Perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi – 40 vuotta Meretojan tautia

Perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi on autosomissa vallitsevasti periytyvä systeeminen sairaus, jonka suomalainen silmälääkäri Jouko Meretoja kuvasi ensimmäisenä v. 1969. Suomessa arvioidaan olevan lähes 1 000 taudin kantajaa, joista suurin osa on taudin ilmenemisiän ylittäneitä. Tautia on sittemmin todettu monista muistakin maista. Sen ensimmäisenä ilmentymänä on yleensä sarveiskalvon verkkomainen rappeuma, jonka silmälääkäri toteaa biomikroskooppitutkimuksessa 25–30 vuoden iässä. Noin 35–50 vuoden iässä alkava, hitaasti etenevä aivohermo- ja polyneuropatiaoireisto johtaa mm. kasvohermohalvaukseen. Cutis laxa, ihon poikkeava löystyminen, tuottaa ikääntyessä huomattavaa kosmeettista ja toiminnallista haittaa. Taudin aiheuttavat gelsoliinigeenin mutaatiot, joiden seurauksena syntyvä varianttigelsoliini pilkkoutuu poikkeavalla tavalla. Muodostuneet amyloidogeeniset fragmentit saostuvat elimistöön amyloidisäikeinä. Spesifisen hoidon toistaiseksi puuttuessa hyvä oireenmukainen hoito parantaa ratkaisevasti potilaiden elämänlaatua.

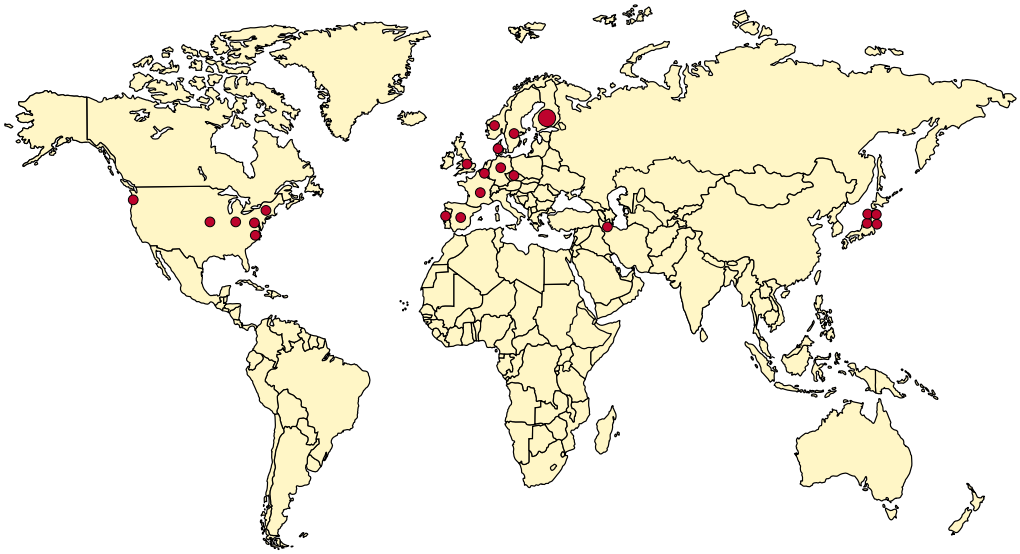
Meretojan tauti eli perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi (PGA) on autosomissa vallitsevasti periytyvä systeeminen amyloidoosi, jonka suomalainen silmälääkäri Jouko Meretoja kuvasi ensimmäisenä 40 vuotta sitten (Meretoja 1969). Sairaus tunnetaan monella muullakin nimellä: Kymenlaakson tauti, suomalainen perinnöllinen amyloidoosi, familial amyloidosis Finnish type, familial amyloid polyneuropathy IV, amyloidosis V (McKusick No. 105120) ja corneal lattice dystrophy type II (Kiuru 1998). Kaksi tutkimusryhmää osoitti v. 1990, että potilaiden kudoksiin kertyvä amyloidi koostuu gelsoliiniproteiinin fragmenteista (Haltia ym. 1990a, Maury ym. 1990a). Samana vuonna selvisi myös taudin perussyy, mutaatio gelsoliinigeenissä (Levy ym. 1990, Maury ym. 1990c). Nämä löydökset mahdollistivat DNA-tason diagnostiikan (Haltia ym. 1992), ja niiden raportointi lisäsi PGA:n tunnettuutta Suomessa (Maury ym. 1991, 1994). Vaikka tieto taudin patogeneesistä on tämän jälkeen lisääntynyt merkittävästi ja PGA on osoittautunut erääksi maamme yleisimmistä perinnöllisistä sairauksista, siitä ei ole ollut tarjolla ajantasaista suomenkielistä yleiskatsausta.

Epidemiologia

Väestössämme on arvioitu olevan lähes 1 000 PGA-tautia aiheuttavan geenivirheen kantajaa (Kiuru 1998). PGA:ta esiintyi ennen kaupunkeihin muuton vilkastumista erityisesti Etelä-Hämeessä ja Kymenlaaksossa. Jouko Meretojan ajatus kaikkien suomalaisten potilaiden yhteisestä esivanhemmasta on saanut molekyyligeneettistä tukea haplotyyppianalyyseistä (Kiuru 1998). Tautia on kuitenkin raportoitu muualtakin Euroopasta, Pohjois-Amerikasta ja Aasiasta (Kiuru 1998, Stewart ym. 2000, Conceiçao ym. 2003, Chastan ym. 2006, Ardalan ym. 2007) (KUVA 1). Mahdollisen yhteisen geenitaustan ohella ulkomaisten tautitapausten taustalla saattaa olla de novo -mutaatio mutaatioherkällä alueella, kuten oletetaan Japanin, Tanskan ja entisen Tšekkoslovakian tapauksissa (de la Chapelle ym. 1992).

Duodecim 2010;126:1162–71

i+ = Artikkeliin liittyy Internet-oheisaineistoa

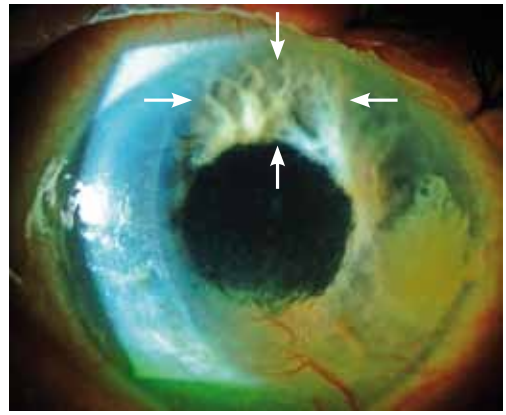


KUVA 1. Perinnöllisen gelsoliiniamyloidoosin esiintyminen maailmassa (raportoidut tapaukset vuoteen 2009 asti). Valtaosa tapauksista on raportoitu Suomesta (iso pallo), ulkomailta toistaiseksi vain yksittäisiä sukuja (pienet pallot).

