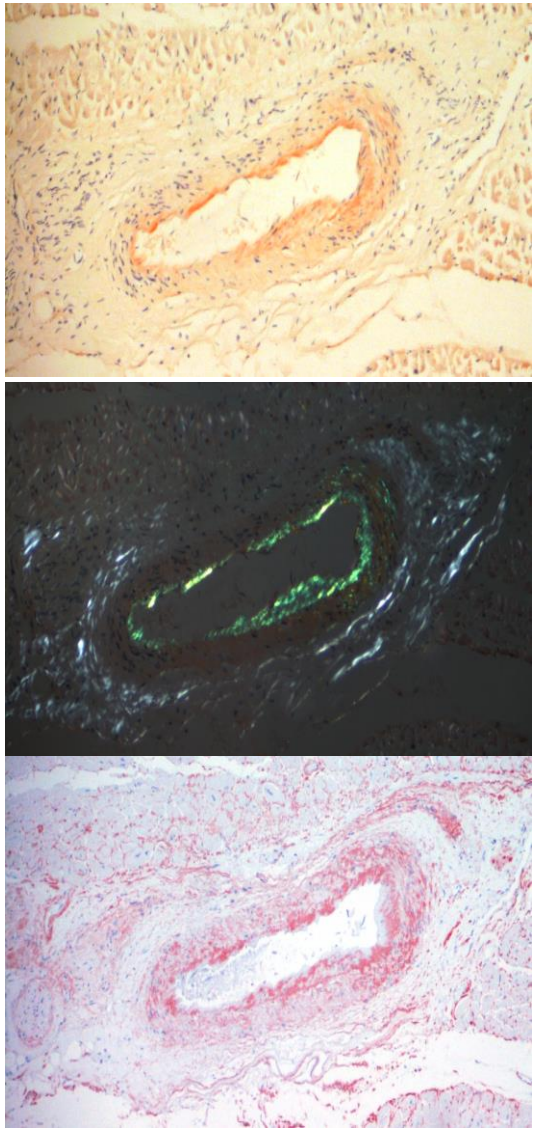
Perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi

LT Eeva-Kaisa Schmidt

Amyloidoosi sairautena

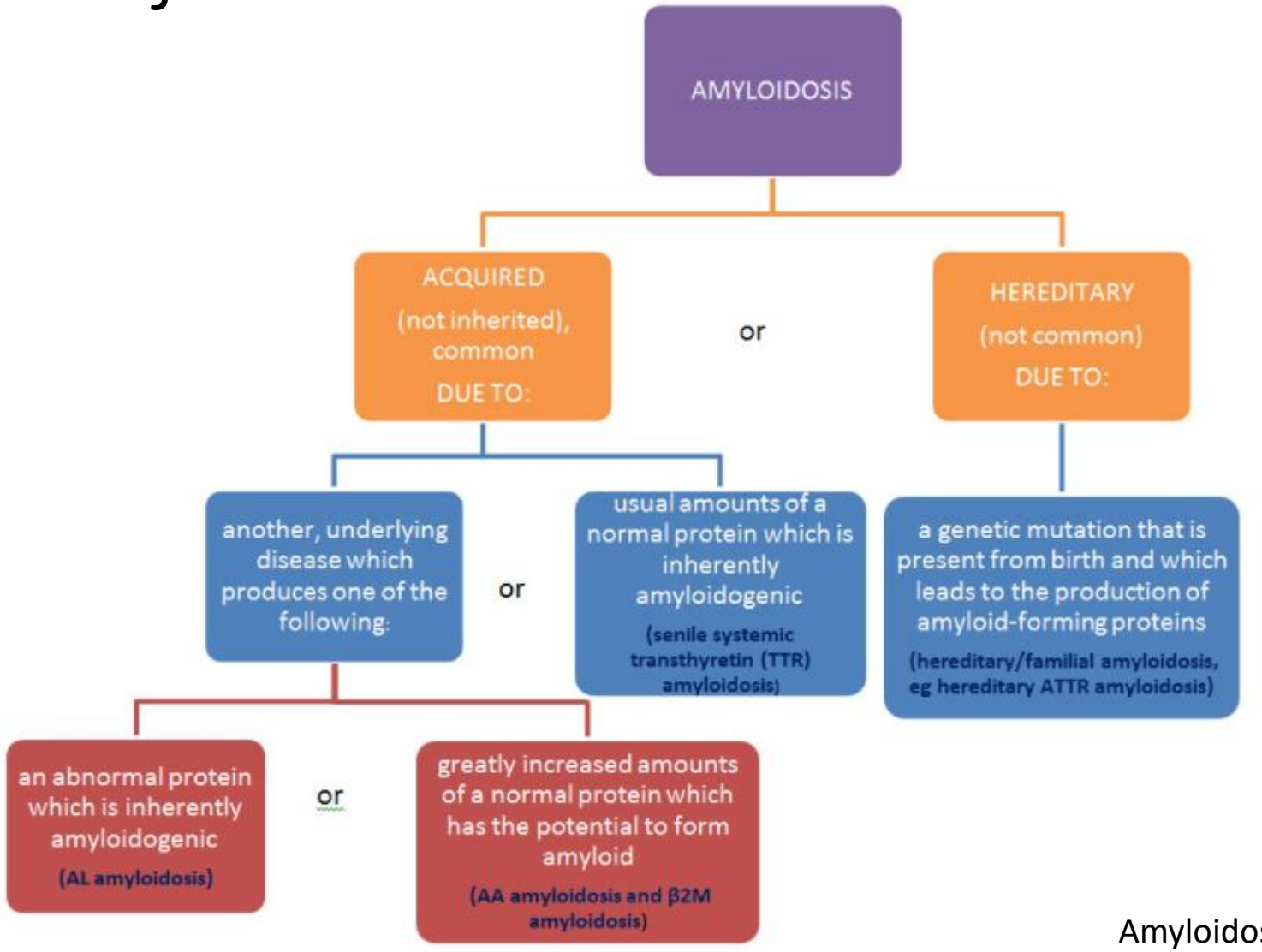
- Rudolf Virchow 1854 “amyloid” tarkoittaen tärkkelyksen kaltaista
- Amyloidi on liukenematonta proteiinipitoista materiaalia
- Värjäytyy kongo-punalla, puna-vihreä kaksoistaittavuus
- Noin 37 erilaista tunnettua proteiinia, jotka voivat kertyä amyloidina
- Systeeminen tai paikallinen
- Moninainen oirekuva



