

Higikloriidid ja tsüstilise fibroosi diagnostika

Sirje Leedo

ELMÜ üldkoosolek

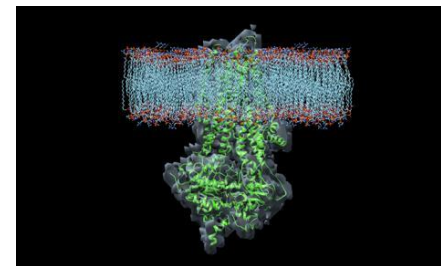
05.04.2024

TSÜSTILINE FIBROOS

- TF on autosoom-retsessiivselt päranduv haigus
- põhjus on mutatsioonide esinemine transmembraanse juhtivuse regulaatorgeenis (CFTR), mis asub 7. kromosoomi pikal õlal, regioonis 7q31.2.
- Lapsel saab TF avalduda ainult siis, kui laps pärib mõlemalt vanemalt vigase geeni.
- Eestis on TF esinemissagedus 1 : ~7500 elussünni kohta.
- TF on eluaegne haigus, mis võib eluiga lühendada.
- TF põhjustavaid erinevaid mutatsioone CFTR-geenis võib olla tuhandeid (Dynamed andmetel >2000 mutatsiooni, millest < 300 on haigust määravad)
Eestis: levinumateks muutusteks CFTR geenis on mutatsioonid p.F508del ja c.262_263delTT, mis on ka Põhja-Euroopas sagedasemad.

CFTR - transmembraanse juhtivuse regulaatorgeen

CFTR geen kodeerib 1480 aminohappes koosnevat valku.



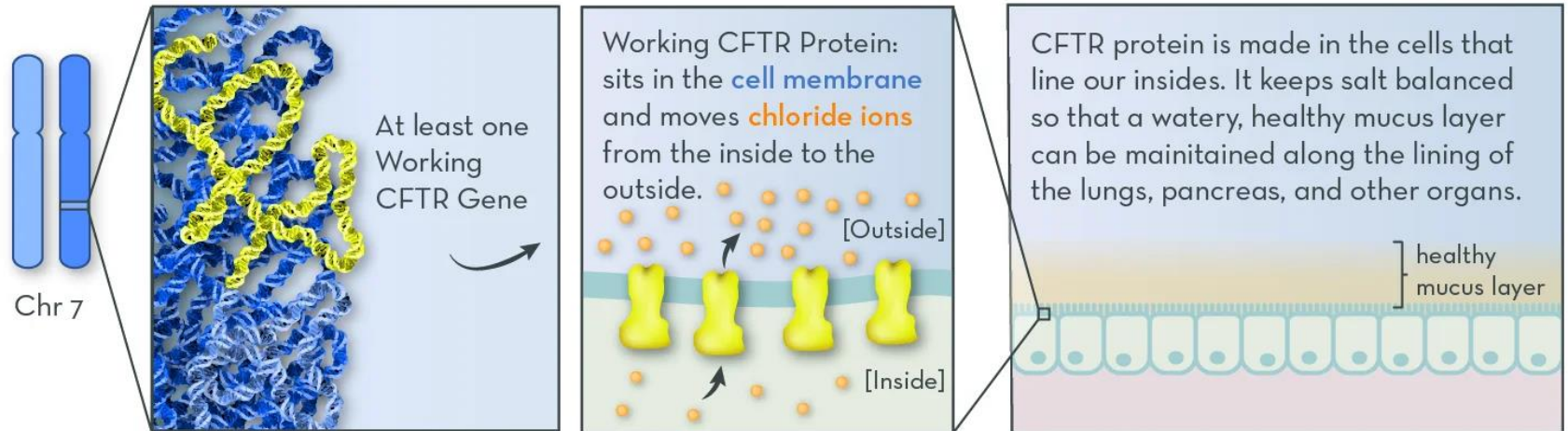
CFTR valku leidub paljude elundite epiteelkudedes, mis vooderdab hingamisteid, sapijuhasid, soolestikku, pankrease juhasid, higinäärmeid, siinuseid, reproduktiivsüsteemi).

CFTR-valguahel volditakse kokku torukujuliseks, mis läbib rakku ümbritsevat rakumembraani ja funktsioneerib kloriidiooni transportiva kanalina.