Kliininen kuva

PGA:ta karakterisoi silmä-, hermosto- ja ihooireista koostuva triadi, vaikka muidenkin elinten oireita voi esiintyä (Meretoja 1969, Kiuru 1998). Tyypillisesti noin 25–30 vuoden iässä silmäoirein alkava tauti etenee hitaasti aiheuttaen merkittävää vajaatoimintaa yleensä vasta myöhäisellä iällä (Tanskanen ym. 2007). Tauti alkaa harvoin hermosto- tai iho-oirein ja joskus, kuten Hollannista ja Yhdysvalloista on kuvattu, vasta 80-vuoden iässä (Kiuru 1998). Osa potilaista elääkin tautinsa kanssa korkeaan ikään. Poikkeuksena ovat harvinaiset homotsygoottiset PGA-tapaukset, joissa vaikea tauti alkaa varhain, jopa 13 vuoden iässä, ja voi johtaa kuolemaan jo ennen 30 vuoden ikää (Meretoja 1973, Maury ym. 1992, Ardalan ym. 2007).

Oftalmologiset löydökset. Sarveiskalvon verkkomainen dystrofia (corneal lattice dystrophy, CLD) näkyy silmän biomikroskooppitutkimuksessa ja on potilaan etnisestä taustasta riippumatta yleensä taudin ensimmäinen ilmentymä (KUVA 2)(Kiuru 1998). Tämä CLD II:na tunnettu muutos vaurioittaa erityisesti sarveiskalvon reunaosia ja erottuu näin muista perinnöllisistä CLD-muodoista (CLD I, III, IIIa, IV), joihin ei myöskään liity systeemistä amyloidikertymää (Kivelä ym. 1994). Konfokaalimikroskopiassa on havaittu myös sarveiskalvon hermosäikeiden katoa ja strooman fibroosia, jotka voivat myötävaikuttaa oireiden syntyyn (Rosenberg ym. 2001). Potilailla esiintyy usein valonarkuutta sekä silmien ärtymistä ja kuivumista. Lisäksi voi



KUVA 2. PGA-potilaan sarveiskalvon verkkomainen dystrofia (corneal lattice dystrophy II). Kuvan yläosassa vaaleita juosteisia verkkomuodostumia (nuolet), nasaalialueella arpeutumaa, alanasaalialueella neovaskularisaatiota ja temporaalialueella eroosio. Biomikroskooppikuva: Seppo Lemberg, HYKS:n silmäklinikka.

ilmetä sarveiskalvon eroosioita, tulehduksia ja näön hämärtymistä, joka saattaa johtaa näön pysyvään heikkenemiseen, ikääntyneillä pahimmillaan jopa sokeuteen (Meretoja 1969, Kiuru 1998). Tyypillinen luomien riippuminen (blefarokalaasi) ja vanhemmiten entropium ja ektropium sekä lagoftalmus voivat aiheuttaa lisähaittaa. Kroonista, subjektiivisesti oireetonta sekundaarista avokulmaglaukoomaa, kaihia ja pseudoeksfoliaatiosyndroomaa esiintyy myös.

Aivohermot. PGA voi vaurioittaa hermostoa ja sen toimintaa kaikilla tasoilla. Tyypillisin neurologinen ilmentymä on aivohermojen – erityisesti kasvohermon – hitaasti etenevä neuropatia, joka alkaa usein neljännellä tai viidennellä vuosikymmenellä ja johtaa kasvohermohalvaukseen (KUVA 3). Bellin pareesista poiketen se alkaa kasvohermon ylimmistä osista ja leviää myöhemmin alempiin haaroihin. Kasvohermovaurio voi homotsygooteilla ilmetä jo teini-iässä (Meretoja 1973), ja heterotsygooteillakin näkyä ENMG:ssä jo subkliinisessä vaiheessa (Kiuru 1998). Monilla esiintyy kasvojen myokymioita, sarveiskalvon ja joskus kasvojen alueen tuntohäiriöitä, ulomman puremalihaksen (m. masseter) heikkoutta, kuulon heikkenemistä ja alempien aivohermojen oireita. Osalle kehittyy vuosikymmenien kuluttua kielen atrofiaa ja faskikulaatioita, dysartriaa, syljen valumista ja nielemisvaikeuksia. Näiden motoneuronitautia muistuttavien piirteiden takia eräät varhaiset PGA-potilaat on 1950-luvulla diagnosoitu epätyypillisiksi perinnöllisiksi ALS-tapauksiksi ja oikea diagnoosi on paljastunut yli 30 vuotta myöhemmin molekyyligeneettisin menetelmin (de la Chapelle ym. 1992).

KUVA 3. Tyypillinen molemminpuolinen kasvohermohalvaus, riippuvat luomet ja kasvojen löystynyt iho (cutis laxa) 88-vuotiaalla PGA-potilaalla. Blefarokalaasi on hoidettu kirurgisesti (Haltia ym. 1992).

Ääreishermot ja autonominen hermosto. Sensorimotorinen hermovaurio PGA:ssa on yleensä lievempi kuin muissa perinnöllisissä amyloidipolyneuropatioissa (Kiuru 1998). PGA:n polyneuropatiaoireisto alkaa usein viidennellä vuosikymmenellä, etenee hitaasti ja painottuu sensorisiin isoihin myelinoituneisiin hermosäikeisiin (Kiuru-Enari ym. 2002). Potilailla esiintyy värinä-, asento- ja kosketustunnon heikentymistä, raajojen kärkiosien puutumista, käsien hienomotorista kömpelyyttä, refleksien heikentymistä tai katoa, lieviä tasapainovaikeuksia ja joskus myös todennäköisesti hermoperäistä raajalihasheikkoutta tai -katoa (Kiuru-Enari ym. 2002). Rannekanavaoireyhtymääkin esiintyy (Kiuru 1998), mutta autonominen toimintahäiriö on tyypillisesti lievä ja vain harvoin taudin ensioire. Neurofysiologiset ja neuropatologiset tutkimukset viittaavat ensisijaisesti aksonaaliseen hermovaurioon kuten muissakin amyloidineuropatioissa (Kiuru-Enari ym. 2002).

Hermojuuret, selkäydin ja aivot. Proksimaalisten hermorakenteiden ja selkäytimen takajuosteiden vaurio voi iän karttuessa johtaa tasapainovaikeuksiin (Kiuru ym. 1999). Ne ovat yleensä lieviä, mutta yksittäisiä liikuntakyvyttömyyteenkin johtaneita ataksiatapauksia on kuvattu sekä Suomesta että ulkomailta (Kiuru 1998, Conceicão ym. 2003, Tanskanen ym. 2007). Eräillä potilailla havaitut vähäiset neuropsykologiset, herätevaste- ja pään magneettikuvien poikkeavuudet (Kiuru 1998) saattavat kytkeytyä neuropatologisissa tutkimuksissa kuvattuun aivojen amyloidiangiopatiaan (Kiuru ym. 1999a).