Noin 37 amyloidia muodostavaa proteiinia tunnistettu

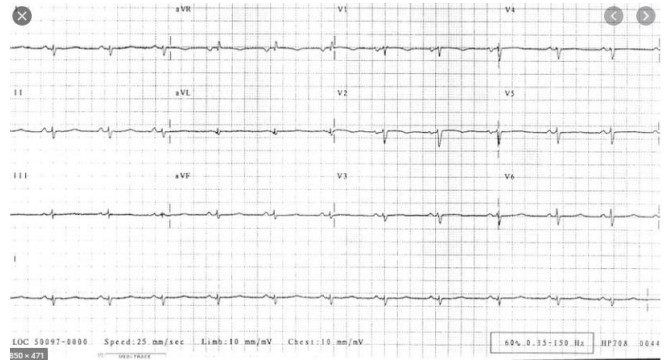
Fibril protein	Precursor protein	Systemic (S), localised (L)
AL	Immunoglobulin light chain	S, L
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L
AA	(Apo) Serum amyloid A	S
ATTR	Transthyretin, wild type	S
	Transthyretin, variants	S
Aβ2M	β2-Microglobulin, wild type	S
	β2-Microglobulin, variant	S
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S
AApoCIII	Apolipoprotein C III, variants	S
AGel	Gelsolin, variants	S
ALys	Lysozyme, variants	S
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	S
AFib	Fibrinogen a, variants	S
ACys	Cystatin C, variants	S
ABri	ABriPP, variants	S
Adan	ADanPP, variants	L
Aβ	Aβ protein precursor, wild type	L
	Aβ protein precursor, variant	L
AαSyn	α-Synuclein	L
ATau	Tau	L
APrP	Prion protein, wild type	L
	Prion protein variants	L
	Prion protein variant	S

Amyloidoosien jaottelu



Amyloidosis.org.uk

AL amyloidoosi



- Immunoglobuliinin kevytketjuamyloidoosi
- Plasmasolutauti, jossa kevytketjuja saostuu amyloidina eri kudoksiin, tavallisesti systeemisesti
- Voi esiintyä yhdessä myelooman kanssa
- Esiintyvyys 1,2/100 000/vuosi -> Suomessa n. 50 tapausta/vuosi; mediaani-ikä 65-76 v.
- 20 % sydänamyloidoosi tärkein ilmenemismuoto; myös hermosto, maksa, munuaiset
- Neurologinen ilmentymä 20-35 %:lla
- Kemoterapia vrt. myelooman hoidot
- Ennuste ilman hoitoa alle 2 v., nykyhoidoin yli 5 v.