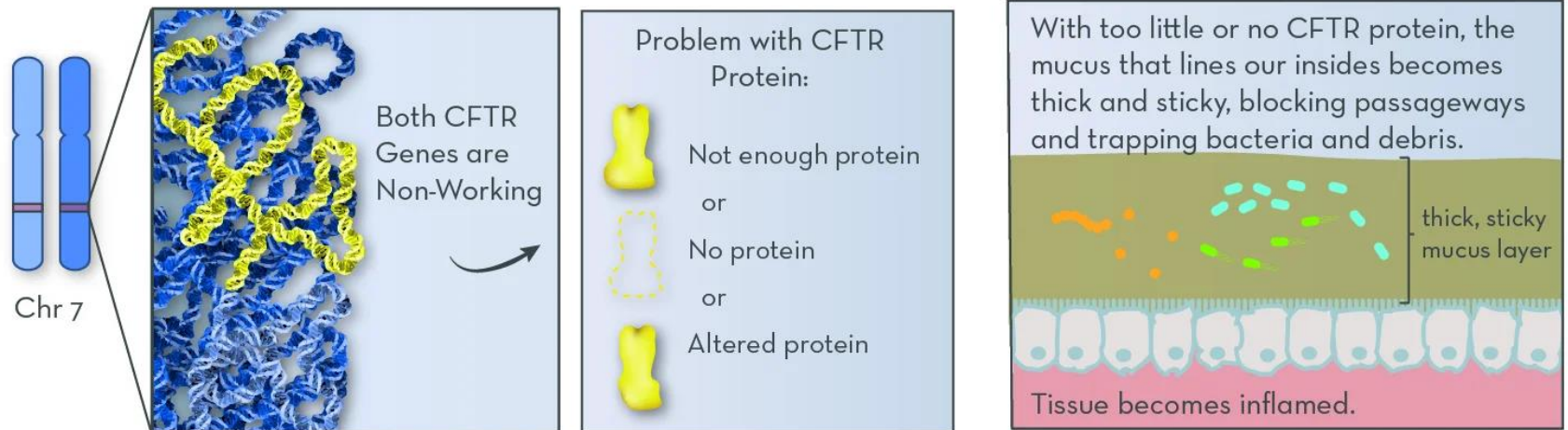
Mutatsiooni tagajärjel:

- CFTR valk ei tööta hästi, ei toodeta piisavas koguses või ei toodeta üldse
- epiteelirakkudes häirub rakumembraani kloriidikanalite läbitavus ja seetõttu kloriidioonide transport
- häirub mineraalide ja vee tasakaal kõigis keha sekreetides ning nende viskoossus tõuseb oluliselt

Healthy Person:



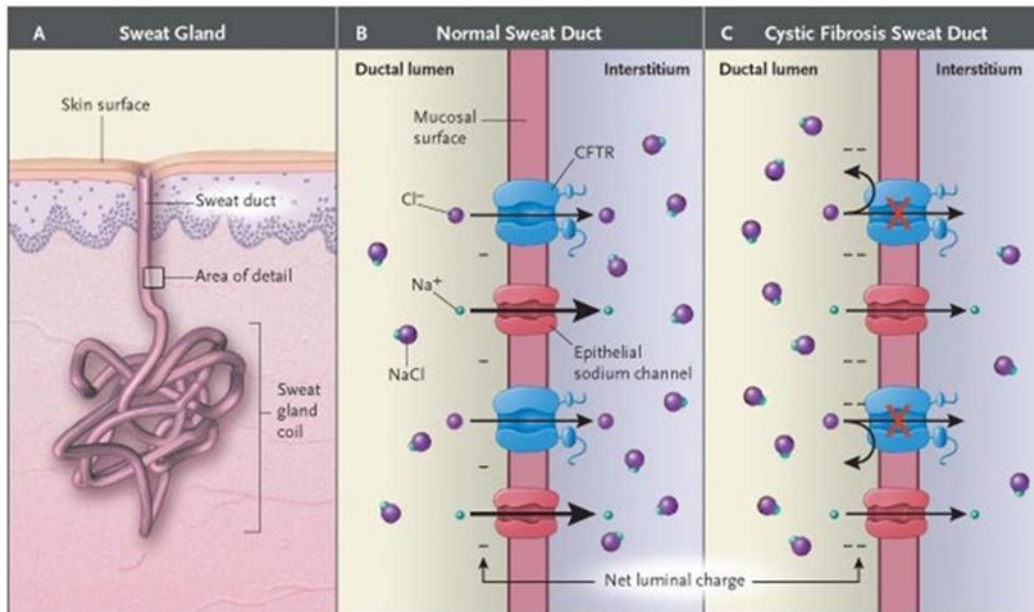
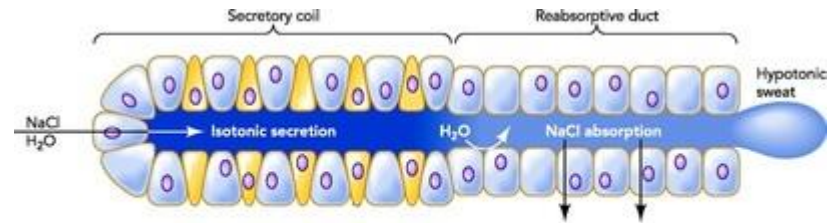
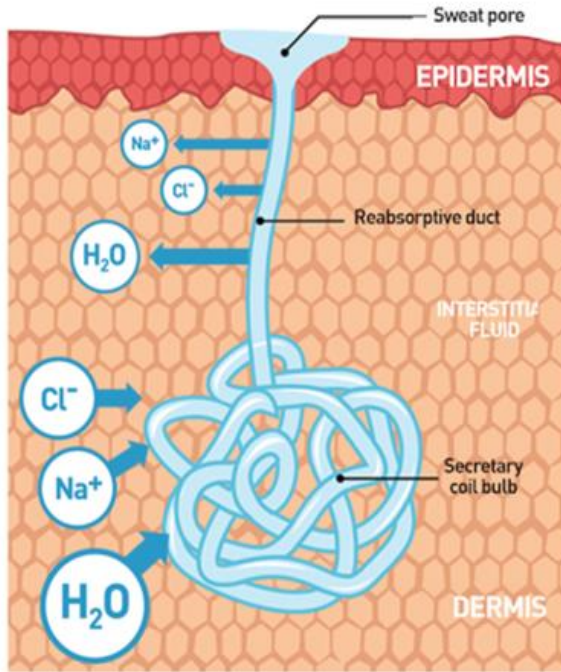
Person with Cystic Fibrosis:



DNA

PROTEIN

CELL/TISSUE



TF puhul on häiritud kloori ionide tagasiimendumine primaarhigist läbi CFTR kanalite.

Haiguse avaldumine

Haigus avaldub hulgisüsteemse patoloogiana:

TF-ga haigel koguneb sitke lima erinevates organites, sealhulgas hingamisteedes, soolestikus, kõhunäärmes ja maksas.

Klassikalistel juhtudel esineb:

1) progresseeruv obstruktiivne kopsuhaigus

- bronhiaalnäärmed toodavad liiga paksu viskooset sekreeti, mis ummistab väikesi bronhe; lisanduvad infektsioonid (stafülokokk ja pseudomonas)
- korduvad põletikud kahjustavad kopsukude, areneb emfüseem, mille tagajärjel väheneb hingamispind, hiljem kujuneb sidekoestumine

2) kõhunäärme eksokriinne puudulikkus

- seedefermendid kleepuvad kõhunäärme juhadesse ega jõua soolestikku, põhjustades sellega toidu puudulikku seedimist ning valkude ja rasvade vaegimendumist
- seedehäired viivad alatoitumusele ja kasvupeetusele

3) kloriidide sisalduse suurenemine higis

Haiguse avaldumine

- Vanus
 - vastsündinud (esmasrooja peetumine soolestikus, pikaajaline kollasus, ebaregulaarne seedetegevus)
 - imiku- ja lapseiga (kaalu- ja kasvupeetus, krooniline köha, hingamisraskused, sagedased hingamisteede põletikud, ninapolüübid, kõhuvalud, kõhukinnisus)
 - täiskasvanud (meeste viljatus)

- Kliinilise pildi varieerumine

sõltub patsiendi genotüübist, mutatsiooni tüübist (asendus- või stoppmutatsioon), molekulaarsest mehhanismist ja lokalisatsioonist geenis

- kliiniliselt kõige raskema vormina avaldub mutatsioon, kui CFTR kloorikanal rakumembraanis üldse puudub
- teatud mutatsioonide korral, kui kloorikanal rakumembraanis osaliselt funktsioneerib, võib esineda leebem haiguspilt:

* kahjustatud on ainult üks elundisüsteem (näiteks ninapolüpoos, krooniline kopsuhaigus pankrease puudulikkuseta, viljatus meestel)

