

PREVENCIJA RETKIH BOLESTI

Dragana Janić

*Univerzitetska dečja klinika, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Republika Srbija*

Uvod

Prevenција obuhvata identifikaciju glavnih i pridruženih uzroka oštećenja zdravlja radi njihovog sistematskog otklanjanja ili ublažavanja na nivou celokupne populacije. Na organizacionom nivou deli se na primarnu prevenciju (sprečavanje), sekundarnu prevenciju (lečenje) i tercijarnu prevenciju (rehabilitaciju). Kako bi se navedeni cilj ostvario neophodan je interdisciplinarni pristup u čijem osmišljavanju i realizaciji ravnopravno učestvuju istraživači iz bazičnih naučnih oblasti, autori kliničkih ispitivanja, epidemiolozi, statističari, psiholozi i analitičari ljudskog ponašanja, stručnjaci za komunikaciju, ekonomisti, organizatori zdravstvene službe i kreatori zdravstvene politike. Ovakav pristup uveliko je krunisan uspehom u prevenciji zaraznih bolesti, saobraćajnih, sportskih ili priveda na radu, kao i mnogih hroničnih nezaraznih oboljenja. Isti princip se, iako to na prvi pogled ne zvuči logično, umnogome može primeniti i na retke bolesti.

Retkim oboljenjima smatraju se ona čija incidencija ne prelazi 1 na 2000 živorođenih [1]. Međutim, iako je svako od ovih oboljenja ponaosob po definiciji veoma retko, obolevanje od neke od preko 7000 poznatih retkih bolesti zapravo je prilično česta pojava, koja prema procenama zahvata oko 400 miliona osoba u svetu, odnosno 30 miliona u Evropi. Oko četiri petine retkih bolesti uzrokovano je genetičkim činiocima. U grupu retkih bolesti spadaju mnoga ozbiljna hronična oboljenja koja ugrožavaju život. Većina retkih bolesti ispoljava se već u detinjstvu [2]. Uprkos tome što na prvi pogled primena principa prevencije kod ove grupe oboljenja deluje neprikladno, s obzirom da se većina njih ne mogu preduprediti per se, moguće je preduprediti ili ublažiti njihove posledice i time smanjiti rizik pojave komplikacija, poboljšati kvalitet života pogođenih osoba i njihovih porodica i umanjiti često astronomske troškove s kojima je skopčano dugogodišnje, odnosno doživotno lečenje mnogih retkih bolesti.

Rano otkrivanje i koncept skrininga

Skrining označava sistematsko izvođenje određenih pregleda ili analiza kod zdravih osoba, odnosno kod svih jedinki u određenoj populaciji, sa ciljem ranog otkrivanja datog oboljenja ili faktora rizika za njegov nastanak. Na žalost, u ovom trenutku ne postoji zadovoljavajući prevod ove engleske reči na naš jezik, mada su predloženi termini „prosejavanje“ i „probir“.

Da bi skrining bio svrsishodan potrebno je da budu ispunjeni Vilson-Jungnerovi kriterijumi: 1) oboljenje o kojem je reč mora biti značajan narodno-zdravstveni problem; 2) patogeneza mora da bude poznata; 3) mora da postoji prepoznatljiv preklinički ili rani simptomatski stadium; 4) mora da postoji jednostavan i lako izvodljiv test koji je prihvatljiv za stanovništvo i pouzdan, uz visoku senzitivnost i specifičnost; 5) mora da postoji zvanično priznato lečenje; 6) blagovremena dijagnoza mora povoljno da se odražava na ishod lečenja; 7) dijagnoza i lečenje moraju da budu ekonomični; 8) proces otkrivanja obolelih mora da bude kontinuiran [3].

