

TRANSTÜRETIINI-VAHENDATUD AMÜLOIDOOS

OMIM#176300 ORPHA: 271861

Sissejuhatus

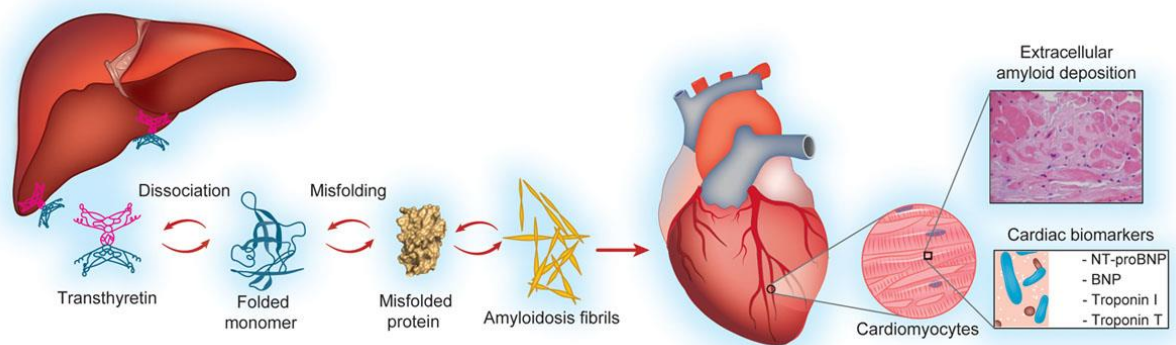
Transtüretiin on valk, mille ülesanne organismis on transportida maksa A-vitamiini (retinooli) ja kilpnäärmehormoon türoksiini. Amüloidoos on üldine termin, mis kujutab endast valguainevahetuse häiret, mille korral valguline aine amüloid ladestub kudedesse.

Transtüretiini-vahendatud amüloidoos (*Transthyretin Amyloidosis e ATTR*) on pärilik süsteemne haigus, mille korral transtüretiini valk on ebanormaalse kujuga ja moodustab klompe, mis kogunedes võivad ladestuda kudedesse, organitesse nn amüloididena ja häirida vastava organi funktsiooni.

Tekkepõhjused

Transtüretiini-vahendatud amüloidoos on põhjustatud muutusest *TTR* geenis, mis asub 18.kromosoomil. Inimesel on normaalselt 23 kromosoomipaari ehk kokku 46 kromosoomi, mis asuvad rakutuumas. 46-st kromosoomist on kaks sugukromosoomid, mis määravad lapse soo – tütarlapsel kaks X-kromosoomi (46;XX) ja poisslapsel X ja Y kromosoomid (46;XY). Normaalselt pärib laps ühe kromosoomi isalt, teise emalt. Igal kromosoomil on tuhandeid gene, milles sisalduv informatsioon on vajalik organismi toimimiseks. Piltlikult öeldes on geenid nagu retsept, mis annab täpseid juhiseid, kuidas organism peab arenema, kasvama ja funktsioneerima.

TTR geen toodab peamiselt maksas valku transtüretiin, mille roll on transportida A vitamiini ja kilpnäärmehormooni türoksiini. Transport saab toimuda, kui neli transtüretiini valku omavahel liituvad ja moodustavad neljast üksusest koosneva valgu (tetrameeri). *TTR* mutatsiooni korral on valgu struktuur vigane ja liitumist tetrameeriks ei saa toimuda, mistõttu vigased monomeerid agregeeruvad ja moodustavad amüloidi, mis hakkab kuhjuma peamiselt närvide ja südame ümber, aga ka muudes kehapiirkondades (joonis 1).



Joonis 1. *TTR* geenimutatsiooni tagajärjel sünteesitakse maksas vigane transtüretiini valk, mille tagajärjel see laguneb üksikuteks monomeerideks, mis seejärel agregeeruvad amüloidideks. Amüloid ladestub erinevatesse kudedesse, nt südamelihasesse, põhjustades südamepuudulikkust. © 2018 American Heart Association, Inc.

Esinemissagedus

Transtüretiini-vahendatud amüloidoosi täpne esinemissagedus on teadmata. Haigus on sage Põhja-Portugalis, kus esinemissagedus on hinnanguliselt 1 juhtum 538 elussünni kohta. Euroopas on haiguse esinemissagedus tunduvalt madalam, hinnanguliselt 1 juhtum 100 000 elussünni kohta.