Ei-perinnöllinen transtyretiiniamyloidoosi ATTRwt

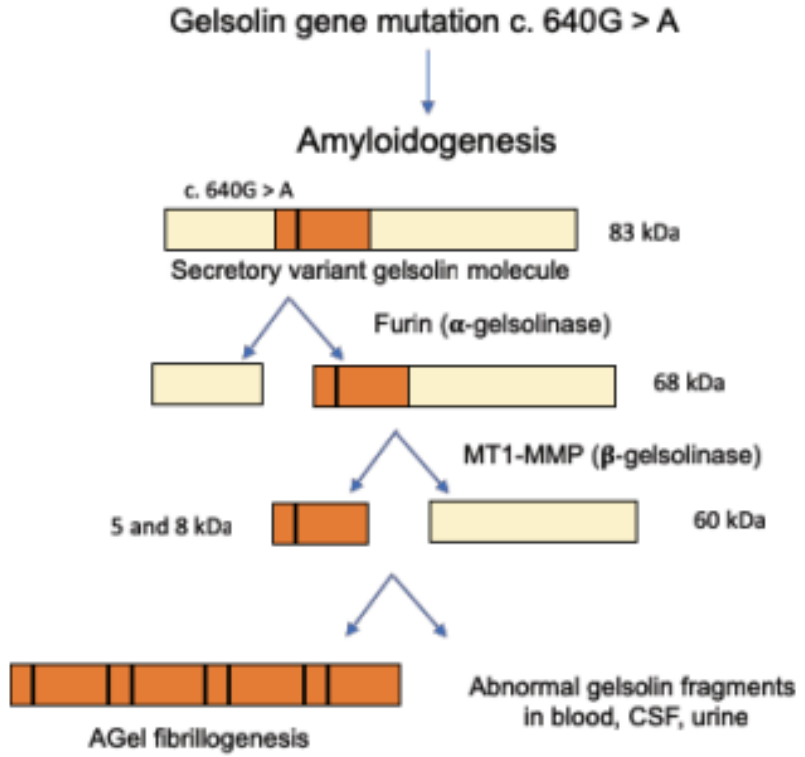
- Ei-perinnöllinen transtyretiiniamyloidoosi, ennen ”seniili systeeminen amyloidoosi”
- Yli 80-vuotiaista 12-25 % ja yli 95-vuotiaista lähes 40 % obduktioaineistoissa
- Usein vähäoireinen sairaus, mutta voi johtaa fataaliin sydämen vajaatoimintaan, johtumishäiriöihin ja rytmihäiriöihin
- Tafamidiisi-lääke hyväksytty hiljattain (FDA, EMA) ATTRwt kardiomyopatian hoitoon

Perinnöllinen transtyretiiniamyloidoosi ATTRv

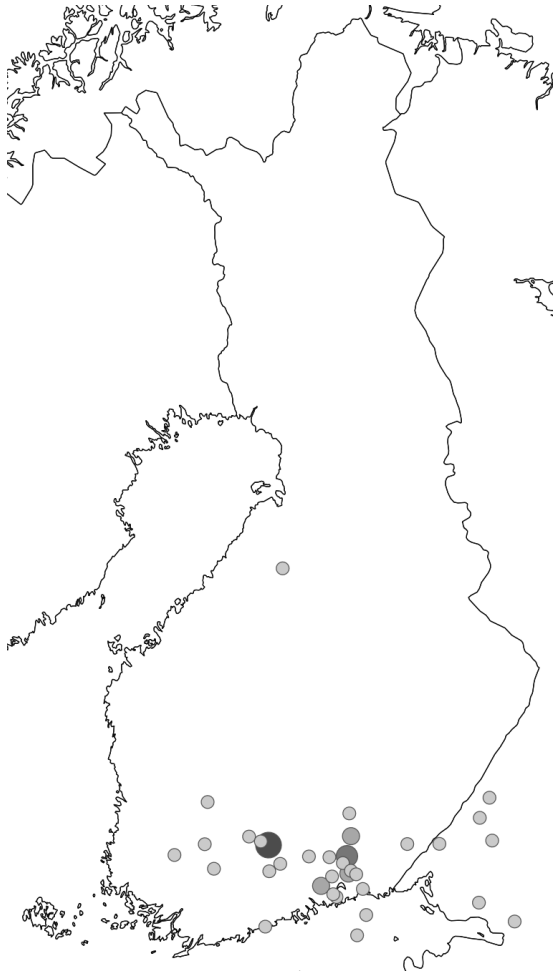
- Yli 100 eri transtyretiinigeenin mutaatiota; suurin osa voi aiheuttaa amyloidoosin
- Vaihtelua maantieteellisestikin ja eri mutaatioiden välillä sairauden ilmenemisiässä ja penetranssissa
- Tavallisin oire polyneuropatia, joka johtaa jopa kävelykyvyn menetykseen; autonomisen hermoston häiriöitä
  - Joissakin tapauksissa kardiomyopatia pääasialinen tai ainoa oire
  - Munuaiset, silmät; laihtuminen, kakeksia
- Elinikä 10-15 vuotta diagnoosista
- Maksansiirto 1990
- Useita lääkevaihtoehtoja mm. tafamidiisi, RNA:n hiljentäjät patisiran ja inotersen