Skrining na retke bolesti

Cilj Međunarodnog konzorcijuma za istraživanje retkih bolesti (*International Rare Diseases Research Consortium*) za period 2017-2027. godine je „da se svim osobama koje žive s retkom bolešću omogući pouzdana dijagnoza, staranje i raspoloživo lečenje najkasnije do godinu dana po javljanju lekaru“ [4]. Važan preduslov za ostvarenje ovog cilja je i podizanje opšte svesti o problematici retkih bolesti. U znak podrške, poslednji dan februara svake godine proglašen je za Dan retkih bolesti. Obeležava se tako što se milioni pacijenata, članova porodica, lekara i poznatih ličnosti okupljaju širom sveta kako bi podelili s drugima svoje pripovedi o životnim izazovima koje povlači nošenje s retkom bolešću i izvore nadahnuća u borbi za njihovo prevazilaženje [5].

Opšti narodno-zdravstveni pristup prevenciji retkih bolesti morao bi da obuhvati sledeće elemente: 1) procenu ukupne prevalencije i razmera posledica po zdravlje stanovništva; 2) uspostavljanje odgovarajućih populacionih registara za aktivno praćenje; 3) detaljnije upoznavanje prirodnog toka bolesti i mogućih terapijskih intervencija uz razvijanje kliničkih smernica; 4) sprovođenje istraživanja radi određivanja etiologije; 5) evaluaciju zdravstvenih postupaka i njihovih ishoda;

6) prikupljanje i distribuciju informacija zasnovanih na dokazima i uspostavljanje standarda nege; i 7) obezbeđivanje jednakosti svih pacijenata u dostupnosti odgovarajućih intervencija i usluga [5].

Može se utvrditi da su kod mnogih retkih bolesti Vilson-Jungnerovi kriterijumi u glavnim crtama zadovoljeni. Skrining se najčešće obavlja uz pomoć uzorka krvi iz pete novorođenčeta, koji se često nanosi na filter-papir radi čuvanja (Gatrijeva kap). Detekcija obolelih osoba može se zasnivati na analizi gena, proteina, enzimske aktivnosti, metaboličkog puta ili pojedinačnog metabolita. Mada u ogromnoj većini zemalja sveta postoji skrining novorođenčadi na neke od retkih bolesti, postoje velike razlike od zemlje do zemlje [6]. U ovom trenutku u Srbiji se redovno i obavezno sprovodi skrining na dve retke urođene bolesti: fenilketonuriju [7] i kongenitalni hipotireoidizam [8]. Ova dva oboljenja najčešća su meta skrininga s obzirom da u najvećoj meri zadovoljavaju Vilson-Jungnerove kriterijume. Skrining na fenilketonuriju se rutinski obavlja u sedam, a na kongenitalni hipotireoidizam u osam od jedanaest zemalja jugoistočne Evrope [9]. U Evropi je, inače, upotreba skrininga veoma raznolika: dok je u nekim zemljama pokriveno više od 30 oboljenja, postoje i takve gde se skrining sprovodi samo na četiri [10]. U Sjedinjenim Američkim Državama je pak, uopšte uzet, skriningom u većini saveznih država obuhvaćeno više od 50 retkih bolesti, premda ovaj broj donekle uvećava zasebno ubrajanje pojedinačnih hemoglobinopatija [11].