Iholöydökset. Cutis laxa eli ihon poikkeava löystyminen on PGA:lle hyvin tyypillinen, usein viidennellä vuosikymmenellä todettava ilmiö, joka johtaa hitaasti kasvonpiirteiden ennenaikaiseen vanhenemiseen (Kiuru-Enari ym. 2005). Kasvojen riippuva iho, kasvohalvaus ja lihasatrofia tekevät potilaista vanhemmiten alakuloisen (KUVA 3) oloisia mutta myös yllättävän samannäköisiä riippumatta etnisestä taustasta (Kiuru 1998). Tämä näkyy esimerkiksi suomalais- (Maury ym. 1992) ja iranilaisperäisissä homotsygooteissa (Ardalan ym. 2007) jo ennen kolmattakymmenettä ikävuotta. Iho löystyy myös tyypillisesti päänahan, selän (KUVA 4), kyynärpäiden ja polvien sekä käsien alueella. Yli 50-vuotiailla iho on usein kuiva ja kutiava ja vaurioituu herkästi. Laaja-alaisia mustelmia voi esiintyä vähäistenkin traumojen jälkeen (Kiuru ym. 2000). Cutis laxa muuttaa ulkonäköä, köyhdyttää mimiikkaa, kaventaa näkökenttää sekä vaikeuttaa puhumista ja suun muuta käyttöä aiheuttaen potilaille huomattavaa haittaa ja kirurgisen korjauksen tarvetta.

Löydökset muissa elimissä. Heterotsygoottisilla geenivirheen kantajilla todetaan yleensä enintään vähäistä proteinuriaa ja nefroottista syndroomaa esiintyy harvoin. Sen sijaan homotsygooteilla todetaan usein jo toisella vuosikymmenellä proteinuria, joka voi johtaa nefroottiseen syndroomaan alle 40 vuoden iässä (Meretoja 1973, Maury ym. 1992, Ardalan ym. 2007). Kardiologisissa tutkimuksissa sydänamyloidoosiin viittaavia kliinisiä löydöksiä havaittiin keski-ikäisten potilaiden aineistossa vain harvoin (Kiuru 1998), mutta ikääntyneillä PGA ja siihen liittyvä sydänlihaksen amyloidirappeuma johtaa joskus jopa kuolemaan. Muiden amyloidoosien tavoin PGA-potilailla on havaittu johtumispoikkeavuuksia, eritoten vanhemmilla, ja tahdistinhoitoakin on tarvittu (Kiuru 1998, Chastan ym. 2006). Rytmihäiriöiden ja autonomisen affision mahdollisuus on hyvä pitää mielessä PGA-potilaan tajunnanhäiriöiden erotusdiagnostiikassa. Taudille tyypillinen amyloidiangiopatia voi trombosyyttien aktivaatioon liittyvien muutosten ohella selittää mustelmataipumuksen ja kirurgisten toimenpiteiden jälkeiset vuodot (Kiuru ym. 2000). Tauti alkaa joskus suun ja silmien sicca-oireilla muistuttaen erehdyttävästi Sjögrenin syndroomaa (Juusela ym. 2009). Kefalometriassa nähtävä kudosten löystyminen ja nielun ahtautuminen, nielun ja kielen neurogeeninen toimintahäiriö ja joskus makroglossiakin voivat johtaa obstruktiiviseen uniapneasyndroomaan (Kiuru ym. 1999b). Tauti ei vaikuta hedelmällisyyteen (Meretoja 1973).

KUVA 4. 79-vuotiaan PGA-potilaan selän riippuva iho (cutis laxa). (Kiuru ym. 2005).

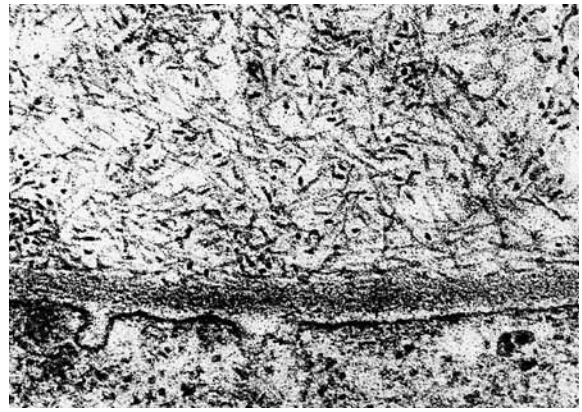
Patologia

PGA:n keskeinen morfologinen muutos on poikkeavasti pilkkoutuneesta gelsoliinista irronneen peptidin saostuminen elimistöön amyloidisäikeinä (Haltia ym. 1990b). Gelsoliiniperäistä amyloidia (AGel) kertyy monien epiteliaalisten solutyyppien sekä sileiden ja poikkijuovaisten lihassolujen tyvikalvoihin, elastisten säikeiden ympärille ja kollageenisäikeiden väleihin. AGel-kertymät voidaan osoittaa histologisesti klassillisella kongonpunavärjäyksellä (Meretoja 1969) tai elektronimikroskooppisesti ja niiden gelsoliiniperäinen luonne immunohistokemiallisesti

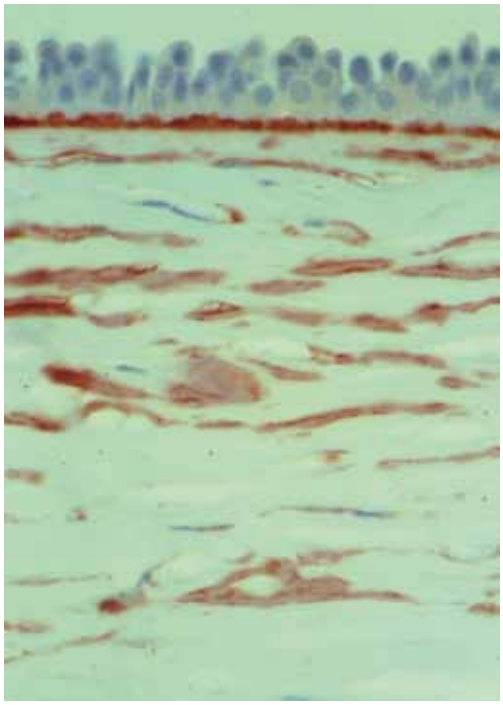
varianttigelsoliinin vasta-aineilla (Haltia ym. 1990b).