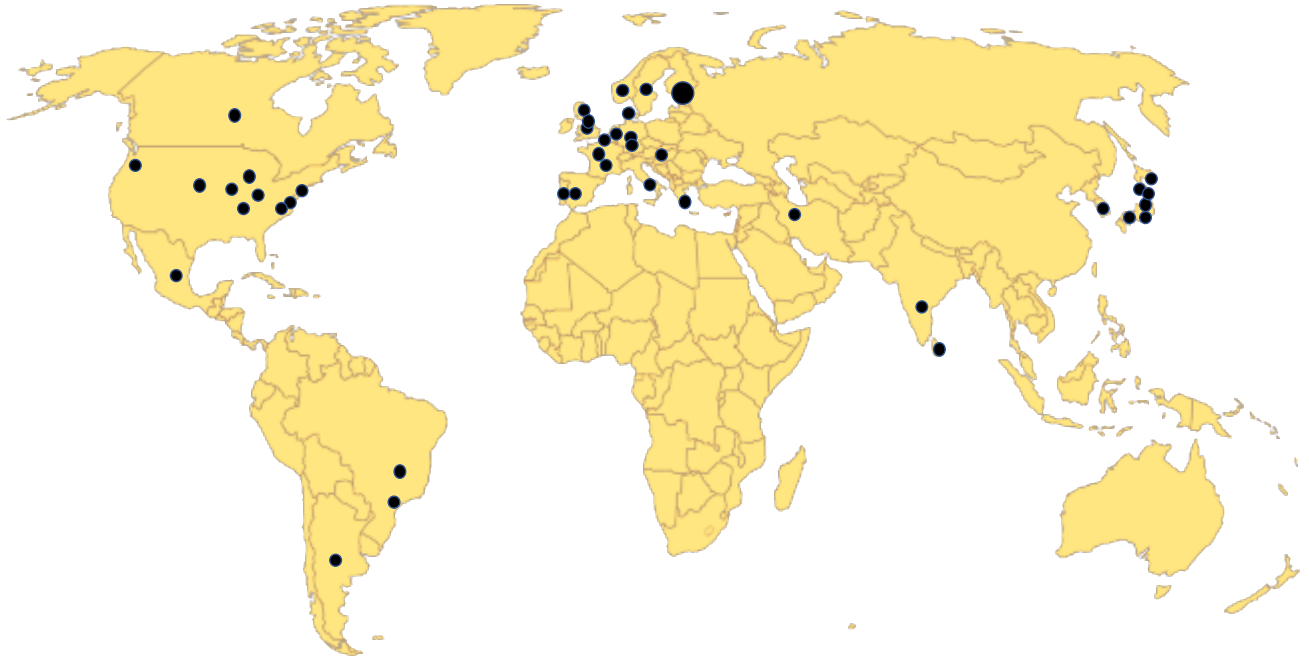
Perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi (AGel)

- AGel amyloidoosi, Meretojan tauti, Kymenlaakson syndrooma, perinnöllinen suomalainen polyneuropatia…
- Silmälääkäri Jouko Meretoja 1969
- Suomalaisen tautiperinnön sairaus
- Vallitsevasti periytyvä sairaus
  - Gelsoliinigeenin mutaatio c. 640 G > A
  - Muita mutaatioita tunnistettu muualta maailmasta (c. 640G > T, c. 633C > A, c. 580G > A)
  - Sairaus ilmenee kaikilla geenin kantajilla



