Labori käsiraamat

Downloaded 16.11.2026

Table of contents

13. Pärilike haiguste, riskialleelide uuringud **3**
13.1. Fluoropürimidiinide toksilisus - DPYD genotüüp **3**
13.2. HLA-B*27 alleel **7**
13.3. Trombofiilia - V faktori geeni Leideni mutatsioon ja protrombiini geeni mutatsioon **8**

13. Pärilike haiguste, riskialleelide uuringud

F

Fluoropürimidiinide toksilisus – DPYD genotüüp

H

HLA-B*27 alleel

HLA-B*27 alleel (B-HLA-B*27 D

T

Trombofiilia - V faktori geeni Leideni mutatsioon ja protrombiini geeni mutatsioon

Viimati uuendatud 12.11.2024

13.1. Fluoropürimidiinide toksilisus - DPYD genotüüp

Fluoropürimidiinide toksilisus – DPYD genotüüp (B-DPYD genotype)

Põhja-Eesti Regionaalhaigla laboratooriumi molekulaardiagnostika labor

Telefon: 617 1768 (labor), 617 1769 (spetsialistid)

Üldiseloomustus

Uuringu eesmärk on tuvastada DPYD geeni variante, mis põhjustavad fluoropürimidiine lagundava dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPYD) ensüümi puudulikkust. Fluoropürimidiine (nt 5-fluorouratsiil, kapetsitabiin) kasutatakse onkoloogilises ravis. Uuring võimaldab määrata viite erinevat DPYD geeni varianti silmusvahendatud isotermilise amplifikatsiooni (LAMP, *loop-mediated isothermal amplification*) meetodil. Määratavad viis varianti on DPYD*2A (rs3918290), DPYD*13 (rs55886062), DPYD rs67376798, DPYD rs75017182 ja DPYD*6 (rs1801160). Eesti geenivaramu andmetel esineb 5,8% geenidoonoritest vähemalt üks ensüümi aktiivsust mõjutav variant. Euroopa Ravimiameti andmetel esineb DPYD ensüümi madal aktiivsus kuni 9% valge rassi indiviididest ja kuni 0,5%-l puudub ensüüm täielikult (2).

DPYD*2A

Tuntud ka kui rs3918290 või c.1905+1 G>A. DPYD *2A on variant ekson 14/intron 14 liitekohas. See põhjustab kogu eksoni vahelejätmist, mille tulemuseks on mittefunktsionaalne ensüüm.

Esinemissagedus eurooplastel: 0,5%

DPYD*13

Tuntud ka kui rs55886062 või c.1679 T>G. See variant on *missense* variant. Toimub mittekonserveerunud asendus, kus isoleutsiin asendatakse seriiniga ning selle tagajärjel väheneb oluliselt DPYD ensüümi aktiivsus.

Esinemissagedus eurooplastel: 0,07%

DPYD rs67376798

Tuntud ka kui c.2846A>T. See variant on *missense* variant eksonis 22, mis põhjustab asparagiinhappe asendamise valiiniga ja seeläbi ensüümi aktiivsuse languse.

Esinemissagedus eurooplastel: 0,6%

DPYD rs75017182

Tuntud ka kui c.1129 – 5923C>G. See variant asub DPYD geeni 10. intronis ning tekitab sinna varjatud liitekoha ja raaminihke, mis viib enneaegse stopp-koodoni tekkeni mRNA-s.

Esinemissagedus eurooplastel: 2,14%

DPYD*6

Tuntud ka kui rs1801160 või c.2194G>A. Kirjanduses seostatakse seda varianti DPYD ensüümi madalama aktiivsusega, kuid ametlikult ei ole sellele veel funktsiooni pärssiva variandi staatust määratud.

Esinemissagedus eurooplastel: 4,5%

Uuring teostatakse enne fluoropürimidiine sisaldava ravi alustamist, ennetamaks ravimi kuhjumisest tingitud rasket ja potentsiaalselt eluohtlikku toksilisust. Fluoropürimidinide toksilisuse sümptomid DPYD puudulikkuse korral on müelosupressioon, neutropeenia, mukosiit, neurotoksilisus, käe-jala sündroom ja seedehäired.

Näidustused

- Fluoropürimidiine sisaldava ravi (nt 5-fluorouratsiil, kapetsitabiin) toksilisuse hindamine

Referentsväärtus

Wild-type (WT)

Kliiniline tõlgendus

Analüüsi vastus sisaldab patsiendi genotüüpi ja sellele vastavat interpretatsiooni.

