš no iepriekš minētajiem simptomiem, bet izpausmes var būt vieglas un pastiprināties stresa situācijās (piemēram, akūta infekcija) [7].

1.2.2. Diagnostika

Izmaiņas analīzēs

Par biotinidāzes deficītu var liecināt metabola acidoze ar ketozi un paaugstināts laktātu, organisko skābju (acidūrija) un amonjaka līmenis asinīs.

Diagnozes noteikšana

Diagnozi var apstiprināt divējādi:

- enzīma biotinidāzes līmenis asinīs (serumā vai plazmā) ir pazemināts vai nav nosakāms;
- veicot molekulāro izmeklēšanu, *BTD* gēnā tiek atrasti bialēliski patogēni varianti.

Izmaiņas citos izmeklējumos

MRI izmeklējumos var konstatēt dažādas smadzeņu struktūras izmaiņas, šīs izmaiņas uz terapijas fona var mazināties un izzust.

EEG var novērot izmaiņas, kas raksturīgas epilepsijai, šīs izmaiņas uz terapijas fona mazinās un izzūd. Pretepilepsijas medikamenti nav efektīvi [16].

Audiogrammā var novērot sensoneirālu dzirdes zudumu.

1.2.3. Slimības vadīšana

Primāro simptomu ārstēšana

Pacientiem jāuzņem biotīns (atsevišķi vai multivitamīnu sastāvā) 5–10 mg/dienā [17] visu atlikušo mūžu. Rekomendē uzņemt tablešu vai pulvera veidā (jaundzimušajiem un zīdaiņiem). Visi simptomi pēc biotīna uzņemšanas parasti izzūd, tomēr var saglabāties dzirdes traucējumi un redzes nerva atrofijas radītie simptomi, it īpaši, ja diagnostika ir ieilgusi. Pēc biotīna terapijas uzsākšanas bērniem parasti notiek strauja psihomotorā attīstība. [16]

Ja slimība nav laikus diagnosticēta un pacientam ir metabola dekompensācija, kas izpaužas ar metabolu ketoacidozi un hiperamonēmiju, krīzi iespējams apturēt, veicot adekvātu rehidratāciju un pēc nepieciešamības ievadot bikarbonātu acidozes novēršanai. Atsevišķos gadījumos nepieciešama hiperamonēmijas korekcija ar nātrija benzoāta un fenilacetāta ievadi. Ja stāvoklis ir ieildzis, var būt nepieciešama hemofiltrācija vai hemodialīze. [7]

1.3. Fenilketonūrija

1.3.1. Kopsavilkums par slimību

Epidemioloģija

Fenilketonūrija ir autosomāli recesīva metabola saslimšana. Slimības incidence pasaulē ir 1/15 000, bet Latvijā incidence ir 1/8000 jaundzimušo.

Klīniskā aina

Ja slimība nav diagnosticēta jaundzimušo skrīningā vai nav ārstēta, pacientam novēro progresējošu attīstības un smagu augšanas aizturi, izteiktu mikrocefāliju, krampju lēkmes, tremoru, ekzēmu, vemšanu, izteiktu sviedru aromātu. Turpmāk attīstās uzvedības izmaiņas (hiperaktivitāte) un motorās funkcijas traucējumi. [14]

Neārstētiem pacientiem attīstās dziļa, neatgriezeniska garīgā atpalcība, kā arī motoro funkciju ierobežojumi [4].

1.3.2. Diagnostika

Slimība tiek diagnosticēta jaundzimušo skrīningā, kura laikā tiek noteikts fenilalanīna līmenis asins paraugā. Slimība tiek apstiprināta, veicot molekulāro ģenētisko izmeklēšanu *PAH* gēnam. Lai slimība rastos, ir nepieciešama mutācija abās alēlēs.

1.3.3. Slimības vadīšana

Primārā terapija

Jaundzimušajam, kuram diagnosticēta fenilketonūrija, nepieciešama adekvāta hidratācija. Būtiski ir saglabāt mātes pienu, pēc tam nodrošinot adekvātu šķidruma tilpumu; daļēji vai pilnīgi (atkarībā no fenilalanīna līmeņa) mātes pienu aizstāj ar speciālu maisījumu, kura sastāvā nav fenilalanīns. Ja fenilalanīna līmenis ir ļoti augsts un pēc sākotnējās terapijas nekrītas pietiekami strauji, nepieciešams intravenozs infūzs. [14]

Turpmāk pacientam ir jāierobežo fenilalanīnu saturoši produkti (produkti ar augstu olbaltumvielu saturu) un jāuzņem aminoskābes, kuras diētas ierobežojumu dēļ netiek uzņemtas dabīgi [11]. Pacientam diēta jāievēro visu mūžu. Diētas neievērošanas gadījumā attīstās smagi garīgi traucējumi, var pievienoties epilepsija.

