

ALKAPTONUURIA

ORPHA: 56 OMIM # 203500

Esinemissagedus: 1 / 100 000 – 250 000

Ülevaade

Alkaptonuuria on haruldane, progresseeruv ja pöördumatu geneetiline ainevahetushaigus. Häirunud on fenüülalaniini ja türosiini metabolism, mis viib homogentisiinhappe (HGA) ja selle metaboliitide (sh HGA oksüüdi – alkaptooni) kuhjumiseni kollageensetes struktuurides ja kehavedelikes. Klassikalise kliinilise triaadina esinevad selle korral homogentisiinhappe eritus uriiniga (õhu käes muutub uriin tumedaks), sidekoe (eriti kõhrkoe) pigmentatsioon ning degeneratiivne liigesepõletik. Levinud on skleera (silma valge osa) ja kõrva kõhre sinakas-must pigmentatsioon. Paljud juhtumid on asümptomaatilised ning diagnoositakse alles hilisemas vanuses.

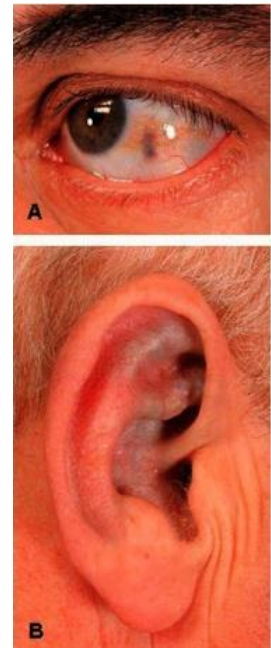
Tekkepõhjused

Haiguse põhjustavad haigusseoselised muutused *HGD* geenis (3q13.33 piirkonnas). *HGD* geeni muutused põhjustavad maksaensüümi homogentisaat-1,2-dioksügenaasi defitsiidi. Ensüüm on oluline fenüülalaniini ja türosiini ainevahetuse rajas. Ilma funktsionaalse ensüümita, fenüülalaniin ja türosiin ei lammutata korralikult ning kehas hakkab kuhjuma homogentisiinhape (vaheetapp fenüülalaniini ja türosiini lammutamisel). Liigne homogentisiinhape ning selle metaboliidid hoiustatakse sidekoes (kõhr, nahk), mis muudab need tumedamaks. Kuhjumine viib liigeste artriidini.

Kliiniline pilt

Tihti kulgeb haigus asümptomaatiliselt ning diagnoosini jõutakse alles keskeas, kui esinevad tugevamad liigesekaebused. Homogentisiinhappe kuhjumine põhjustab okronoosi (joonis 1) - kõhr muutub sinakas-mustaks. Silmade skleera võib ka muutuda sinakas-mustaks, kuid see ei sega nägemist. Kõõlused muutuvad nõrgaks ja sinakaks. Võib esineda kõõlusepõletik (tendiniit). Kõõluste värvi muutus võib näha olla läbi naha.

Elu jooksul kujuneb välja krooniline liigesevalu ja põletik (artriit). Teisene osteoartroos tekib 40. eluaastaks umbes 50%-l alkaptonuuria haigetest. Enamasti kahjustuvad lülisammas ning põlve-, puusa- ja õlaliigesed. Väikesed liigesed on haigusest haaratud harva. Varajane lumbaal- ja torakaallülivahetaste kahjustus tingib iseloomuliku seljajäikuse ja -valu, mis on tihti alkaptonuuria esmaseks kliiniliseks sümptomiks. Põlveliigete kahjustus avaldub esmalt valu ja paistetusega, hiljem muutuvad põlved järk-järgult jäigemaks ning võivad deformeeruda. Suurte liigete degeneratiivse osteoartroosi kõrval on tähelepanu pööratud ka alkaptonuuriaga seotud südamehaigustele,



Joonis 1. Okronoos.
MedlinePlus, 2023

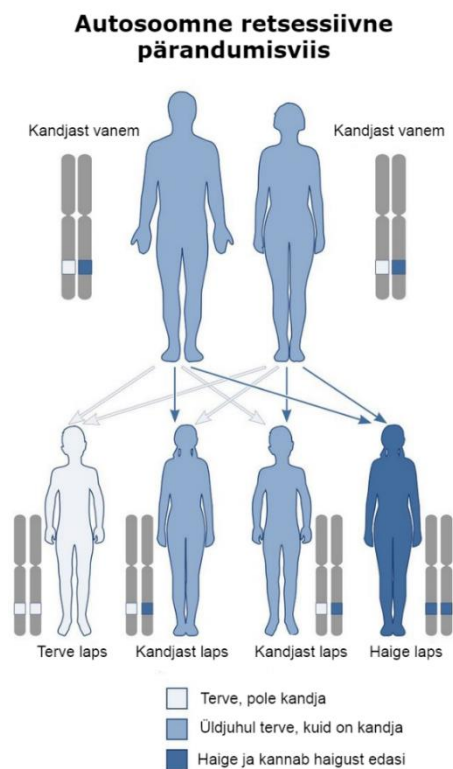
nagu aordiklapi ja pärgarterite stenoseeriv ahenemine. 50–70aastastel alkaptonuuriahaigetel tekib sageli aordiklapi kitsenemus (stenoos), teised südameklapid on haaratud oluliselt harvem. Lisaks esineb võrreldes üldpopulatsiooniga sagedamini neerukive ja meestel eesnäärmekive.

Pärandumine

Haigus pärandub autosoom-retsessiivselt (joonis 2). Haiguse avaldumiseks on vaja saada mõlemalt vanemalt vigane alleel. Ühe vigase alleeli saamisel on patsient kandja ning võib haigust edasi pärandada. Haigus avaldub samamoodi nii meestel kui naistel.

Jälgimine ja ravi

Ravi on sümptomaatiline ja individuaalne. Liigesevalude vastu kasutatakse põletikuvastaseid ravimeid. Abiks võib olla füsioteraapia. Vajadusel tehakse liigeseproteesimise operatsioon. Südamekomplikatsioonide korral võib olla vajalik klapi asendamine. Valguvaene dieet võib aidata sümptomite leevendamisele kaasa, kuid toob kaasa teised komplikatsioonid. Hoiduda võiks raskest füüsilisest tööst ja kontaktspordist. Euroopa Liidus on hiljuti heaks kiidetud alkaptonuuria raviks ravimi nimega Orfadin (toimeaine Nitisinon). Alkaptonuuria korral hoiab Nitisinon hoiab ära kahjuliku metaboliidi HGA akumulatsioon, mis muud põhjustab liigese ohronoosi ja kõhrestumist ning sel viisil haiguse kliiniliste nähtude teket. Kliiniliste uuringute uuringute järgi on ravim vähendanud HGA-sisaldust uriinis ja plasmas isegi kuni 95%. Arvatakse, et Nitisinon võib olla noorematel inimestel haiguse varases järgus efektiivsem.



Joonis 2. Autosoomne retsessiivne pärandumisviis. Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2023

Prognoos

Eluiga pole väga palju lühem keskmisest, kuid elukvaliteet langeb järsku progresseeruva liigeskahjustuse ja valu tõttu. Tihti on patsientidel vaja kasutada karke või ratastooli. Südamekomplikatsioonid võivad olla eluohtlikud ning võivad halvendada prognoosi.

Kasutatud kirjandus

<https://medlineplus.gov/>

<https://rarediseases.org/>

<https://omim.org/>

www.orpha.net

Eesti Arst 2013; 92(7):399–402