TF UURINGUD

- vastsündinute sõeluuring – TF pilootprojekt alates apr.2023
- kloriid higis
- CFTR geeni mutatsioonid (2 põhimutatsiooni või kogu geeni sekveneerimine)
- kliiniline hindamine

TF diagnoosi kriteeriumid:

1. positiivne sõeltest **või** patsiendil on sünnil/hilisemas elus tsüstilisele fibroosile viitavad kliinilised tunnused **ja**
2. kloriid higis on ≥ 60 mmol/L **ja/või**
3. kaks TF põhjustavat CFTR geeni mutatsiooni erinevates alleelides

Kloriid higis:

≥ 60 mmol/L – kinnitab TF diagnoosi

30–59 mmol/L - piiripealsed väärtused (testi korrata, mutatsioonide testimine)

≤ 29 mmol/L - TF ei ole tõenäoline

mõnede mutatsioonide korral võib higikloriidide tulemus jääda normaalseks

positiivse vastsündinu sõeluuringuga patsientidel ei pruugi välistada TF diagnoosi, kui esinevad kliinilised tunnused

Ebaselge diagnoos (CFSPID CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis)

Asümptomaatiline imik, kellel on CF positiivne sõeluuringu tulemus ja/või higikloriidi väärtus < 30 mmol/L ja kaks CFTR varianti, millest vähemalt ühel on ebaselge seos CF fenotüübiga

või

piiripealne higikloriidi väärtus (30–59 mmol/L) ja üks või null CF põhjustavat mutatsiooni.

KLORIID HIGIS

1. Higi kogumine (Laste ja noorukite arenduse ja taastusravi keskus)

- higinäärmete lokaalne stimuleerimine (pilokarpiin-ionoforees)
- higi kogumine filterpaberile stimulatsioonialalt

Testi võib teha TF kahtluse korral

- asümptomaatilistele lastele vanuses ≥ 10 päeva, kaaluga ≥ 2 kg ja viljastumisjärgse vanusega ≥ 36 nädalat
- sümptomaatilisel vastsündinul alates 48 h vanusest, kui saavutatakse adekvaatne higi kogus
- täiskasvanutele

Patsient peab olema ilma olulise süsteemse haiguseta, normaalselt hüdreeritud, palavikuvaba ega tohi saada kortikosteroidravi. Patsiendil ei tohi olla turseid, testi teostamise piirkonnas ei tohi olla ekseemi või punetust.

Labor

- valmistab töölahused ionoforeesiks
- kaalub protseduuri eel ja järel filterpaberi koos klaasbüksiga (arvutab higi koguse mg)



KLORIID HIGIS

2. Higi kaalumine ja kloori-ioonide kontsentratsiooni määramine proovis (Ühendlabor)

proovi tiitrimine elektrokeemilisel meetodil (alates sept.2023) analüsaatoril Titroline 7000

Ag/AgCl elektrood

Mõõdetakse Cl- lahuses pinge (U) mV

$\text{NaCl} + \text{AgNO}_3 \rightarrow \text{AgCl} \downarrow + \text{NaNO}_3$

Automaatne tiitrimine

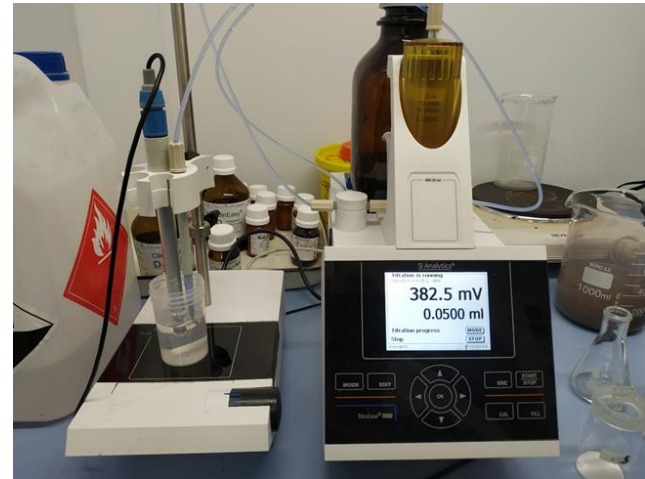
Meetod on arendatud (IVD puudub), valideeritud.