Epidemiologia

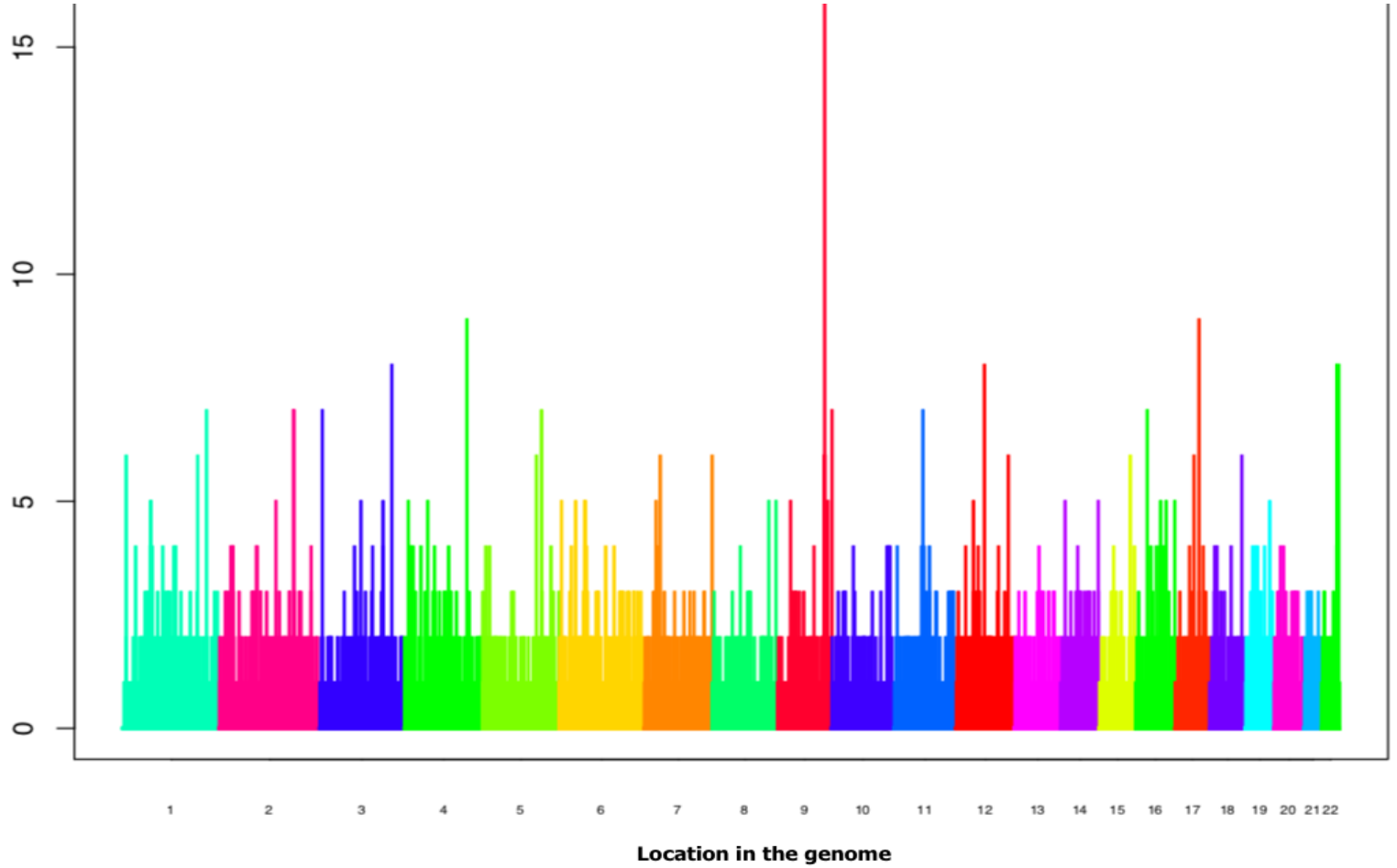




- Potilaita Suomessa 600-1000, maailmalla alidiagnosoitu
- Suomessa potilaat kotoisin Kymenlaaksosta (Valkeala) ja Hämeestä (Lammi)

Mustonen, Schmidt et al, 2018

Tutkituilla suomalaisilla perheillä on yhteinen gelsoliinigeenin mutation ympärillä oleva geenialue



Mustonen T*, Schmidt EK* et al. Common origin of the gelsolin gene variant in 62 Finnish AGel amyloidosis families. European Journal of Human Genetics. 2018 Jan;26(1):117-123.

FIN-GAR potilasrekisteri

- The Finnish Gelsolin Amyloidosis Patient Registry
- Perustettu 2013-2014, päivitetty 5 vuotta myöhemmin
- 261 suomalaisen potilaan tiedot kerätty kyselylomakkeilla ja puhelinhaastatteluilla

Sukupuolijakauma	183 (70%) naisia, 78 (30%) miehiä
Keski-ikä	62,7 vuotta (26-86)
Mediaani-ikä	64,7 vuotta
Ikä oireiden alkaessa	39 (12-68)
Ikä diagnoosivaiheessa	40 vuotta (10-69)
Geenitesti tehty	138 (53%)

ANN MED

Annals of Medicine, 2015; 47: 506–511
© 2015 Informa UK, Ltd.
ISSN 0785-3890 print/ISSN 1365-2060 online
DOI: 10.3109/07853890.2015.1075063

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

Natural course of Finnish gelsolin amyloidosis

Tuuli Nikoskinen[1], Eeva-Kaisa Schmidt[1], Daniel Strbian[2], Sari Kiuru-Enari[2] & Sari Atula[2]

[1]*Faculty of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland, and* [2]*Clinical Neurosciences, Neurology, University of Helsin University Hospital, Helsinki, Finland*

Background. **Finnish type of hereditary gelsolin amyloidosis (FGA) is one of the most common diseases of Finnish disease heritage. Existing FGA knowledge is based only on smaller patient series, so our aim was to elucidate the natural course of the disease in a comprehensive sample of patients and to build up a national FGA patient registry.**
Methods. **An inquiry about the known and suspected signs of FGA, sent to the members of Finnish Amyloidosis Association, telephone contacts, and hospital records were utilized to create the registry.**
Results. **A total of 227 patients were entered to the database. The first symptom was ophthalmological for 167 patients (73.6%) at the mean age of 39 years. Corneal lattice dystrophy (CLD) was reported at the mean age of 43 years. Impaired vision, polyneuropathy, facial nerve paresis, and cutis laxa appeared on aver-**

Key messages

- In the clinical course of Finnish gelsolin a problems appear at first, followed later on vision, polyneuropathy, facial nerve pares laxa which develop quite simultaneously.
- When it comes to possible treatment opti future it is important to remember that a risk of carpal tunnel syndrome and also c manifestations are associated with this dis
- The National Finnish Gelsolin Amyloidos Registry, FIN-GAR, was established for th other upcoming studies in the future, con possible specific treatment options.

Schmidt *et al. Orphanet Journal of Rare Diseases* (2020) 15:19
https://doi.org/10.1186/s13023-020-1300-5

Orphanet Journal of Rare Diseases

RESEARCH Open Access

Finnish gelsolin amyloidosis causes significant disease burden but does not affect survival: FIN-GAR phase II study

Eeva-Kaisa Schmidt[1*], Tuuli Mustonen[1], Sari Kiuru-Enari[1], Tero T. Kivelä[2] and Sari Atula[1]

Abstract

Background: Hereditary gelsolin (AGel) amyloidosis is an autosomal dominantly inherited systemic amyloidosis that manifests with the characteristic triad of progressive ophthalmological, neurological and dermatological signs and symptoms. The National Finnish Gelsolin Amyloidosis Registry (FIN-GAR) was founded in 2013 to collect clinical data on patients with AGel amyloidosis, including altogether approximately one third of the Finnish patients. We aim to deepen knowledge on the disease burden and life span of the patients using data from the updated FIN-GAR registry. We sent an updated questionnaire concerning the symptoms and signs, symptomatic treatments and subjective perception on disease progression to 240 members of the Finnish Amyloidosis Association (SAMY). We analyzed the lifespan of 478 patients using the relative survival (RS) framework.

