

Geta greint 40 arfgenga efnaskiptasjúkdóma í einni og sömu mælingu

Á bak við hvern örsmáan blóðblett á þerripappír, frá nýbura, felast mikil vísindi, dýrmæt samfélagsleg ákvörðun og von um heilbrigðari framtíð. Á erfða- og sameindafræðilæknisfræðideild Landspítalans starfar teymi sérfræðinga sem vinnur við að greina arfgenga efnaskiptasjúkdóma áður en þeir ná að skaða viðkvæmasta hóp þjóðarinnar, börnin. *Læknablaðið* settist niður með lykilmönnum Leifi Franzsyni, lyfjafræðingi, sérfræðingi í klíniskri lífefnafræði og verkefnastjóra nýburaskimunar frá 2003-2024, Frey Jóhannssyni, lífefna- og lífefnaerfðafræðingi og núverandi verkefnastjóra, og Jóni Jóhannesi Jónssyni, yfirlækni og sérfræðingi í erfðalæknisfræði og klíniskri lífefnafræði

■■■ Olga Björt Þórðardóttir

Ákvörðunin um að hefja nýburaskimun fyrir mænutaugahrörnun (*Spinal Muscular Atrophy*, SMA) átti sér töluverðan undanfara. „Það var kominn tími á að hefja skimun fyrir SMA. Í samráði við sérfræðinga á Barnspítala Hringssins var samin greinargerð sem var send til Ölmú Möller, þáverandi landlæknis. Svörin voru jákvæð nánast samstundis,” segir Leifur. Á sama tíma sótti teymið um leyfi til að hefja skimun fyrir slímseigjusjúkdómi (*Cystic Fibrosis*). Sú skimun er nú í lokaprófun. Samkvæmt Jóni Jóhannesi hefur allt slíkt framtak ætíð farið fram í samráði við landlækni og viðkomandi sérfræðinga Barnspítalans og samkvæmt viðurkenndum verk-lagsreglum.

Skilgreiningin á skimun

Jón Jóhannes undirstrikar að lykilatriði skimunar sé að greina sjúkdóma áður en þeir valda klínískum einkennum. „Ef við náum að greina sjúkdóm á þessu stigi og hefja meðferð, þá verða horfur barnsins miklu betri. Þetta er kjarninn í nýburaskimun. Skimunin þarf að byggja á prófum sem eru næm, sértæk og áreið-anleg með staðfestingarferli í kjölfar jákvæðra niðurstaðna. Við viljum vera

vissir um rétta greiningu áður en haft er samband við foreldra, því svona fréttir eru alltaf verulegt áfall,” segir Jón Jóhannes. „Greiningin er síðan endanlega staðfest með nýju blóðsýni,” bætir Leifur við.

Jón Jóhannes bendir á að ætíð séu skimanir gerðar í samráði við landlækni og eðli málsins samkvæmt hafi erfða- og sameindafræðilæknisdeild oft frum-kvæði með að hefja nýburaskimun. „Það er alltaf matsatriði hvenær á að hefja nýburaskimun og hvenær ekki. Taka verður meðal annars tillit til eðli sjúkdóms og árangurs meðferðar, auk tæknilegra atriða, mannafla og fjármagns.

Fjögur tilfelli af SMA á ótrúlega skömmum tíma

Frá því að nýburaskimun fyrir SMA hófst í janúar 2024 hafa þrjú börn greinst með sjúkdóminn hérlandis. Eitt íslenskt barn til viðbótar greindist í Bandaríkjunum. Nýgengi er talið vera um einn á móti 7200 lifandi fæddum börnum, en þegar eru komin fjögur tilfelli á einu ári. „Kannski finnum við ekkert næstu tíu árin. Þetta er eðli sjaldgæfra sjúkdóma, þar sem fjöldi nýgengis er lágt og mikl-ar sveiflur í tölum,” segir Leifur og Jón

Jóhannes bætir við: „Kostnaðurinn við meðferð á SMA er verulegur, en lækn-ingin stórkostleg og því ekki spurning að það á að skima fyrir þessum sjúkdómi og bjóða börnum þessa meðferð.”

Á hverju ári eru tekin blóðsýni úr um 4.500 nýburum á Íslandi með stungu í hæl eða handarbak og blóðið látið drjúpa í þerripappír. Ljósmaður annast sýna-tökuna á meðan börnin eru að sjúga brjóst. Flest börn bregðist lítið við því. Leifur segir þátttöku í nýburaskimun á Íslandi vera frábæra og það heyri til algjörra undantekninga ef barn er ekki skimað. Að mælingu lokinni eru blóð-þerripappírssýnin geymd í lífsýnabanka.