1. Aktiivsusskoor: Määratud genotüübi põhjal arvutatakse patsiendi ensüümi aktiivsusskoor.
2. Fenotüübi määramine: Aktiivsusskoori alusel jaotuvad patsiendid fenotüübilt kolme kategooriasse: tavapärane metaboliseerija, tavapärasest aeglasem metaboliseerija ja aeglane metaboliseerija.
3. Soovitused: Kliiniline tõlgendus tugineb arvutatud aktiivsusskoorile ja fenotüübile. Juhiste koostamisel on lähtutud CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) ja Euroopa Ravimiameti (EMA) soovitustest (1, 2).

Proovi-/uuringumaterjal	veeniveri/täisveri
Proovianum	K2E/K3E-katsuti (lilla kork)
Materjali säilivusaeg, -temperatuur jm transpordi tingimused	+2...+8 °C juures kuni 30 ööpäeva -20 °C juures kuni 12 kuud
Teostamise sagedus	E-R 8-16 (1-2 korda nädalas)
Mõõtemeetod	LAMP (silmus-vahendatud isotermiline amplifikatsioon)
HK kood	66610

Kirjandus

1. Amstutz U, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2018;103(2):210-216. **CPIC Guideline for DPYD and Fluoropyrimidines**
2. European Medicines Agency. EMA recommendations on DPYD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. 30. April 2020, EMA/229267/2020. **EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine | European Medicines Agency (EMA)**
3. LAMP Human DPYD Deficiency KIT (5 variants) LC-DPD5var-LP originaaljuhend, ver 05
4. Pratt VM, et al. DPYD Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American College of Medical Genetics and Genomics, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, Pharmacogenomics Knowledgebase, and Pharmacogene Variation Consortium. The Journal of Molecular Diagnostics, 2024;26(10): 851–863. **DPYD Genotyping Recommendations - The Journal of Molecular Diagnostics**

Koostanud: Krislin Raus, molekulaardiagnostika laborispetsialist

28.09.2026

Viimati uuendatud 29.09.2026

13.2. HLA-B*27 alleel

HLA-B*27 alleel (B-HLA-B*27 DNA)

Põhja-Eesti Regionaalhaigla laboratooriumi molekulaardiagnostika labor

Telefon: 617 1768, 617 1769

Üldiseloomustus

Human Leukocyte Antigen (HLA) B27 on peamisse koesobivuskompleksi MHC (major histocompatibility complex) kuuluv B lookuse poolt kodeeritud leukotsüüdi pinnaantigeen.

HLA-B27 alleeli olemasolu on kõige tugevamalt seotud anküloseeriva spondüliidiga, aga ka teiste spondüloartriitidega nagu reaktiivne ja psoriaatiline artriit, haavandiline koliit ning äge eesmine uveiit. Rohkem kui 90% anküloseeriva spondüloartriidiga patsientidest ja 50-90% teiste spondüloartriitidega patsientidest esineb HLA-B27 alleel. Europiidide populatsioonis esineb HLA-B27 alleel 8% indiviididest.

Näidustused

- Abiuuring anküloseeriva spondüliidi, reaktiivse artriidi, juveniilse artriidi või eesmise uveiidi diagnoosimisel.

Referentsväärtus

Negatiivne

Kliiniline tõlgendus

Positiivne vastus näitab HLA-B27 alleeli olemasolu. Selle esinemine toetab diagnoosi ning aitab hinnata haigestumise riski. Negatiivne tulemus näitab patsiendil HLA-B27 alleeli puudumist, kuid ei välista vastava diagnoosi esinemist.

Proovi-/uuringumaterjal	veeniveri/täisveri
Proovianum	K2E/K3E-katsuti (lilla kork)
Materjali säilivusaeg, -temperatuur jm transpordi tingimused	+2...+8 °C juures kuni 3 päeva -20 °C juures kuni 14 päeva
Teostamise sagedus	E-R 8-16 (1-2 korda nädalas)
Mõõtemeetod	qPCR (reaalaja polümeraasi ahelreaktsioon)
HK kood	66610