Silmien sarveiskalvoissa todetaan sekä ulko- että sisäepiteelin tyvikalvon myötäinen immunoreaktiivinen AGel-kertymä (KUVA 5) (Haltia ym. 1990b). Kertymiä nähdään myös sarveiskalvon stroomasolujen väleissä, sidekalvossa, kovakalvossa, värikalvossa, sädekehässä, kovakalvon ns. kollektorikanavissa, näköhermon ympärillä sekä hermo- ja verisuonirakenteissa. Sen sijaan mykiössä ja aistivassa verkkokalvossa niitä ei ole havaittu, ei liioin kammiokulman trabekkeliverkostossa. Trabekkelisolujen aktiinifilamenttien tuhoutuminen selittänee sekundaarisen avokulmaglaukooman (Kivelä ym. 1994).

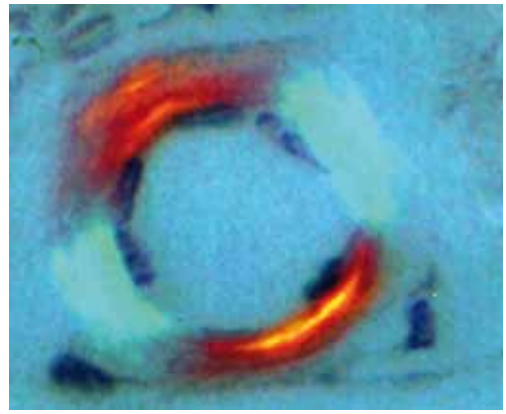
Ääreishermoissa nähdään perineuriumtupen solujen ja kollageenisäikeiden väleissä ja verisuonten seinämissä amyloidisäikeistä koostuvia poikkeavia kertymiä (KUVA 6). Kookkaiden myelinoituneiden aksonien lukumäärä voi olla pienentynyt (Kiuru-Enari ym. 2002). Erityisen runsasta aksonikatoa on havaittu eräillä iäkkäillä, ataksiaoireesta kärsineillä potilailla selkäytimen takajuurissa (Kiuru ym. 1999, Tanskanen ym. 2007). Näiden potilaiden hermojuurten arteriolien seinämistä on löytynyt huomattavia amyloidikertymiä (KUVA 7). Potilailla on lisäksi todettu amyloidikertymiä spinaaliganglioissa ja selkäytimen takajuosteiden rappeutumista (KUVA 8). Selkäytimen ja aivojen verisuonten seinämissä ja kova-aivokalvossa on amyloidikertymiä (Kiuru ym. 1999).



KUVA 6. Ääreishermon perineuriumtupen solun tyvikalvolle ja kollageenisäikeiden väleihin saostuneita amyloidisäikeitä PGA-potilaalla. Elektronimikroskooppikuva (x 35 000) (Kiuru-Enari ym. 2002).



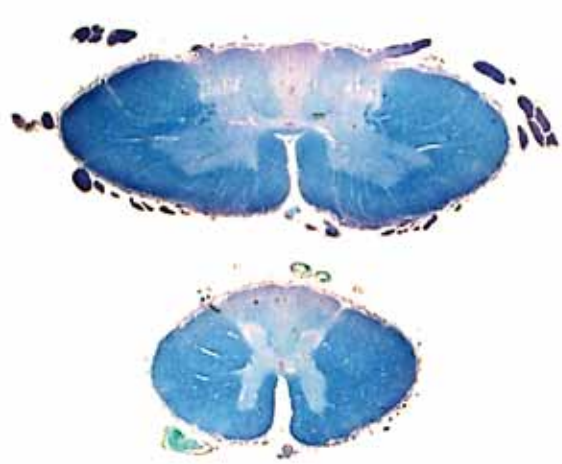
KUVA 5. Silmän sarveiskalvon ulkoepiteelin tyvikalvolle kertynyttä gelsoliiniamyloidia (ruskea juova) 78-vuotiaalla PGA-potilaalla. Parafiinileike, immunoperoksidaasivärjäys AGel-vasta-aineella (Haltia ym. 1990b) (x 400).



KUVA 7. Amyloidille ominainen puna-vihreä kahtaistaitto näkyy polarisoidussa valossa arteriolin seinämissä 75-vuotiaan PGA-potilaan selkäytimen takajuuressa. Parafiinileike, kongonpunavärjäys (x 500) (Kiuru ym. 1999).

Ihon epidermiksen tyvikalvoon liittyy ohut amyloidisauma (Haltia ym. 1990b), ja amyloidia nähdään lisäksi ihon muiden epiteliaalisten rakenteiden (mm. karvatupet, ekriiniset hikirauhaset), karvankohottajalihasten ja verisuonten tyvikalvoissa, ihohermojen perineuriumissa sekä dermiksen kollageenikimppujen väleissä ja elastisten säikeiden ympärillä. Elastiset säikeet ovat pirstoutuneet (KUVA 9) (Kiuru-Enari ym. 2005). Ilmiö kytkeytynee ihon kimmoisuuden dramaattiseen heikkenemiseen.

Munuaismuutokset. Harvinaiset homotsygoottipotilaat menehtyvät yleensä munuaisten vajaatoimintaan. Vaikka heterotsygooteilla ei yleensä ole munuaisoireita, heidänkin munuaiskeräsiinsä muodostuu tyvikalvojen myötäisiä gelsoliiniamyloidikertymiä (Haltia ym. 1990b).

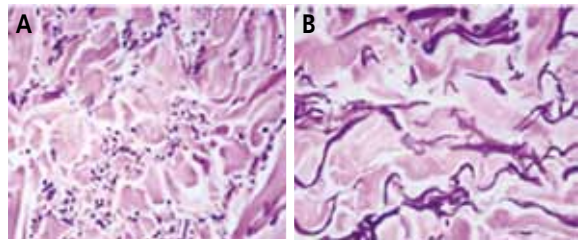


KUVA 8. Selkäytimen takajuosteiden myelinoituneiden aksonien kato näkyy 75-vuotiaalla PGA-potilaalla jo paljaalla silmällä juosteiden vaaleutena myeliinivärjäyksessä. Parafiinileike, Luxol fast blue -kresyyliviolettivärjäys (Kiuru ym. 1999).

Biokemia ja molekyyligenetiikka

Vuonna 1990 kaksi ryhmää osoitti, että kudoksiin kertyvä amyloidi koostuu gelsoliininimisen valkuaisaineen fragmenteista, joissa aspartaatti 187 (Asp/D) on korvautunut asparagiinilla (Asn/N) (Ghiso ym. 1990, Maury ja Baumann 1990). Gelsoliini on useimmissa kudoksissa esiintyvä, aktiinia sitova ja pilkkova proteiini, jota esiintyy sekä solunsisäisessä että solunulkoisessa (sekretorisessa) muodossa. Sen toiminta liittyy ainakin solujen liikkeisiin, signalointiin ja apoptoosiin (Kwiatkowski 1999). Merkkinä gelsoliinin häiriintyneestä metaboliasta PGA-potilaiden veressä ja selkäydinnesteessä on havaittu poikkeavia gelsoliinifragmentteja ja gelsoliinipitoisuuksien muutoksia (Maury ym. 1997, Kiuru 1998). Pitoisuuksien poikkeamat eivät selity solutason ekspression muutoksilla ainakaan mRNA tutkimusten valossa (Paunio ym. 1997).