Sagan sem mótaði nútímann

Nýburaskimun á sér langa og merkilega sögu sem hófst árið 1934 þegar norski læknirinn Ivar Asbjørn Følling greindi arfgengan sjúkdóm sem síðar fékk heitið *Fenýlketónmiga* (PKU). „Án skimunar voru örlög sjúklinganna þroskaskerðing sem gat leitt til vistunar á stofnun. En með tiltölulega einfaldri fæðubreytingu gátu þeir lifað eðlilegu lífi,” segir Jón Jóhannes.

Fram til síðustu aldamóta voru sýni mæld með frekar einföldum en tímaflek-

um aðferðum sem mældu hvort amínósýran fenýlalanín væri mikið hækkuð í blóði. Í dag eru aðferðirnar margfalt fljótlegri og nákvæmari. Freyr segir að PKU sjúklingar þurfi sérstaka fæðu og forðast próteinríka fæðu ævilangt. „Meðferðin er í höndum sérþjálfads barnalæknis og fylgst er með styrk fenýlalaníns í blóði og næringarfræðingar aðlaga fæðuna eftir þeim. Þegar konur sem eru komnar á barneignaraldur og eru að huga að barneignum, þarf að fylgjast vel með styrk fenýlalaníns fyrir getnað og á meðgöngu, annars getur fóstrið orðið fyrir óafturkræfanlegum skaða.“



Frá vinstri: Leifur Franzson, Freyr Jóhannsson og Jón Jóhannes Jónsson.

Norðurlönd og saga nýburaskimunar á Íslandi

Á Íslandi hófst skimun fyrir PKU á Landspítalanum árið 1972 og fyrir allt landið 1974. Í gegnum tíðina hafa Norðurlöndin verið nokkuð samstíga í nýburaskimininni. „Við höfum alveg náð að halda í við önnur lönd, jafnvel hafið skimanir fyrir sjúkdómum á undan öðrum löndum í sumum tilfellum. Annars hafa Bandaríkjamenn verið fremstir í flokki og leitt þróunina í nýburaskimun. Skimun fyrir PKU hófst í Bandaríkjunum árið 1961 með aðferð sem Bandaríkjamadurinn Robert Guthrie uppgötvaði. Hann er jafnan nefndur faðir nýburaskimunar,“ segir Leifur.

Um síðustu aldamót var tekin í notkun ný tækni við nýburaskimunina eða svokölluð raðmassagreining (*Tandem Mass Spectrometry*). Jón Jóhannes segir að með raðmassagreini sé hægt að greina tugi efna, þar á meðal nær allar amínósýrur og svokölluð acýlkarnítín á innan við þremur mínútum. „Með þessari frábæru tækni getum við greint um 40 mismunandi arfgenga efnaskiptasjúkdóma í einni og sömu mælingunni. Í fyrsta lagi eru það svokallaðir amínósýrusjúkdómar, þar sem styrkur einnar amínósýru eykst verulega og veldur truflun og skaða á líkamsstarfseminni. Í öðru lagi, með mælingum á acýlkarnítínum má greina fitusýruoxunargalla, sem lýsa sér þannig að fituefni eru ekki brotin niður á eðlilegan hátt og geta valdið alvarlegu ástandi, jafnvel dauða. Í þriðja lagi má á

sama hátt greina sjúkdóma sem fela í sér óeðlilega hækun á lífrænum sýrum og geta einnig verið lífshættulegir.“

20 nýburar greindir af 65 þúsund

Sameiginlegt með allflestum arfgengum efnaskiptasjúkdómum sem skimað er fyrir hér á landi er að líkaminn framleiðir ekki sértækt ensím sem umbreytir fæðuefni og veldur þannig ójafnvægi í efnaskiptum frumunnar. „Það sem gerir þessa sjúkdóma oft erfiða í klíniskri greiningu er að einkennin geta verið frá öllum líffærakerfum, svo sem hjarta, heila- og taugakerfi, og valdið margvíslegum truflunum í frumustarfsemi og efnaskiptum. Einkennin líkjast fjölmörgum öðrum algengari sjúkdómum,“ segir Jón Jóhannes. Einkennin geti komið fram hvenær sem er á ævinni, til dæmis fljótlega eftir fæðingu eða jafnvel aldrei. „Svo virðist sem meðal annars þættir