Važećom preporukom Savetodavnog komiteta za nasledne bolesti kod novorođenčadi i dece, čija aktuelna verzija datira iz 2016. godine, u SAD je definisan „preporučeni univerzalni skrining panel“ koji se sastoji od osnovnog spiska od 34 oboljenja i proširenog spiska na kojem se nalazi još 26. Oboljenja za koja se preporučuje skrining mogu se podeliti na nekoliko grupa: poremećaje metabolizma organskih kiselina, poremećaje oksidacije masnih kiselina, poremećaje metabolizma aminokiselina, endokrine poremećaje, hemoglobinopatije, kao i grupu u kojoj su „ostala“ oboljenja bez zajedničkog imenitelja. Poremećaji metabolizma organskih kiselina u osnovnom skrining panelu su propionska acidemija, metilmalonska acidemija, izovalerijska acidemija, deficit 3-metilokrotonil-CoA-karboksilaze, 3-hidroksi-3-metilglutarna acidurija, deficit sintetaze holokarboksilaze, deficit β -ketotiolaze i glutarna acidemija tipa 1, dok sekundarnom panelu iz ove grupe pripadaju metilmalonska acidurija sa homocistinurijom, malonska acidemija, izobutirilglicinurija, 2-metilbutirilglicinurija, 3-metilglutakonska acidurija i 2-metil-3-hidroksibuterna acidurija. Od poremećaja oksidacije masnih kiselina, osnovna preporuka za skrining odnosi se na defekt preuzimanja karnitina, deficit dehidrogenaze kratkolančanih acil-CoA, deficit dehidrogenaze veoma dugolančanih acil-CoA, deficit dehidrogenaze dugolančanih L3-hidroksi acil-CoA i deficijenciju trifunkcijskog proteina, a proširena na deficit dehidrogenaze kratkolančanih acil-CoA, deficit dehidrogenaze srednje/dugolančanih L3-hidroksi acil-CoA, glutarnu acidemiju tipa 2, deficit tiolaze srednjelančanih ketoacil-CoA, deficit 2,4-dienoil-CoA reduktaze, deficit karnitin-palmitoiltransferaze tipa 1 i 2, kao i deficit karnitin-acilkarnitin translokaze. U aminokiselinske poremećaje predložene za osnovni skrining ubrajaju se arginosukcinatna acidurija, citrulinemija tipa 1, bolest mokraćne nalik na javorov sirup, homocistinurija, klasična fenilketonurija i tirozinemija tipa 1, a prošireni argininemija, citrulinemija tipa 2, hipermetioninemija tipa 2, benigna hiperfenilalaninemija, defekti biopterina u sintezi i regeneraciji kofaktora, kao i tirozinemija tipa 2 i 3. Od endokrinih poremećaja skrining se preporučuje na kongenitalni hipotireoidizam i kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju i to u okviru osnovnog panela. U osnovnom panelu su i tri hemoglobinopatije - srpasta anemija, β -talasemija i hemoglobin SC, dok proširenom pripada veliki broj oboljenja iz ove grupe. U heterogenu grupu „ostalih“ oboljenja u osnovnom panelu za skrining spadaju deficit biotinidaze, teška kongenitalna srčana oboljenja, cistična fibroza, klasična galaktozemija, glikogenoza tipa 2 (Pompeova bolest), kongenitalno oštećenje sluha, teška kombinovana imunodeficijencija, mukopolisaharidoza tipa 1 i adrenoleukodistrofija vezana za X-hromozom; u proširenom panelu su deficit galaktoepimeraze, deficit galaktokinaze i T-ćelijske imunodeficijencije [12].

Pogled u budućnost: obećanja postgenomske ere

U budućnosti, sve monogenske retke bolesti će biti moguće otkriti na rođenju (pa i prenatalno) uz pomoć genomskog sekvenciranja naredne generacije, čija se cena ubrzano smanjuje a dostupnost povećava [13]. Upotreba genomskog sekvenciranja u svrhu skrininga je, međutim, skopčana sa brojnim bioetičkim i praktičnim problemima, kao što je razgraničavanje patoloških nalaza od fizioloških genskih varijacija (problem penetrancije). Ovaj problem se i inače, sa nastupanjem genomske ere, sve češće susreće u kliničkoj praksi: lakoća otkrivanja varijanti nejasnog značaja mogla bi da preraste u veoma ozbiljan izazov u donošenju kliničkih odluka. S druge strane, klinički rukovođene i postavljene u odgovarajući kontekst, ekstenzivne genetičke analize nesporno imaju potencijal da razreše mnoge dileme koje je inače praktično nemoguće razrešiti, o čemu, između ostalog, svedoči i skorašnje iskustvo u Univerzitetškoj dečjoj klinici u Beogradu, gde je varijanta klasifikovana kao varijanta nepoznatog značaja, u kontekstu kliničke slike i verovatnih patogenetskih mehanizama, omogućila plauzibilnu dijagnozu [14]. Slični primeri rečito svedoče o ogromnim potencijalima genskog sekvenciranja, između ostalog, i u ranoj dijagnozi i prevenciji retkih bolesti, ali i o mnogobrojnim nepoznicama koje je u realizaciji takvih potencijala neophodno razrešiti i preponama koje se moraju preskočiti. U tom smislu, vrtoglavo narasta značaj razvoja bioinformatičkih metoda.