Atsevišķos gadījumos (atkarībā no mutāciju veida un ņemot vērā provokācijas provi) terapijā var izmantot šaperonu–tetrahydrobiopterīnu. [6] Latvijā šo terapiju var izmantot tikai nelielai daļai pacientu, jo pacientiem visbiežāk sastopama mutācija homozigotā formā, kā rezultātā atlieku enzīms neeksistē un šaperonu terapijai nav nozīmes. Ir arī situācijas, kad pacientam ir kombinēta terapija – gan jāievēro diēta, gan jālieto perorāla šaperonu terapija. [14]

2. ENDOKRĪNĀS SLIMĪBAS

2.1. Iedzimta virsnieru garozas hiperplāzija

2.1.1. Kopsavilkums par slimību

Biežākais (90–95% gadījumu) iedzimtas virsnieru garozas hiperplāzijas cēlonis ir 21-hidroksilāzes (21-OH) nepietiekamība. Slimība ir autosomāli recesīva, un to izraisa mutācija *CYP21A2* gēnā. Otrs slimības cēlonis (~ 5% gadījumu) ir 11-beta-hidroksilāzes deficīts, ko izraisa mutācija *CYP11B1* gēnā. Vēl retāk slimību var izraisīt mutācijas gēnos *HSD3B2* (3β-hidroksi-steroīd-dehidrogenāze-2), *CYP17A1* (17α-hidroksilāze / 17,20-liase), *CYP11A1* (P450_{scc}; holesterola blakusķēžu šķelšanas enzīms), *STAR* (steroidgēnais akūtais regulējošais proteīns StAR), *CYP5A* (citohroms b5), un *CYPOR* (citohroma P450 oksidoreduktāze).

Slimība rodas, jo virsnieru garozā tiek traucēta kortizola sintēze no holesterola. 21-OH nepietiekamības dēļ virsnieru garozā tiek pastiprināti sintezēti androgēnie hormoni, kā rezultātā intrauterīni notiek virilizācija, bet reizēm rodas sālszudes forma. Smagas pakāpes virilizācijas gadījumā, ja attīstās sievišķais auglis, nereti pēc dzimšanas tiek noteikts nepareizs dzimums. Tādēļ ļoti svarīgi ir dzemdību iestādē pareizi izvērtēt ārējos dzimumorgānus. [12]

Izšķir klasisko formu, kas attīstās prenatāli smaga enzīma deficīta dēļ, un neklasisko formu, kas rodas viegla enzīma deficīta rezultātā.

Iedzimtai virsnieru garozas hiperplāzijas klasiskajai formai izšķir:

- 1) parasto virilizējošo formu (~ 25% no visiem pacientiem);
- 2) sālszudes formu (attīstās ~ 75% indivīdu). [12]

Jaundzimušajiem ar klasisko formu ir liels dzīvību apdraudoša stāvokļa attīstības risks, kas rodas elektrolītu disbalansa dēļ.

Savukārt jaundzimušajiem ar neklasisko formu postnatāli novēro hiperandrogēnisma pazīmes. Meitenēm ar neklasisko formu piedzimstot nav virilizācijas pazīmju.

2.1.2. Diagnostika

Diagnozi nosaka, ņemot vērā klīnisko ainu, 17-OHP līmeni jaundzimušo skrīningā un paaugstinātos virsnieru izcelsmes androgēnos hormonus. Neklasisko formu diagnosticē, veicot AKTH stimulācijas provi un nosakot 17-OHP līmeni. Lai diagnosticētu sālszudes formu, nepieciešams noteikt plazmas renīna aktivitāti un elektrolītus serumā. Sālszudes formai raksturīgs

disbalanss – hiperkaliēmija un hiponatriēmija. Bieži attīstās arī hipoglikēmija. Diagnozi apstiprina, atrodot patogēnas mutācijas abās *CYP21A2* (vai citās iepriekšminētajās) gēna alēlēs. Ārējo dzimumorgānu attīstības traucējumu gadījumā obligāts ir kariotipa izmeklējums. [12]

2.1.3. Slimības vadīšana

Izpausmju ārstēšana

Lai maksimāli palīdzētu pacientiem, diagnozi nepieciešams noteikt pēc iespējas ātrāk. Slimības adekvātai terapijai nepieciešama multidisciplināra komanda, kurā atrodas pediatrs, urologs, klīniskais ģenētiķis, psihologs un kuru vada bērnu endokrinologs.

Klasiskajai virsnieru garozas hiperplāzijas formai ir nepieciešama glikokortikoīdu aizvietojošā terapija – hidrokortizons. Papildu glikokortikoīdu deva jāsaņem stresa apstākļos (proti, plānveida operācijas, drudža, šoka, traumas gadījumā). Kad pacients ir pieaudzis, terapijā var lietot prednizolonu un deksametazonu.