PGA:n perussyyksi osoittautui gelsoliinigeenin mutaatio G654A (Levy ym. 1990, Maury ym. 1990c, Haltia ym. 1992). Tämä ainoa toistaiseksi tunnettu gelsoliinigeenin virheestä johtuva sairaus on Suomessa osoittautunut homogeeniseksi G654A-mutaation suhteen (Haltia ym. 1992, Kiuru 1998). Taudin puhkeamisiän ylittäneissä henkilöissä



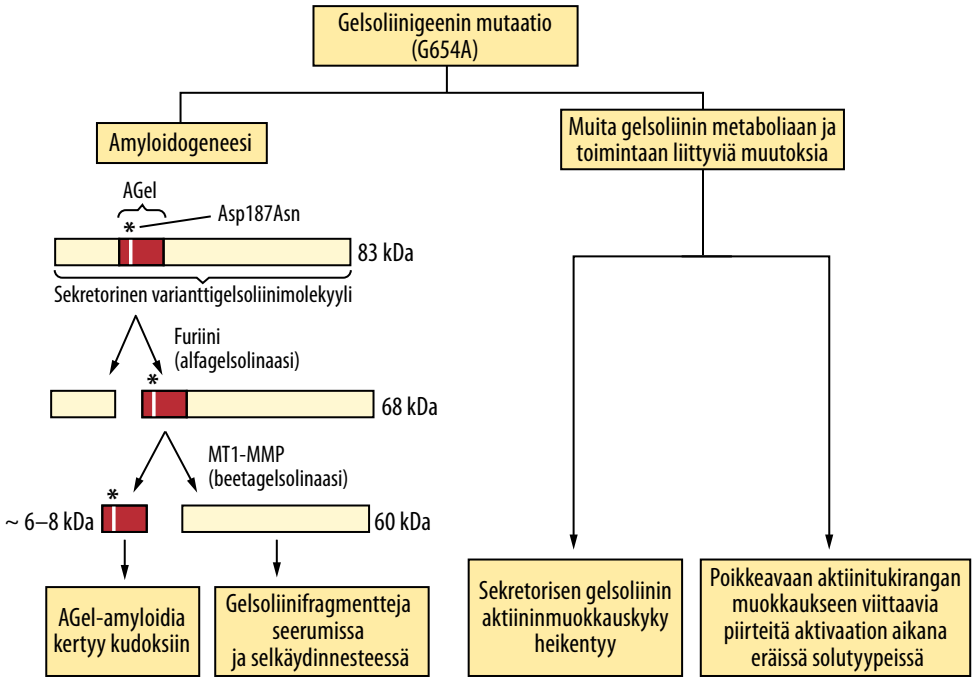
KUVA 9. **A)** Ihon dermiksen tummiksi värjäytyneet elastiset säikeet ovat pirstoutuneet PGA-potilaalla. **B)** Normaalin ihon elastisia säikeitä. Parafiinileikkeet, Weigertin resorsiini-fuksiinivärjäys (x 200) (Kiuru-Enari ym. 2005).

penetranssi on arvioitu 100 %:ksi. G654A-mutaatio on todettu myös useimmilla ulkomaalaisilla PGA-potilailla. Tanskan, entisen Tšekkoslovakian ja Ranskan alueelta on kuitenkin kuvattu gelsoliinin G654T-mutaatio (de la Chapelle ym. 1992, Chastan ym. 2006). Tanskalaisilla PGA-potilailla oireet alkoivat myöhemmin, ja heillä ilmeni äänihuulihalvauksia ja hengitystukea vaatinutta hengitysvajetta, joita ei G654A-kantajilla ole kuvattu. Muuten nämä PGA-muodot vaikuttavat kliinisesti ja patogeneettisestikin hyvin toistensa kaltaisilta. Kuten monessa muussakin vallitsevasti periytyvässä taudissa vaikeimmat tautimuodot on havaittu homotsygoottisilla PGA-potilailla niin Suomessa kuin Iranissa (Maury ym. 1992, Ardalan ym. 2007).

Patogeneesi

Suomalaisperäinen PGA aiheutuu gelsoliinigeenin mutaatiosta (G654A), jonka seurauksena gelsoliinin primaarirakenne on muuttunut (aminohapposubstituutio Asp187Asn). Normaalisti piilossa oleva peptidisidos Arg172:n ja Ala173:n välillä paljastuu muuntuneessa gelsoliinimolekyylissä altistuen furiiniproteaasin vaikutukselle trans-Golgi-verkostossa. Tästä nk. α-gelsolinaasivaiheesta alkaa poikkeava pilkkoutuminen, jonka seurauksena potilaiden plasmaan ilmaantuu normaalin gelsoliinin ohella 68 kDa:n gelsoliinifragmentteja (Chen ym. 2001) (KUVA 10). Patologinen proteolyysi jatkuu β-gelsolinaasina toimivan MT1-matriksimetalloproteaasin välittämänä (Page ym. 2005). Tämä membraaniproteiini on aktiivinen kudosten soluväliaineessa ja pilkkoo 68 kDa:n gelsoliinifragmentteja 60 kDa:n sekä pienemmiksi amyloidogeenisiksi 6 kDa:n ja 8 kDa:n fragmenteiksi (Maury ym. 1997). Mutaatiot lisäävät merkittävästi ainakin synteettisten gelsoliinipeptidien taipumusta muodostaa amyloidisäikeitä (Maury ym. 1994). Soluväliaineessa on myös glykosaminoglykaaneja (GAG), jotka edistävät AGel-muodostusta in vitro ja ehkä ohjaavat amyloidin kertymistä tyyppipaikkoihin (Page ym. 2005). Muillakin amyloidogeneesiä edistävillä tekijöillä, esimerkiksi elastisen kudoksen P-komponentilla (Kiuru-Enari ym. 2005) voi olla merkitystä PGA:ssa.