Kliiniline pilt

Transtüretiini-vahendatud amüloidoos avaldub peamiselt kolme vormina – neuropaatiline, kardiaalne ja leptomeningeaalne amüloidoos, mis erinevad sümptomite ja organite haaratuse poolest. Täpsemalt on alavormidele iseloomulikud sümptomid toodud allolevas tabelis. Haiguse avaldumisiga on väga varieeruv jäädes vahemikku 20-70 eluaastat (keskmiselt 50 eluaastat) ning sõltub ka geograafilises regioonis levivast geenimuutuse tüübist. Kliiniline pilt tekib vastavalt sellele, millisesse koesse valguline kogumik amüloid kuhjub ja millise alatüübiga on tegu. Neuropaatiline amüloidoos haarab perifeerset ja autonoomset närvisüsteemi ja algab sageli neuroloogiliste sümptomitega, täpsemalt alajäsemete sensoorse neuropaatiaga e tundenärvide kahjustusega. Selle tagajärjel tekib labajalgade paresteesia e tundlikkushäire (sipelgajooksutunne) ja hüpesteesia e tundlikkuse langus. Mõne aasta pärast lisandub motoorne neuropaatia e liigutusnärvide kahjustus. Mõnel isikul võib haigus avalduda ka esmalt autonoomse neuropaatiaga e siseelundite närvide kahjustusena, mille sümptomiteks on ortostaatiline hüpotensioon, kõhukinnisuse ja -lahtisuse vaheldumine, iiveldus ja oksendamine, seksuaalfunktsiooni häired, roojapidamatus ning uriinipeetus või -pidamatus. Kardiaalsele amüloidoosile on iseloomulik süvenev kardiomiopaatia ja leptomeningeaalsele kesknärvisüsteemi haaraus. Kuigi peamised sümptomid kujunevad vastavalt alavormile, on tegu süsteemse haigusega, mistõttu on oluline silmas pidada ka teiste organsüsteemide kaebuste (neerupuudulikkus, nägemisprobleemid) teket. Haigus on enamasti progresseeruva kuluga.

NEUROPAATILINE AMÜLOIDOOS

Varased sümptomid:	Hilised sümptomid (haiguse kaugele arenenud staadiumis):
<p>Sensoorne ja motoorne polüneuropaatia jalgades. Üldjuhul algab tundlikkushäire jalgadest (põletustunne, sähviv valu, sipelgajooksutunne) ja levib mööda keha ülespoole. Temperatuuri- ja valutundlikkus kaovad enne süvatundlikkust (asend, vibratsioon). Motoorikahäire lisandub hiljem (kukkuva jala kõnd, randme nõrkus ja käte, sõrmede halvatus)</p>	<p>Kardiomiopaatia. Südamepuudulikkus, südame rütmihäired, juhteteede blokaad.</p>
<p>Karpaalkanali sündroom. Tuimus, surin sõrmedes. Häirib eriti öösiti ja sundasendis (autojuhtimisel nt). Tulemuseks kohmakus ja raskused peenmotoorilise tööga. Kaebused on tingitud mediaannärvi kompressioonist.</p>	<p>Glaukoom e rohekae. Nägemisnärvide kahjustus, mis tuleneb silma siserõhu tõusust, mille tagajärjel tekivad vaatevälja defektid.</p>
<p>Autonoomne düsfunktsioon. Võib esineda ortostaatiline hüpotensioon, kõhukinnisus ja/või -lahtisus, oksendamine ja iiveldus, seksuaalfunktsiooni häire, uriinipeetus, higistamise puudulikkus.</p>	<p>Silma klaaskeha hägusus.</p>

Nefropaatia e neerukahjustus.

Kesknärvisüsteemi sümptomaatika - ajusisesed verevalandused, mööduvad lokaalsed neuroloogilised episoodid (hetkelised mööduvad häired nägemises, kõnelemises, liigutamisevõimes ja tundlikkuses)

KARDIAALNE AMÜLOIDOOS

Restriktiivne kardiomüopaatia

Südame lõõgastumisevõime häirumine. Sümptomiteks võivad olla hingeldus, füüsilise koormuse talumatus, pearinglus, rütmihäired jm. südamepuudulikkusele iseloomulikud tunnused.

Südame rütmihäired

Valu rinnus

Kongestiivne südamepuudulikkus

Äkksurm

LEPTOMENINGIAALNE AMÜLOIDOOS

Mööduvad lokaalsed neuroloogilised episoodid

Hetkelised mööduvad häired nägemises, kõnelemises, liigutamisevõimes ja tundlikkuses.

Ajusisene verejooks

Amüloidi kuhjumine ajukoe veresoontes võib põhjustada veresoone lõhkemist ja verejooksu ajukoosse.

Dementsus

Dementsusust iseloomustab intellektilangus e võime aru saada, mäletada, mobiliseerida ja konstruktiivselt integreerida varem õpitut uutes situatsioonides. Dementsuse peamine sümptom on mäluhäire.