Pacientiem ar sālszudes formu papildus jāsaņem arī minerālkortikoīdu aizvietojošā terapija – fludrohidrokortizons, un nepieciešamības gadījumā adaptētajam maisījumam jāpievieno nātrija hlorīds (nepieciešams sālszudes formas gadījumā).

Operatīva virilizācijas pazīmju terapija jāapsver tikai smagos virilizācijas gadījumos un ievērojot, ka jebkura operatīva iejaukšanās var nozīmīgi traucēt seksuālo funkciju.

Neklasiskajai virsnieru garozas hiperplāzijas formai ne vienmēr ir nepieciešama terapija. Daudziem indivīdiem izpausmes parādās tikai pubertātes laikā vai pēc dzemdībām. Būtiskākā terapija ir kaulu blīvuma saglabāšana, priekšlaicīgas pubertātes ārstēšana, policistisko olnīcu sindroma ārstēšana.

2.2. Iedzimta hipotireoze

2.2.1. Kopsavilkums par slimību

Iedzimta hipotireoze ir bieži sastopama slimība, kuras incidence ir 1/2000 līdz 1/4000 jaundzimušo.

Pirmie simptomi parasti attīstās pāris mēnešu vecumā, biežākās klīniskās pazīmes ir ilgstošs miegs, ēdināšanas traucējumi, aizcietējumi, ieilgusi dzelte, miksedēmas pazīmes, plaši avotiņi, makroglosija, nabas trūce un hipotonija. Turpmāk bērns lēni aug, ir kavēta psihomotorā attīstība. Ja bērns netiek ārstēts, novēro smagu garīgu atpalcību un mazu augumu.

Iedzimta hipotireoze var būt permanenta vai pārejoša. 85% gadījumu cēlonis ir vairogdziedzera disģenēze, bet 10–15% gadījumu – iedzimta vairogdziedzera hormonu biosintēzes kļūda.

Sekundāra iedzimta hipotireoze var attīstīties iedzimta hipopituitārisma, kā arī perifēro audu vairogdziedzera hormonu nejutības gadījumā.

Pārejoša iedzimta hipotireoze attīstās priekšlaikus dzimušiem bērniem endēmiskajos joda deficīta reģionos [10].

2.2.2. Diagnostika

Diagnozi nosaka, veicot jaundzimušo skrīningu, bet apstiprina, nosakot TTH un FT4 līmeni asins serumā. Turklāt jaundzimušo skrīnings balstīts tikai (!) uz primārās hipotireozes diagnostiku (netiek noteikta sekundārā).

Atsevišķos gadījumos nepieciešama papildu izmeklēšana – ultrasonogrāfija.

2.2.3. Slimības vadīšana

Visiem pacientiem ar iedzimtu hipotireozi jāsaņem mūžilga hormonu aizvietojošā terapija ar levotiroksīnu. Rekomendētā sākuma deva ir 10–15 mcg/kg/dienā. Pacientam jāveic regulāra TSH un T4 līmeņa kontrole. [10]

Bērniem, kuriem savlaicīgi (līdz 2. dzīves nedēļai) uzsākta hormonu aizvietojošā terapija, intelekta līmenis ir vienāds ar vienaudžiem. Zemāks intelekts var attīstīties bērniem, kuriem terapija uzsākta vēlāk par 30 dienu vecumu, kā arī gadījumā, ja lietotas mazākas L-tiroksīna devas nekā rekomendēts, kā arī smagu hipotireoīdisma formu gadījumā.

3. SISTĒMISKAS SLIMĪBAS

3.1. Cistiskā fibroze

3.1.1. Kopsavilkums par slimību

Cistiskā fibroze ir visbiežāk sastopamā ģenētiskā slimība eiropiešu rasē. Slimības prevalence ir 1/8000 līdz 1/10 000 iedzīvotāju. Tā ir hroniska progresējoša slimība, kuras pirmās izpausmes parasti novēro agrā bērnībā, retāk jau piedzimstot novēro mekonija ileusu. [13]

Slimība var skart jebkuru iekšējo orgānu, bet galvenās sūdzības rada elpošanas sistēma (hronisks bronhīts), aizkuņģa dziedzeris (mazspēja, pusaudžu diabēts, pankreatīts), retāk – zarnu trakts (obstrukcija) vai aknas (ciroze). Visbiežāk sastopamai cistiskās fibrozes formai raksturīgi elpošanas traucējumi, gremošanas problēmas (steatoreja un aizcietējumi) un netipiska augšana. Vīrieši bieži vien ir neauglīgi. Sastopamas arī formas ar vēlīnu sākumu, kuras parasti norit vieglāk vai izpaužas tikai ar vienu no simptomiem.

Slimību izraisa mutācijas abās *CFTR* gēna alēlēs.