Prekursoriproteiinin proteolyysin merkitys PGA:n synnyssä sai lisätukea, kun kokeet transfektoiduissa COS-1-soluissa osoittivat molempien tautia aiheuttavien geenivirheiden johtavan poikkeavan 68 kDA:n pituisen gelsoliinifragmentin erittymiseen (Paunio ym. 1994). Tämä havainto koski vain sekretorista gelsoliinimuotoa, josta AGel näyttää muodostuvan (Kangas ym. 1996). In vitro -tutkimusten valossa neuronaalista alkuperää olevilla soluilla on erityisen tärkeä rooli AGel-prekursorin synnyssä (Paunio ym. 1998). Amyloidimuodostuksen käynnistämisen ohella PGA:lle tyypillisellä gelsoliinimolekyylin primaarirakenteen virheellä (Asp187Asn tai Tyr) voi olla muutakin patogeneettistä merkitystä. Se sijaitsee toiminnallisesti tärkeällä



1168 **KUVA 10.** Perinnöllisen gelsoliiniamyloidoosin patogeneesi. AGel = gelsoliinin amyloidogeeninen fragmentti.

alueella gelsoliinimolekyylissä, ja potilaiden veressä kiertävä varianttigelsoliini onkin menettänyt aktiininmodulointikykyään (Weeds ym. 1993). Fiksoiduissa transfektoiduissa (G654A) fibroblasteissa ei tällaiseen viittaavaa kuitenkaan ole havaittu (Kangas ym. 1999). Sen sijaan sekä G654A- että G654T-gelsoliinimutaatioilla transfektoiduissa neuronaalisissa soluissa samoin kuin PGA-potilaiden trombosyyteissä on todettu solun tukirakenteiden muutoksiin viittaavia löydöksiä aktivaation aikana (Westberg ym. 1999, Kiuru ym. 2000).

Diagnostiikka, hoito ja seuranta

Kliininen diagnoosi perustuu silmälääkärin suorittaman biomikroskooppitutkimuksen CLD-löydökseen, joka tyypillisen kasvohermohalvauksen ja cutis laxan ohella on luonteenomainen PGA:lle ja erottaa sen muista sairauksista. Harvoissa tapauksissa tauti alkaa neurologisilla (Kiuru 1998) ja joskus Sjögrenin syndroomaakin muistuttavilla oireilla (Juusela ym. 2009). Amyloidin kertyminen voidaan osoittaa iho- tai lihasbiopsiassa sekä ihonalaisen rasvan aspiraationäytteessä (Kiuru 1998). Biopsiaa ei kuitenkaan yleensä tarvita, koska diagnoosi voidaan varmistaa molekyyligeneettisesti mm. ”solid-phase”-minisekvensointimenetelmällä (HUSLAB, molekyyligenetiikan laboratorio, tutkimusnumero 3947, B-Gelso-D). Jos PGA:ta epäillään esimerkiksi sukuanamneesin pohjalta tai PGA on todettu ja kaivataan perinnöllisyysneuvontaa, henkilö voidaan ohjata perinnöllisyyslääketieteen klinikkaan, joita on kaikkien Suomen yliopistosairaaloiden yhteydessä.

Vaikka spesifistä hoitoa ei ole tarjolla, erityisesti silmäoireiden jatkuvalla päivittäisellä hoidolla on suuri vaikutus potilaan elämänlaatuun ja sarveiskalvon kirkkauden säilyttämiseen. Meretojan taudissa ilmenevään kuivasilmäisyyteen vaikuttavat kolmannen, viidennen ja seitsemännen aivohermon rappeutuminen, mikä poikkeaa tilanteesta muutoin terveiden ihmisten kuivasilmäisyydessä (Kari ym. tässä numerossa). Sarveiskalvon mekaaninen ja lämpötunto ovat heikentyneet, kyynelrauhasen ja sarveiskalvon välinen signaalijärjestelmä toimii huonosti, ja veltot luomet irtoavat herkästi silmän pinnasta. Alaluomi laskeutuu, jolloin luomirako suurenee ja haihduttava pinta kasvaa. Sarveiskalvon tunnottomuus ei hälytä potilasta tiputtamaan kostutusnestettä tiheästi ja jatkuvasti. Ulkona onkin suositeltavaa käyttää ihonmyötäisiä suojalaseja, ja alaluomien ektropiumin plastiikkakirurginen korjaaminen on aiheellista. Arviolta joka neljännelle PGA-potilaalle kehittyvä krooninen, oireeton sekundaariglaukooma uhkaa hoitamattomana näköä (PGA-potilaiden kuivasilmäisyyden, glaukooman ja kaihin lääke- ja leikkaushoidon erityispiirteet).

Kuivasilmäisyyden hoidossa kostukkeina tulevat kysymykseen mm. säilytysaineettomat karmelloosi-, povidoni-, karbomeeri- tai hypermelloositipat. Yöksi voidaan käyttää valkovaseliinia tai A-vitamiinisilmävoidetta myös yhdessä tippojen kanssa. Kostutustippojen käyttö on aiheellista myös öisin herätessä, ja

YDINASIAT

- Perinnöllisen gelsoliiniamyloidoosin kuvasi ensimmäisenä suomalainen silmälääkäri Jouko Meretoja v. 1969.
- Tautia luonnehtivat vuosikymmenien aikana hitaasti etenevät silmä-, hermosto- ja iho-oireet, etenkin sarveiskalvon verkkomainen dystrofia, kasvohermon halvaus ja ihon poikkeava löystyminen (cutis laxa).
- Taudin syynä ovat gelsoliinigeenin mutaatiot, jotka aiheuttavat aminohappovaihdoksia aktiinia moduloivassa gelsoliiniproteiinissa. Seurauksena on gelsoliinin poikkeava pilkkoutuminen.
- Poikkeavat amyloidogeeniset gelsoliiniperäiset peptidit polymerisoituvat amyloidisäikeiksi, jotka saostuvat elimistöön mm. epiteliaalisten solujen tyvikalvoihin.
- Erityisesti hankalien silmäoireiden huolellinen seuranta ja hoito parantavat ratkaisevasti ikääntyvien potilaiden elämänlaatua.

ulkona on suositeltavaa käyttää ihonmyötäisiä suojalaseja.

Sarveiskalvomuutosten vuoksi luotettavien silmänpainelukemien saaminen Goldmannin applanaatiotonometrillä voi tuottaa vaikeuksia. Tällöin on aiheellista käyttää esimerkiksi iCare-painemittaria, jolloin vältetään kosketus silmän pintaan eikä tarvita paikallispuudutusta.

Glaukoomaa hoidetaan aluksi silmänpainetta alentavilla paikallislääkkeillä, joiden tulee olla säilytysaineettomia. Hoitovaste on kuitenkin usein puutteellinen, ja lääkkeet saattavat pahentaa kuivasilmäisyyttä ja silmien ulkoista ärtyvyyttä. Silmän kammiokulman laserhoito ei alenna silmänpainetta Meretojan taudissa. Silmänpainetta alentavat ns. filtroivat leikkaukset tulevat herkästi kysymykseen, eivätkä niiden tulokset ole huonompia kuin primaarissa avokulmaglaukoomassa.

Kaihileikkauksen suorittaminen voi tuottaa vaikeuksia huonon näkyvyyden takia. Haavan hitaan paranemisen vuoksi ns. korneaalinen viilto ei tule kyseeseen, vaan suositellaan ns. skleraalista avausta.