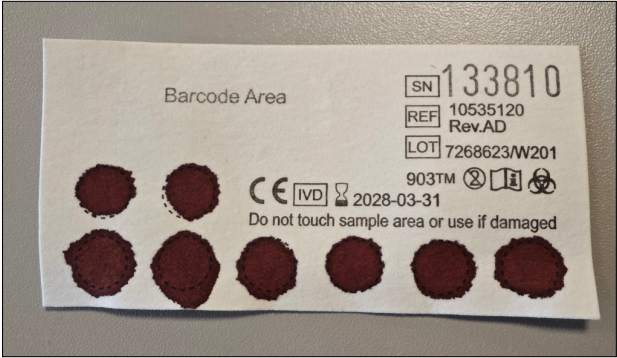
sem valda katabólísku ástandi, svo sem sýkingar, fasta, slys og aðgerðir, geti fengið sjúkdóminn til þess að blossa upp.“

Frá árinu 2008 hafa um 65 þúsund nýburar verið skimaðir með raðmassagreini á Íslandi. Í 20 þeirra greindust sjúkdómar í fyrrgreindum flokkum sem krefjast meðferðar. Það jafngildir einu tilfelli á um 3.300 börn. „Við skikum líka fyrir vanstarfsemi nýrnahettna og skjaldkirtils, SMA, alvarlegum ónæm-
isgöllum (SCID) og svo slímseigjusjúkdómi (*cystic fibrosis*), og höfum fundið töluverðan fjölda nýbura með þessa sjúkdóma. Meðferðin getur verið mjög breytileg, allt frá breyttu mataræði, forðast föstu, gjöf vítamína, hormóna til mergræðslu og sértækra genamedferðar eins og fyrir CF og SMA,“ segir Leifur.

Ýmsir aðrir sjúkdómar séu í skoðun eins og til dæmis APRT (*Adenine Phosphoribosyltransferasa*-skortur) sem veldur myndun nýrnasteina og getur leitt til alvarlegrar nýrnabilunar á unga aldri. „Þessi sjúkdómur er mun algengari á Íslandi en í öðrum löndum og yrðum við líklega eina þjóðin í heiminum sem myndi skima fyrir þessum sjúkdómi.

Allar upplýsingar um þær skimanir, sem framkvæmdar eru á Íslandi eru aðgengilegar foreldrum og fagfólki í kynningarefni og á vef Landspítalans, nánar tiltekið í þjónustuhandbók rannsókna undir nýburaskimun.“

„Við höfum átt mjög gott samstarf við ljósmæður sem safna sýnum með miklum metnaði og barnalækna varðandi skipulag skimunar, frekari greiningu og meðferð“



Dæmigert blóðþerripappírssýni úr hæl nýbura. Blóðbletturinn er gataður og notaðir eru um 3 mikrólitrar (3/1000 úr millilítra) af blóði fyrir hverja rannsókn.

	Iceland	Denmark	Sweden	Norway	Finland
Phenylketonurea	1972	1975	1965	1977	2015
Congenital Hypothyroidism	1979	1978	1980	1978	1980
Expanded Newborn Screening (MSMS)	2007	2002	2010	2012	2015
Congenital Adrenal Hyperplasia	2016	2009	1986	2012	2015
Severe Combined Immuno Deficiency (SCID)	2017	2020	2019	2021	2019
Cystic fibrosis	2024(?)	2016		2012	
Spinal Muscular Atrophy (SMA) – all Nordic nations 2022-2024					

Samanburður á nýburaskimun meðal Norðurlandanna.

Hvað er sjaldgæfur sjúkdómur?

Við nýburaskimun er skimað fyrir sjaldgæfum arfgengum sjúkdómum. Leifur segir að í Evrópu teljist sjúkdómur sjaldgæfur ef hann kemur fyrir hjá færri en einum af hverjum 2000 einstaklingum. Í Bandaríkjunum sé miðað við einn af hverjum 1500 einstaklingum. „Fjöldi sjaldgæfra arfgengra sjúkdóma er á bilinu 6000-8000. Á alheimsvísu er talið að um 350 milljónir manna þjáist af sjaldgæfum sjúkdómum, þar af 30 milljónir í Evrópu. 50-75% þeirra eru börn og um 30% þeirra munu væntanlega ekki ná fimm ára aldri. Arfgengir meðfæddir efnaskiptasjúkdómar eru ein af meginorsökum ungbarnadauda. Sjö prósent af fjöldanum, eða einn af hverjum sautján einstaklingum, munu einhvern tímann á ævinni finna fyrir einkennum af völdum sjaldgæfs sjúkdóms.“