Mõõtmispiirkond:

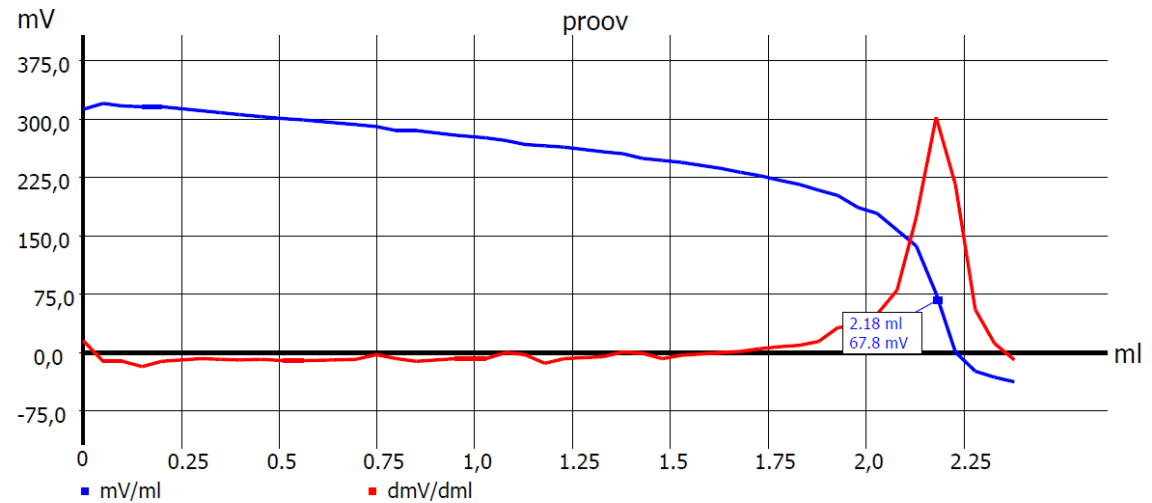
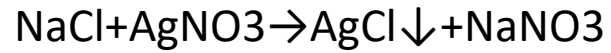
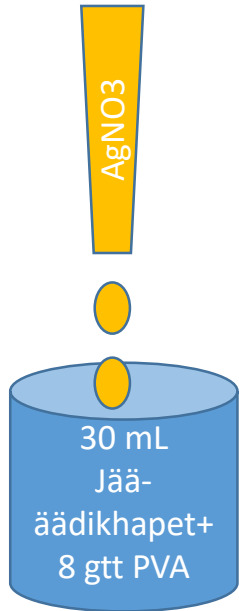
50 μL (mg) proovi puhul on 9,35 - 372 mmol/L