Zaključak

Retke bolesti zbirno predstavljaju čestu pojavu, koja povlači značajan morbiditet i mortalitet na nivou čitavog društva, a time i visoke troškove u zdravstvenom sistemu. Iako poglavito urođene, ove bolesti su u mnogim aspektima podložne merama prevencije. Stoga je u svakom pogledu svrsishodno raditi na obezbeđivanju i daljem unapređivanju materijalnih i organizacionih preduslova za poboljšanje prevencije retkih bolesti kao jedan od neizostavnih elemenata sveobuhvatne strategije za očuvanje i unapređenje narodnog zdravlja.

Literatura

1. de Vroeh R, Baekelandt ERF, de Haan JMH. Priority medicines for Europe and the world: "a public health approach to innovation". WHO Background Paper 6.19. Rare Diseases: 2013. http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines_BP6_19Rare.pdf. Datum poslednjeg pristupanja 07.02.2018.
2. Valdez R, Ouyang L, Bolen J. Public health and rare diseases: oxymoron no more. *Prev Chronic Dis*. 2016; 13:E05.
3. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; Public Health Papers (1968).
4. Austin CP, Cutillo CM, Lau LPL, Jonker AH, Rath A, Julkowska D, et al. Future of rare diseases research 2017-2027: an IRDiRC perspective. *Clin Transl Sci*. 2018; 11(1):21-27.
5. Khoury MJ. Rare diseases, genomics, and public health: an expanding intersection. Centers for Disease Control and Prevention, 17. februar 2016. Dostupno na adresi: <https://blogs.cdc.gov/genomics/2016/02/17/rare-diseases/>. Datum poslednjeg pristupanja: 08.02.2018.
6. Politt J. Different viewpoints: international perspectives on newborn screening. *J Med Biochem* 2015; 34(1).
7. Zerjav Tansek M, Groselj U, Angelkova N, Anton D, Baric I, Djordjevic M. Phenylketonuria screening and management in southeastern Europe – survey results from 11 countries. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10:68.
8. Mitrovic K, Vukovic R, Milenkovic T, Todorovic S, Radivojcevic J, Zdravkovic D. Changes in the incidence and etiology of congenital hypothyroidism detected during 30 years of a screening program in central Serbia. *Eur J Pediatr* 2016; 175(2):253-9.
9. Groselj U, Tansek MZ, Smon A, Angelkova N, Anton D, Baric I. Newborn screening in southeastern Europe. *Mol Gen Metab*. 2014; 113(1-2):42-5.
10. Loeber JG, Bugard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1 – from bloodspot to screening result. *J Inher Metab Dis* 2012; 35:603-11.
11. Save Babies Through Screening Foundation: Find Out Your State's Screening. <http://www.savebabies.org/screening.html>. Datum poslednjeg pristupanja: 08.02.2018.
12. Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children: Recommended Uniform Screening Panel, dostupno na: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>. Datum poslednjeg pristupanja: 09.02.2018.
13. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet*. 2018; [elektronska publikacija pre štampe, DOI: 10.1038/nrg.2017.116].
14. Janković S, Đuričić G, Radosavljević A, Janić D. TNFRSF1A gene variant identified in a boy with recurrent episodes of fever. *Serbian Archives Med*. 2018; [elektronska publikacija pre štampe, DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH171016008J>].