Jos sarveiskalvon samentuminen heikentää huomattavasti potilaan näöntarkkuutta, voidaan harkita sarveiskalvon siirtoa. Kun sarveiskalvon endoteelisolukko on hyvässä kunnossa, voidaan tavanomaisen lävistävän siirron sijasta harkita myös syvää anteriorista lamellaarista siirtoa (DALK). Toipuminen on nopeaa, eikä sarveiskalvon siirron pahinta riskiä endoteelihylkimisreaktiota esiinny. DALK-leikkauksia suoritetaan toistaiseksi vain HYKS:n silmätautien klinikassa.

Silmäluomiongelmien ohella plastiikkakirurgisia toimenpiteitä voidaan tarvita kasvojen muidenkin osien ihon riippumisesta johtuvien haittojen korjaamiseksi. Homotsygoottiset (Maury ym. 1992) ja joskus harvoin heterotsygoottiset PGA-potilaat saattavat tarvita dialyysihoitoja tai munuaissiirtoa. Allogeenisen munuaissiirron jälkeen proteinuria ei uusiutunut Shojan ym. (2009) aineistossa kuuden vuoden seurannan aikana. On huomattava, että PGA-potilaalla voi kirurgiseen toimenpiteeseen liittyä normaalia useammin verenvuotoja, joskus verensiirtojakin vaativia (Kiuru ym. 1999).

PGA-potilaan seuranta määräytyy oireiden asettamien vaatimusten mukaan. Useimmat hyötyvät silmälääkärin säännöllisestä seurannasta, jolloin voidaan erityisesti huomioida sarveiskalvo-ongelmat sekä kehittyvän glaukooman mahdollisuus. Vertaistukea, tietoa ja edunvalvontaa PGA-potilaille tarjoaa v. 1997 perustettu Suomen Amyloidoosiyhdistys r.y. SAMY (www.suomenamyloidoosiyhdistys.fi).

Lopuksi

Vaikka Meretojan tautia on 40 viime vuoden kuluessa todettu Suomen lisäksi yhä enemmän monista muistakin maista, tämä usein vasta ikääntyneille merkittävää haittaa tuottava sairaus on todennäköisesti edelleen alidiagnosoitu. Perustutkimus on avainasemassa spesifisen hoidon mahdollistamiseksi. PGA:n eläinmallista voisi olla hyötyä pyrittäessä esimerkiksi selvittämään, miten alfa- ja beetagelsolinaasien toimintaa estävät molekyylit vaikuttavat amyloidisäikeiden tai niiden esiasteiden muodostumiseen. Vaikka spesifistä hoitoa ei toistaiseksi voidakaan PGA-potilaille tarjota, hyvä oireenmukainen hoito auttaa parantamaan ratkaisevasti heidän elämänlaatuaan. Olisikin järkevää pyrkiä keskittämään tämän taudin erityisosaamista vaativa seuranta ja hoito, eritoten hankalien silmäongelmien ja plastiikkakirurgisten toimenpiteiden osalta. ■

* * *

Kiitämme PGA-potilaita ja Suomen Amyloidoosiyhdistys ry SAMY:ä, jotka ovat eri tavoin edistäneet tutkimustyötämme ja innostaneet tämän artikkelin kirjoittamiseen. Kiitämme lämpimästi emeritusprofessori Ahti Tarkkasta olennaisista neuvoista PGA-potilaiden silmäoireiden hoitoa käsittelevän kappaleen laadinnassa, erikoislääkäri Juha Holopaista biomikroskooppikuvan antamisesta käyttöömme ja erikoislaboratoriomestari Tuija Järvistä taitavasta teknisestä tutkimusavusta. Suomen Kulttuurirahaston Kymenlaakson maakuntarahasto on tukenut työtämme myöntämällä tutkimusapurahan Sari Kiuru-Enarille.

SARI KIURU-ENARI, dosentti, LT, erikoislääkäri
HYKS:n neurologian klinikka, neuromuskulaaritautien poliklinikka
PL 340, 00029 HUS

MATTI HALTIA, LT, emeritusprofessori
Haartman-instituutti, patologian osasto

KIRJALLISUUTTA

• Ardalan MR, Shoja MM, Kiuru-Enari S. Amyloidosis-related nephrotic syndrome due to a G654A gelsolin mutation: the first report from the Middle East. Nephrol Dial Transplant 2007;22:272–5.

• Bellotti V, Chiti F. Amyloidogenesis in its biological environment: challenging a fundamental issue in protein misfolding diseases. Curr Opin Struct Biol 2008; 18:771–9.

• de la Chapelle A, Tolvanen R, Boysen G, ym. Gelsolin-derived familial amyloidosis caused by asparagine or tyrosine substitution for aspartic acid at residue 187. Nat Genet 1992;2:157–60.

• Chastan N, Baert-Desurmont S, Saugier-Veber P, ym. Cardiac conduction alterations in a French family with amyloidosis of the Finnish type with the Asp187Tyr mutation in the GSN gene. Muscle Nerve 2006;33:113–9.

• Conceicão I, Sales-Luis ML, de Carvalho M, ym. Gelsolin-related familial amyloidosis, Finnish type, in a Portuguese family: clinical and neurophysiological findings. Muscle Nerve 2003;28:715-21.

• Chen CD, Huff M, Matteson J, ym. Furin initiates gelsolin familial amyloidosis in the Golgi through a defect in Ca 2+ stabilization. EMBO J 2001;20:6277–87.

• Ghiso J, Haltia M, Prelli F, Novello J, Frangione B. Gelsolin variant (Asn-187) in familial amyloidosis, Finnish type. Biochem J 1990;272:827–30.

• Haltia M, Prelli F, Ghiso J, ym. Amyloid protein in familial amyloidosis (Finnish type) is homologous to gelsolin, an actin-binding protein. Biochem Biophys Res Commun 1990(a);167:927–32.

• Haltia M, Ghiso J, Prelli F, ym. Amyloid in familial amyloidosis, Finnish type, is antigenically and structurally related to gelsolin. Am J Pathol 1990(b);136:1223–8.

• Haltia M, Levy E, Meretoja J, Fernandez-Madrid I, Koivunen O, Frangione B. Gelsolin gene mutation – at codon 187 – in familial amyloidosis, Finnish: DNA-diagnostic assay. Am J Med Genet 1992;42:357–9.

• Juusela P, Tanskanen M, Nieminen A, Uitto VJ, Blåfield H, Kiuru-Enari S. Hereditary gelsolin amyloidosis mimicking Sjögren´s syndrome. Clin Rheumatol 2009;28:1351–4.

• Kangas H, Paunio T, Kalkkinen N, Jalanko A, Peltonen L. In vitro expression analysis shows that the secretory form of gelsolin is the sole source of amyloid in gelsolin-related amyloidosis. Hum Mol Genet 1996;5:1237–43.

• Kangas H, Ulmanen I, Paunio T, ym. Functional consequences of amyloidosis mutation for gelsolin polypeptide – analysis of gelsolin-actin interaction and gelsolin processing in gelsolin knock-out fibroblasts. FEBS Lett 1999;454:233–9.