Results: The updated FIN-GAR registry includes 261 patients. Symptoms and signs corresponding to the classical

Gelsoliiniamyloidoosin oireet ja löydökset

1) Silmäoireet
   - Kuivasilmäisyys 93%
   - Sarveiskalvon rappeuma (corneal lattice amyloidosis) 89%
   - Näön heikkeneminen, valonarkuus, kyynelehtiminen
   - Yleisin ensioire (74 %), diagnoosi tavallisimmin silmälääkärin tekemä (82 %)
2) Iho-oireet
   - Silmäluomien roikkumien 86%
   - Cutis laxa 84%
   - Kuivuus, haavat, mustelmat
3) Hermoston oireet
   - Molemminpuolinen kasvohermohalvaus 67%
   - Sensorinen polyneuropatia 75%
   - Autonomisen hermoston häiriöt, rannekanavaoireyhtymä

- Vakavat sydän- ja munuaisoireet harvinaisia heterotsygooteilla
- Kuulo ei ole alentunut ainakaan alle 60-vuotiaiden ikäryhmässä

Eroja naisten ja miesten taudinkulun välillä?

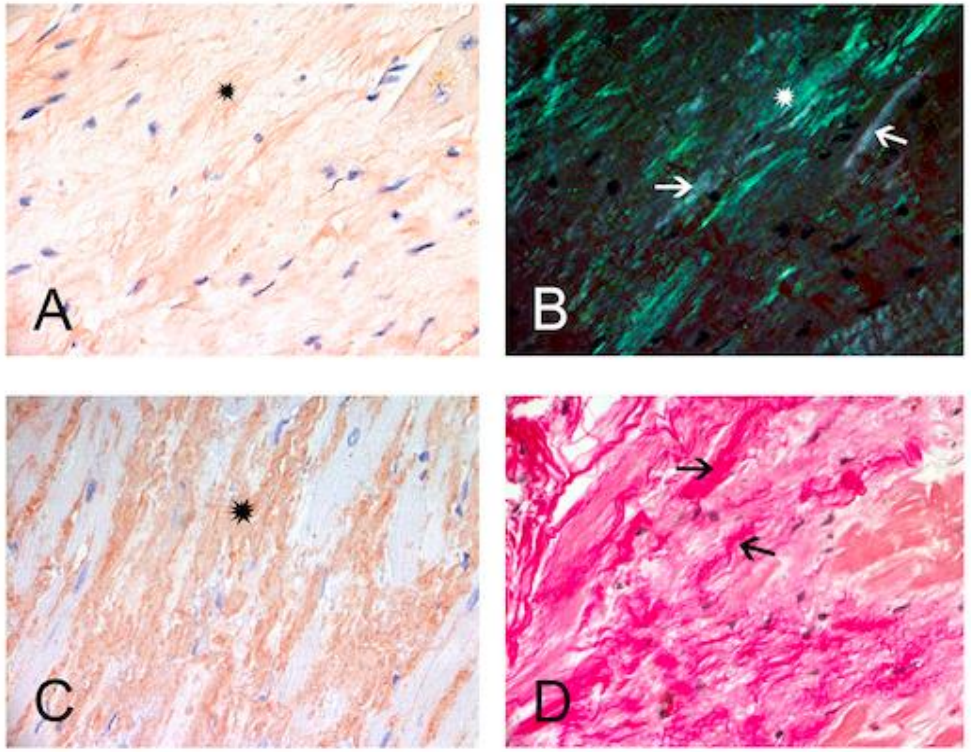
- Ensioireikä naiset 39 vuotta vs. miehet 43 vuotta
  - Myös diagnoosi naisilla nuorempana kuin miehillä
- Naisilla yleisempiä kuin miehillä
  - Silmäoireet: kuivasilmäisyys, sarveiskalvon haavauma
  - Iho-oireet: silmäluomien roikkuminen
  - Neurologiset oireet: elohiiri, rannekanavaoireyhtymä

Atula, Nikoskinen et al (2016) Gender differences in the clinical course of Finnish gelsolin amyloidosis, Amyloid, 23:1, 33-38

Amyloidia löydettiin kaikista tutkituista sisäelimistä

	Sample (N)	Amyloid				
		Present				Not present
		N (%)	G1 N (%)	G2 N (%)	G3 N (%)	
Heart						
Parenchyma	25 (100%)	25 (100%)	18 (72.0%)	5 (20.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)
Blood vessels	25 (100%)	25 (100%)	7 (28.0%)	17 (68.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Kidney						
Parenchyma	22 (88.0%)	13 (59.1%)	12 (54.5%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	9 (40.9%)
Blood vessels	22 (88.0%)	17 (77.3%)	11 (50.0%)	6 (27.3%)	0 (0.0%)	5 (22.7%)
Other organs						
Lung	24 (96.0%)	20 (83.3%)	14 (58.3%)	5 (20.8%)	1 (4.2%)	4 (16.7%)
Liver	23 (92.0%)	15 (65.2%)	14 (60.9%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	12 (34.8%)
Pancreas	15 (60.0%)	5 (33.4%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	10 (66.7%)
Spleen	14 (56.0%)	8 (57.1%)	7 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	6 (42.9%)
Thyroid gland	8 (32.0%)	8 (100.0%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)

G0: no amyloid, G1: small amount of amyloid in one or few locations/blood vessel walls,
G2: moderate amount of amyloid in several locations/blood vessels,
G3: large amount of amyloid throughout the specimen/in several blood vessels.