3.1.2. Diagnostika

Diagnostika notiek, veicot sviedru testu, kā arī nosakot mutācijas *CFTR* gēnā. Jaundzimušo skrīningā iespējams diagnosticēt līdz pat 95% gadījumu. [5]

3.1.3. Slimības vadīšana

Slimību uzrauga multidisciplināra cistiskās fibrozes komanda, kuras sastāvā ir pulmonologs, gastroenterologs, fizioterapeits, uztura speciālists [8].

Slimības terapija galvenokārt ir simptomātiska. Galvenais uzdevums ir bronhodrenāža, laicīga antibakteriāla terapija, aizkuņģa dziedzeru enzīmu aizvietojošā terapija un uztura bagātinātāju uzņemšana gremošanas traucējumu dēļ. Vidējā dzīvildze cistiskās fibrozes pacientiem ir 35–40 gadi. [5]

Atsevišķu mutāciju gadījumā pasaulē pieejama etioloģiska terapija ar transmembrānu vadīšanas regulācijas modulatoriem [8].

IZMANTOTĀS LITERATŪRAS UN AVOTU SARAKSTS

1. Lejnieks, A. et al. (2014). *Retās slimības*. Medicīnas apgāds, Rīga.
2. Par Mātes un bērna veselības uzlabošanas plānu 2018.–2020. gadam, MK rīkojums Nr. 259. Rīgā, 2018. gada 6. jūnijā (prot. Nr. 27, 36. §).
3. Veselības aprūpes organizēšanas un finansēšanas kārtība, MK noteikumi Nr. 1046 Rīgā, 2006. gada 19. decembrī (prot. Nr. 68 60.§).
4. Cassidy, S. B., Allanson, J. E. (2010). *Management of Genetic Syndromes*. Wiley-Blackwell.
5. Castellani, C. et al. (2018). ECFS best practice guidelines. The 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis*. [e-publikācija]. Pieejams no [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(18\)30029-8/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(18)30029-8/fulltext) [skatīts 28.02.2019.].
6. Christ, S. E. et al. (2013). The effects of tetrahydrobiopterin (BH4) treatment on brain function in individuals with phenylketonuria. *Neuroimage Clin*. [e-publikācija]. Pieejams no <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3871382/> [skatīts 28.02.2019.].
7. Cowan, T. M. et al. (2010). Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *ACMG Standarts and guidelines* [e-publikācija]. Pieejams no <https://www.nature.com/articles/gim201070> [skatīts 28.02.2019.].
8. DeSimone, E. et al. (2018). Cystic fibrosis: Update on treatment guidelines and new recommendations. *Uspharmacist*. [e-publikācija]. Pieejams no <https://www.uspharmacist.com/article/cystic-fibrosis-update-on-treatment-guidelines-and-new-recommendations> [skatīts 28.02.2019.].
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3871382/> [skatīts 28.02.2019.].
9. Kerckhove, K. V. et al. (2015). Consensus on the guidelines for the dietary management of classical galactosemia. *Clinical Nutrition ESPEN*. [e-publikācija]. Pieejams no [https://clinicalnutritionespen.com/article/S2212-8263\(14\)00048-7/pdf](https://clinicalnutritionespen.com/article/S2212-8263(14)00048-7/pdf) [skatīts 28.02. 2019.].
10. Leger, J. et al. (2014). European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *JCEM* [e-publikācija]. Pieejams no <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4207909/> [skatīts 28.02.2019.].
11. MacLeod, E. L., Ney, D. M. (2010). Nutritional Management of Phenylketonuria. *Ann Nestle Eng*. [e-publikācija]. Pieejams no <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901905/> [skatīts 28.02.2019.].

12. Speiser, P. W. et al. (2018). Congenital Adrenal Hyperplasia Guideline Resources. *JCEM*. [e-publikācija]. Pieejams no <https://www.endocrine.org/guidelines-and-clinical-practice/clinical-practice-guidelines/congenital-adrenal-hyperplasia-guideline-resources> [skatīts 28.02.2019.].
13. Stevenson, R. E., Hall, J. G., Everman, D. B. (2016). *Human Malformations and Related Anomalies*, 3rd ed., Oxford, UK.
14. Wegberg, A. M. J. et al. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. [e-publikācija]. Pieejams no <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639803/> [skatīts 28.02.2019.].
15. Welling, L. et al. (2017). International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis*. [e-publikācija]. Pieejams no <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5306419/> [skatīts 28.02.2019.].
16. Wolf, B. (2016). Biotinidase Deficiency. *GeneReviews*. [e-publikācija] Pieejams no <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/> [skatīts 28.02.2019.].
17. Zschocke, J., Hoffmann, G. F. (2012). *Vademecum Metabolicum*, 3rd ed. Schattauer, UK.