• Kiuru S. Review: gelsolin-related familial amyloidosis, Finnish type (FAF), and its variants found worldwide. Amyloid 1998;5:55–66.

• Kiuru S, Salonen O, Haltia M. Gelsolin-related spinal and cerebral amyloid angiopathy. Ann Neurol 1999a;45:305–11.

• Kiuru S, Nieminen T, Partinen M. Obstructive sleep apnea syndrome in hereditary gelsolin related amyloidosis. J Sleep Res 1999b;8:143–9.

• Kiuru S, Javela K, Somer H, Kekomäki R. Altered platelet shape change in hereditary gelsolin Asp187Asn-related amyloidosis. Thromb Haemost 2000;83:491–5.

• Kiuru-Enari S, Somer H, Seppäläinen AM, Haltia M. Neuromuscular pathology in hereditary gelsolin amyloidosis. J Neuropathol Exp Neurol 2002;61:565–71.

• Kiuru-Enari S, Keski-Oja J, Haltia M. Cutis laxa in hereditary gelsolin amyloidosis. Br J Dermatol 2005;152:250–7.

• Kivelä T, Tarkkanen A, Frangione B, Ghiso J, Haltia M. Ocular amyloid deposition in familial amyloidosis, Finnish: an analysis of native and variant gelsolin in Meretoja's syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:3759–69.

• Kwiatkowski DJ. Functions of gelsolin: motility, signalling, apoptosis, cancer. Curr Opin Cell Biol 1999;1:103–8.

• Levy E, Haltia M, Fernandez-Madrid I, ym. Mutation in gelsolin gene in Finnish hereditary amyloidosis. J Exp Med 1990; 172:1865–7.

• Maury CP. Gelsolin-related amyloidosis. Identification of the amyloid protein in Finnish hereditary amyloidosis as a fragment of variant gelsolin. J Clin Invest 1991;87:1195–8.

• Maury CP. Suomalainen amyloidoosi. Mutaatio gelsoliinigeenissä. Duodecim 1994;110:675–80.

• Maury CP, Alli K, Baumann M. Finnish hereditary amyloidosis. Amino acid sequence homology between the amyloid fibril protein and human plasma gelsolin. FEBS Lett 1990(a);260:85–7.

• Maury CP, Baumann M. Isolation and characterization of cardiac amyloid in familial amyloid polyneuropathy type IV (Finnish): relation of the amyloid protein to variant gelsolin. Biochim Biophys Acta 1990(b);1096:84–6.

• Maury CP, Kere J, Tolvanen R, de la Chapelle A. Finnish hereditary amyloidosis is caused by a single nucleotide substitution in the gelsolin gene. FEBS Lett 1990;276:75–7.

• Maury P, Kere J. Baumann M, de la Chapelle A. Amyloidoosin geenivirhe löytynyt. Duodecim 1991;107:1344–5.

• Maury CP, Kere J, Tolvanen R, de la Chapelle. Homozygosity for the Asn187 gelsolin mutation in Finnish-type familial amyloidosis is associated with severe renal disease. Genomics 1992;13:902–3.

• Maury CP, Nurmiaho-Lassila EL, Rossi H. Amyloid fibril formation in gelsolin-related amyloidosis. Definition of the amyloidogenetic region and evidence of accelerated amyloid formation of mutant Asn-187 and Tyr-187 gelsolin peptides. Lab Invest 1994;70:558–64.

• Maury CP, Sletten K, Totty N, Kangas H, Liljeström M. Identification of the circulating amyloid precursor and other gelsolin metabolites in patients with G654A mutation in the gelsolin gene (Finnish familial amyloidosis): pathogenetic and diagnostic implications. Lab Invest 1997;77:299–304.

• Meretoja J. Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome. Ann Clin Res 1969;1:314–24.

• Meretoja J. Genetic aspects of familial amyloidosis with corneal lattice dystrophy and cranial neuropathy. Clin Genet 1973; 4:173–85.

• Page L, Suk J, Huff M, ym. Metalloprotease cleavage triggers gelsolin amyloidosis. EMBO J 2005;24:4124–32.

• Paunio T, Kangas H, Kalkkinen N, Haltia M, Palo J, Peltonen L. Toward understanding of the pathogenetic mechanisms in gelsolin-related amyloidosis: in vitro expression reveals an abnormal fragment. Hum Mol Genet 1994;3:2223–9.

• Paunio T, Kangas H, Kiuru S , Palo J, Peltonen L, Syvänen AC. Tissue distribution and levels of gelsolin mRNA in normal individuals and patients with gelsolin-related amyloidosis. FEBS Lett 1997;406:49–55.

• Paunio T, Kangas H, Heinonen O, ym. Cells of the neuronal lineage play a major role in the generation of amyloid precursor fragments in gelsolin-related amyloidosis. J Biol Chem 1998;273:16319–24.

• Rosenberg ME, Tervo TMT, Gallar J, ym. Corneal morphology and sensitivity in lattice dystrophy type II (Familial amyloidosis, Finnish type). Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:634–41.

• Shoja MM, Ardalan MR, Tubbs RS, Kiuru-Enari S. Outcome of renal transplant in hereditary gelsolin amyloidosis. Am J Med Sci 2009;337:370–2.

• Stewart HS, Parveen R, Ridgway AE, Bonshek R, Black GC. Late onset lattice corneal dystrophy with systemic familial amyloidosis, amyloidosis V, in an English family. Br J Ophthalmol 2000;84:390–4.

• Tanskanen M, Paetau A, Salonen O, ym. Severe ataxia with neuropathy in hereditary gelsolin amyloidosis: a case report. Amyloid 2007;14:89–95.

• Weeds A, Gooch J, McLaughlin P, Maury CP. Variant plasma gelsolin responsible for familial amyloidosis (Finnish type) has defective actin severing activity. FEBS Lett 1993;335:119–23.

• Westberg J, Zhang K, Andersson L. Regulation of neural differentiation by normal and mutant (G654A, amyloidogenic) gelsolin. FASEB J 1999;13:1621–6.

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia.

Summary

Hereditary gelsolin amyloidosis – 40 years of Meretoja disease

Hereditary gelsolin amyloidosis is an autosomally dominantly inherited systemic disease, first described in 1969 by the Finnish ophthalmologist Jouko Meretoja. The estimated number of disease carriers in Finland is almost 1 000, and the disease has subsequently been found in many other countries as well. It's typical initial manifestation is lattice corneal dystrophy, detected at biomicroscopic examination of the eye by the age of 25 to 30 years, followed by slowly progressing cranial neuropathy with bilateral facial palsy, polyneuropathy and generalized cutis laxa. Meretoja's disease is caused by mutations of the gelsolin gene, leading to the production and aberrant processing of variant gelsolin and deposition of its fragments in various tissues in the form of amyloid fibrils..