Myocardium. Congo red (A) with polarisation (B),
IHC against mutated gelsolin fragment (C), Herovichi (D)

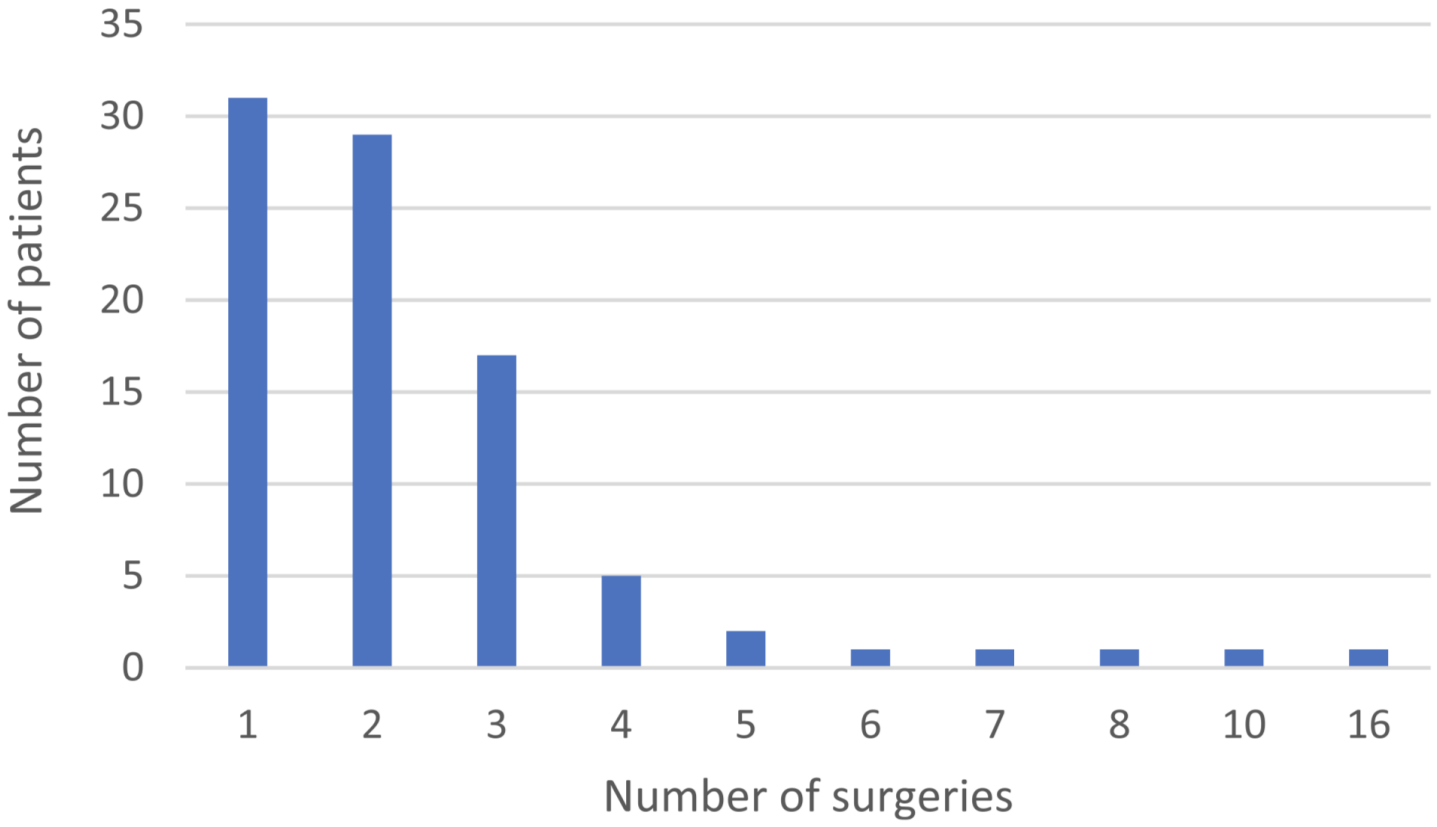
Schmidt EK, Kiuru-Enari S et al Amyloid in parenchymal organs in gelsolin (AGel) amyloidosis. Amyloid. 2019;26(3):11

Oireenmukainen hoito

Kosteuttavat voiteet	85 %
Iho- ja pehmytkudosoperaatiot	65 %
Silmien kostutustipat	46 %
Rannekanavaoperaatio	26 %
Kaihileikkaus	24 %
Sydämentahdistin	5 %
Siirtomunuainen	2 %
Dialyysi	1 %

Schmidt EK, Mustonen T et al. Finnish gelsolin amyloidosis causes significant disease burden but does not affect survival: FIN-GAR phase II study. Orphanet J Rare Dis. 2020;15.1: 19.