100 μL (mg) proovimaterjali puhul 4,67 - 186 mmol/L

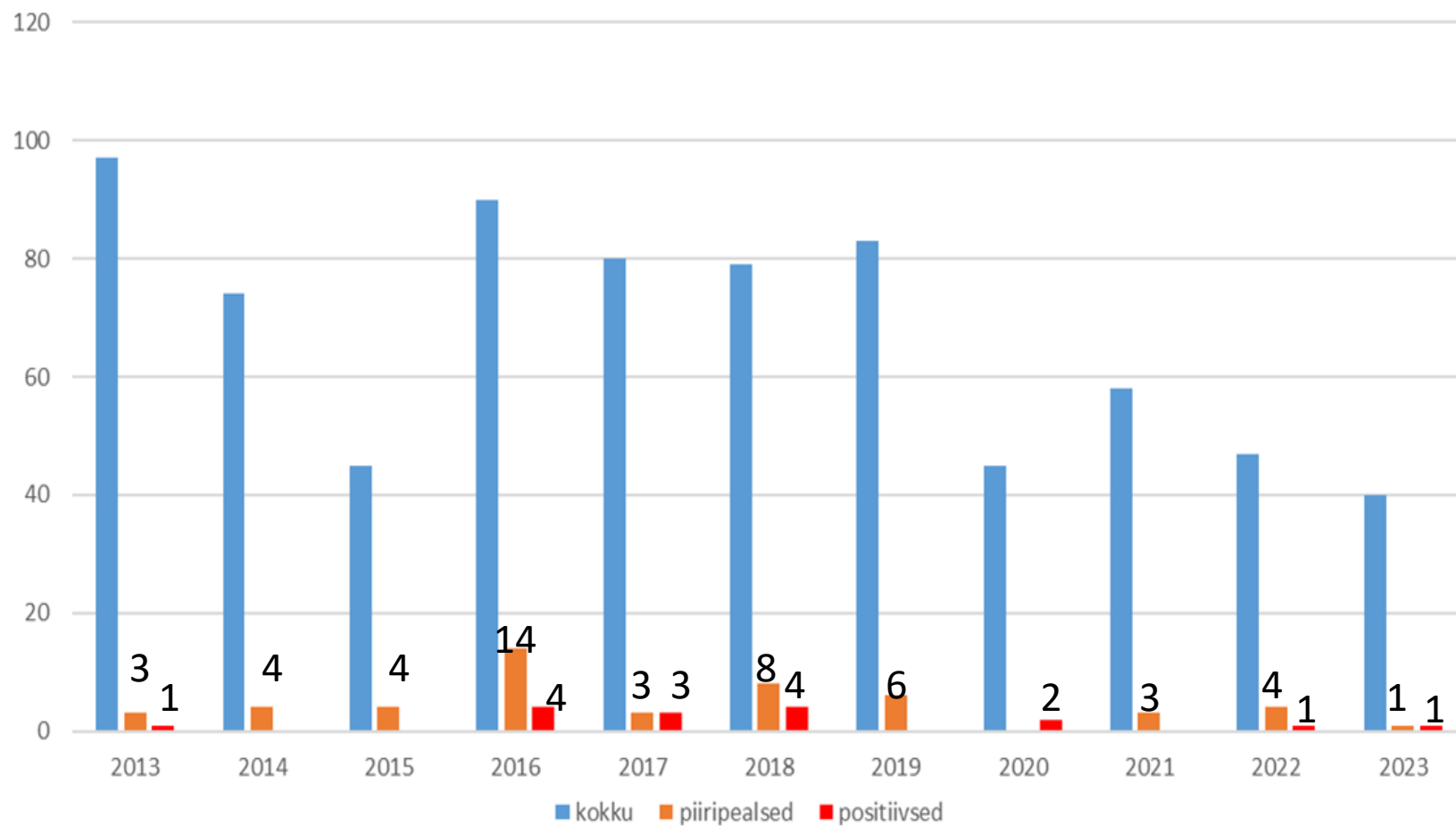
Kui higi kogus on < 50 mg, siis proovi adekvaatsust saab hinnata alles proovi tegemise järgselt sõltuvalt higikloriidide sisaldusest.



Määramiskäik



Kloriid higis analüüside arv



CFTR modulaatorravi

Defektset kloorikanalit korrigeerivate ja moduleerivate ravimite kasutuselevõtmisega on haiguse kontrollimine muutunud paremaks.

Uued tsüstilise fibroosi ravimid toimivad ainult teatud kindlate geenikombinatsioonidega patsientidele, teatud vanusepiirid.

≥6a patsiendid, kellel on CFTRis vähemalt üks F508del mutatsioon

Toimemehhanism (Kaftrio, ivakaftoor):

- CFTR-geeni parandajad, mis seonduvad CFTR-valgu eri piirkondadega ja hõlbustavad muteerunud CFTR-i töötlemist rakkudes: rakupinnale jõudva CFTR valgu hulk suureneb
- võimendab CFTR-valgu kanali avamist (väravafunktsioon) raku pinnal

Paraneb kopsufunktsioon ja elukvaliteet ning vähenevad kopsuinfektsioonide ägenemised.

Higi kloriididesisaldus väheneb ravieelselt tasemelt ja see püsib raviperioodi jooksul.

Teiste CFTR-i mutatsioonide variantide puhul ei ole selge, kas ja mil määral ravim toimib.

Kas nende laste elu pole piisavalt kulutõhus?

www.lastefond.ee



Maria las lämbub?

Tähtline fibroos on pinnakas hingamisteed ja seedesüsteemi haigus, millele on olemas tõhusad ravimid, kuid tervisekassa neid ei rahasta. Põlvide laste elud on jätud sootse ... ja annetajate hooleks. Palun aita neil hingata ja edasi elada!

900 5025 5 € 900 5100 10 € 900 5500 50 € Lastefond



Maarek las lämbub?

Tähtline fibroos on pinnakas hingamisteed ja seedesüsteemi haigus, millele on olemas tõhusad ravimid, kuid tervisekassa neid ei rahasta. Põlvide laste elud on jätud sootse ... ja annetajate hooleks. Palun aita neil hingata ja edasi elada!

900 5025 5 € 900 5100 10 € 900 5500 50 € Lastefond

- 10-aastane Katre
- 11-aastane Ksenia
- 12-aastane Nora-Liisa
- 15-aastane Aleksander
- 24-aastane Marie-Kristiin
- 25-aastane Kaia