Kasutatud kirjandus

1. Mackay IR & Rose NR. The Autoimmune Diseases: Fifth Edition. Elsevier Inc. 2013.

Koostanud: Kadi Rõuk, Mirjam Nuter, bioanalüütikud; Karl Mitt, laborispetsialist

Muudetud: 26.03.2024

Viimati uuendatud 12.11.2024

13.3. Trombofiilia - V faktori geeni Leideni mutatsioon ja protrombiini geeni mutatsioon

Trombofiilia – V faktori geeni Leideni mutatsioon (B-FVL) ja protrombiini geeni c.20210G>A mutatsioon (B-PT c.*20210G>A)

Põhja-Eesti Regionaalhaigla laboratooriumi molekulaardiagnostika labor

Telefon: 617 1768, 617 1769

Üldiseloomustus

Faktor V geeni Leideni mutatsioon on kõige sagedasem pärilikku tromboosi põhjustav mutatsioon Põhja-Eurooplaste seas. Normaalse funktsiooniga Faktor V geen kodeerib valku, mis hoiab vere hüübimisel väiksemaid verehüübeid koos. Liiga suurte hüüvete tekke vältimiseks Faktor V inaktiveeritakse. Faktor V geeni Leideni mutatsiooni tagajärjel ei toimu normaalset Faktor V inaktivatsiooni ning venoosse tromboosi relatiivne risk heterosügootidel (mutatsioon ühes alleelis) suureneb kuni 8 korda ja homosügootidel (mutatsioon on kahes alleelis) kuni 91 korda.

Protrombiini geeni 20210G>A mutatsioon

Protrombiini geeni mutatsiooni 20210G>A korral on positsioonis 20210 guaniini (G) nukleotiid asendunud adeniiniga (A). Normaalse funktsiooniga protrombiin on vajalik vere hüübimisel fibriini tekkimiseks. Mutatsiooni 20210G>A puhul toodetakse protrombiini rohkem kui vaja ning suureneb risk trombide tekkeks. Heterosügootidel suurendab antud mutatsioon venoosse tromboosi relatiivset riski kuni 3 korda. Homosügootidel võib suureneda lisaks ka arteriaalse trombi tekke risk.

Suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisel suurendab nii Faktor V Leideni kui protrombiin 20210G>A mutatsiooni esinemine venoosse tromboosi relatiivset riski.

Näidustused

Trombofiilia põhjuse väljaselgitamine (ebaselge tromboosijuhtum, eriti <50 a vanustel indiviididel, korduvad süvaveeni tromboosi või venoosse trombemboolia juhud, tromboosijuhtum raseduse ajal, ebatavalistes kohtades või tromboos perekonnaanamneesis).

Mutatsiooni kandluse määramine, korduva või päriliku venoosse tromboosi põhjuse või korduva raseduse katkemise põhjuse väljaselgitamine.

Referentsväärtus

Negatiivne

Kliiniline tõlgendus

Analüüsiga määratakse mutatsioonide olemasolu või puudumist ehk milline V faktori või protrombiini geeni kolmest võimalikust genotüübist esineb (Wt - Wild type'i, Mut – mutatsioon):

- Wt/Wt (homosügoot, mutatsiooni ei ole), vastus negatiivne.
- Wt/Mut (heterosügoot, mutatsioon on ühes alleelis), vastus positiivne.
- Mut/Mut (mutantne homosügoot, mutatsioon on mõlemas alleelis), vastus positiivne.
- Korduva tromboosiga patsientidel tuleks negatiivse faktor V Leideni ja protrombiin 20210>G geenimutatsiooni vastuse korral teha lisauuringuid: proteiin C ja S, antitrombiin III defitsiidi, antifosfolipiidsündroomi ja hüperhomotsüsteineemia suhtes.

Proovi-/uuringumaterjal	veeniveri/täisveri
Proovianum	K2E/K3E-katsuti (lilla kork)
Materjali säilivusaeg, -temperatuur jm transpordi tingimused	+2...+8 °C juures 15 päeva -20...-80°C kolm kuud

Teostamise sagedus	E-R 8-16
Mõõtemeetod	qPCR (reaalaja polümeraasi ahelreaktsioon)
HK kood	66616

Kasutatud kirjandus

1. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 5th ed. St Louis: Elsevier; 2012.

2. Xpert Factor II & Factor V originaaljuhend Rev. C, 08/2020.

Koostanud: Kadi Rõuk, Mirjam Nuter, bioanalüütikud; Karl Mitt, laborispetsialist

Viimati uuendatud 12.11.2024