Ataksia e liigutuste koordinatsioonihäire

Spastiline paralüüs e lihasnõrkus koos lihastoonuse tõusuga

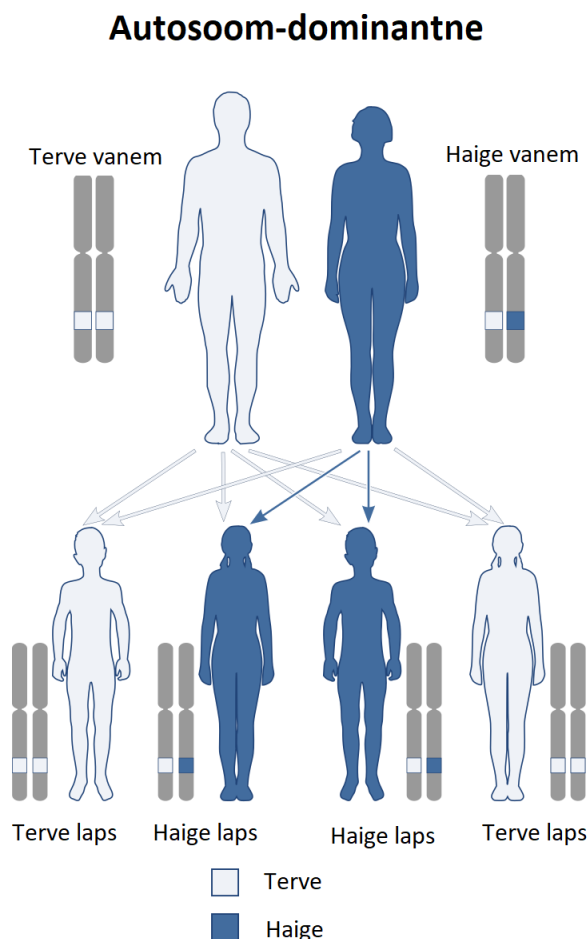
Epilepsia- e krambihood

Psühhoos

Hüdrotsefaalia e vesipea

Pärandumine

Transtüretiini-vahendatud amüloidoos on autosoom-dominantse pärandumisega, mis tähendab, et haiguse avaldumiseks piisab muutusest vaid ühes *TTR* geeni alleelis. Mõnedel juhtudel on autosoom-dominantne muutus *de novo* ehk uustekkeline, mis tähendab, et kumbki vanematest muutust ei kannu. Teistel juhtudel üks vanematest kannab samuti sama muutust ühes geeni alleelis. Geenimuutusega isik pärandab ATTR-i oma järglasele 50% tõenäosusega.



Joonis 2. Autosoom-dominante pärandumine. Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2022

Ravi ja käsitlus

ATTR ei ole välja ravitav ja käsitlus keskendub peamiselt sümptomite leevendamisele. Karpaalkanali sündroomi ja glaukoomi korral on olemas kirurgilise ravi võimalus. Rütmihäirete korral võib olla vajalik südamerütmuri paigaldamine. Kuna transtüretiini valk toodetakse peamiselt maksas, on üheks ravivõimaluseks ka maksa siirdamine, kuid meetodi tulemuslikkus on varieeruv patsientide vahel ning sõltub paljudest lisateguritest.

Polüneuropaatia raviks on olemas kaks ravimit, mille sobilikkuse üle otsustab raviarst. Üheks võimaluseks on haiguse süvenemist peatav ravim, mille toimeaine on patisiraan. Patisiraan vähendab

transtüretiini valgu tootmist, mille tulemusena on ka vereringes valgu sisaldus langenud ja väheneb amüloidi kuhjumine.

Teine ravivõimalus on TTR-i selektiivne stabilisaator, mille toimeaine on tafamidis. Tafamidis seondub TTR-iga türoksiini seondumiskohtades, stabiliseerides tetrameeri ja aeglustades monomeerideks lagunemist, mis on amüloidi tekkimise protsessi kiirust piirav etapp. Tafamidis on näidustatud transtüretiiniga seotud amüloidoosi raviks 1. staadiumi sümptomaatilise polüneuropaatiaga täiskasvanud patsientidel, et lükata edasi perifeerse neuroloogilise kahjustuse tekkimist. Samuti näidustatud kardiomüopaatia korral.

Kuna ATTR on süsteemne haigus, peab haigusest haaratud isik peab olema kardioloogi, neuroloogi ja silmaarsti jälgimisel.

Kasulikud allikad

<https://amyloidosis.org/>

<https://arci.org/>

Kasutatud kirjandus

Sekijima, Y. 2001. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. GeneReviews®

Transthyretin amyloidosis. 2009. MedlinePlus

Jose Nativi-Nicolau. Circulation: Heart Failure. Serum Transthyretin, Volume: 11, Issue: 2, DOI: (10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004802)

Verma B, Patel P. Tafamidis. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574508/>