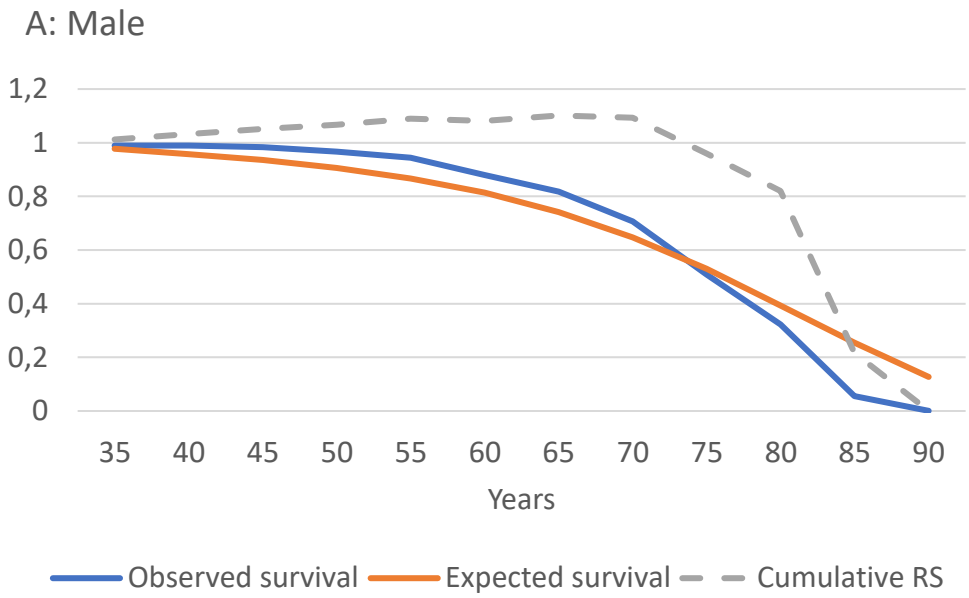
Suuri määrä plastiikkakirurgisia operaatioita

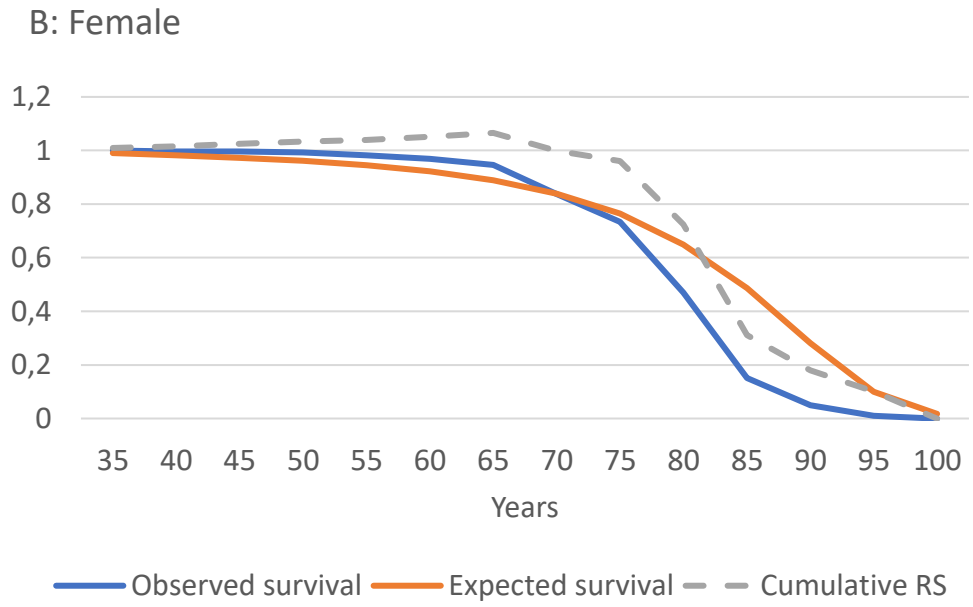


Schmidt EK, Mustonen T et al. Finnish gelsolin amyloidosis causes significant disease burden but does not affect survival: FIN-GAR phase II study. Orphanet J Rare Dis. 2020;15.1: 19.

Kuolinsyyt ja elinikä

- Peruskuolinsyy gelsoliiniamyloidoosi 20 % potilaista
- Munuaissairaudet yliedustettuina välittöminä kuolinsyinä
- Syövät kuolinsyinä harvinaisempia kuin muussa väestössä
- Keuhkokuume, sydänsairaudet ja aivoverisuonisairaudet eivät olleet yliedustettuina kuolinsyinä
- Elinikä vastaa vertailuväestön elinikää ain akin 70-74 vuotiaaksi saakka





Schmidt EK, Atula S et al. 2016
Schmidt EK, Mustonen T et al. 2020

Lääkehoitoja tulevaisuudessa?

Kiitos!