Jón bendir til dæmis á að flestir heimilislæknar sjái slíka sjúklinga væntanlega daglega, oft án þess að gera sér grein fyrir því. Einkennin geti verið mjög lúmsk.“ Leifur bætir við: „Það tekur oft langan tíma að greina þessa sjúklinga, allt að nokkur ár, ef greining fæst yfir höfuð. Þetta getur þýtt margra ára bið, áhyggjur, kostnað og skerðingu á lífsgæðum. Myndlíkingin um sebrahesta er oft notuð í þessu sambandi. Ef við heyrum hófadyndettur okkur strax í hug hestur, en það gæti einnig verið sebrahestur. Læknar mega ekki útiloka sjaldgæfa sjúkdóma þegar þeir eru að rannsaka sína sjúklinga.“

Alþjóðlegt samstarf og mikilvægur gagnagrunnur

Ísland nýtir alþjóðlegan gagnagrunn þar sem niðurstöður um staðfest sjúk-

dómstílfelli eru skráðar. „Ef við fáum grunsamlega niðurstöðu getum við borið hana saman við fjölda annarra sambærilegra tilfella án persónuauðkenna. Þetta skilar sér í öruggari greiningu,“ segir Leifur. Hann tekur fram að teymið hafi haft mjög mikilvæga bak-hjarla til þess að stunda þessa starfsemi. „Fremstur í flokki er dr. Piero Rinaldo hjá Mayo Clinic í Rochester. Hann var alltaf á bakvakt reiðubúinn til aðstoðar. Einnig fengum við verulega aðstoð frá dr. Zoltan Lukacs frá Hamburg University Medical Center varðandi tæknilega þætti. Þá hefur verið mjög góð samvinna við aðra erlenda aðila, einkum við nýburaskimunarrannsóknastofur á Norðurlöndum.“

Sameiginlegt átak í þágu framtíðar

Félagarnir ræða framtíðina; háafkasta-raðgreiningar og siðferðileg álitamál tengd þeim. „Við getum greint sjúkdóma sem ekki greinast með hefðbundnum aðferðum. En hvernig er best að gera

„Fjöldi sjaldgæfra arfgengra sjúkdóma er á bilinu 6000-8000. Á alheimsvísu er talið að um 350 milljónir manna þjáist af sjaldgæfum sjúkdómum, þar af 30 milljónir í Evrópu. 50-75% þeirra eru börn og um 30% þeirra munu væntanlega ekki ná fimm ára aldri“

þetta þannig að allir séu viðeigandi upplýstir og samþykkir?“ spyr Jón Jóhannes. Freyr bendir á að á endanum verði þessi tækni ódýr og hluti af rútínunni. Það sem haldi aftur af þróuninni núna sé fremur siðfræði en tækni. Jón segir að ein af stóru sviðsmyndunum í skimunum núna séu genaraðgreiningar á blóðblettum nýbura. „Þá er verið að hugsa um sjúkdóma sem ekki er verið að greina með lífefnafræðilegum aðferðum. Það er alltaf spurningin hvaða gen á að skima fyrir og hvaða skilmerki á að nota til að ákveða það. Þar eru lausnir og siðfræðin flóknari og erfiðari.“ Öll börn séu talin eiga rétt á óþekktri framtíð um sjúkdóma sem komi seinna á ævinni. Tilraunarannsóknir séu í gangi með hvað best sé að gera og hann telur að flestir sjái fyrir sér að þetta verði hluti af rútínu innan ekki margra ára. „Kostnaður við nýburaskimun með háafkastaraðgreiningum verður viðráðanlegur og það er mikið af sjúkdómum sem væntanlega væri heppilegt að greina. Þetta er eitt af því sem við sjáum að verði í framtíðinni,“ segir hann og leggur áherslu á að vanda þurfi vel hvernig það verði best gert og læra af reynslunni.

Skimun nýbura á Íslandi er dæmi um farsælt samstarf heilbrigðisvísinda, siðfræði og samfélagslegrar ábyrgðar. Starf sérfræðinganna á erfða- og sameinda-læknisfræðideild Landspítalans hefur breytt lífi barna. „Þetta er ekkert sem maður gerir einn,“ segir Leifur að lokum. „Við höfum haft frábæra bakhjarla erlendis og nýburaskimun er gerð í samstarfi margra aðila. Við höfum átt mjög gott samstarf við ljósmæður sem safna sýnum með miklum metnaði og barnalækna varðandi skipulag skimunar, frekari greiningu og meðferð.“