

Titinopaatiad: kirjanduse ülevaade ja haigusjuhu kirjeldus

Lisanna Põlluaas¹, Sandra Ütt², Katrin Õunap³

Titinopaatiad on võrdlemisi hiljuti avastatud ja pidevalt suurenev lihasdüstroofiate rühm, mis on põhjustatud muutusest gigantset lihasvalku titiini kodeerivas *TTN* geenis. Titinopaatiad põhjustavad olenevalt alamvormist erinevate lihasgruppide nõrkust, lihaskoe kadu ning mõne vormi korral ka kardiomüopaatiat ja hingamispuudulikkust. Tänu ülegenoomsete analüüside rutiinsele kasutuselevõtule kliinilises töös pärilike haiguste diagnostikas on suurenenud ka haiguspõhjuslike muutuste leidmine *TTN* geenis. Eestis hakati *TTN* geeni muutustest põhjustatud lihasdüstroofiate süstematiseeritud uurimisega tegelema 2020. aastal ning praeguse seisuga on Eestis teada ligikaudu 20 varajase või hilise algusega titinopaatiaga patsienti.

Töö eesmärk oli anda ülevaade praeguseks teadaolevatest titinopaatiatest, nende etioloogiast, patogeneesist, kliinilisest pildist ja diagnoosimisest. Artiklis on keskendutud põhiliselt skeletilihasdüstroofiatele ning esitatud ka hilise algusega titinopaatia haigusjuhu kirjeldus.

Titinopaatiad on võrdlemisi hiljuti avastatud ja pidevalt suurenev lihasdüstroofiate rühm, mis on põhjustatud muutusest gigantset lihasvalku titiini kodeerivas *TTN* geenis. Titinopaatiad põhjustavad olenevalt alamvormist erinevate lihasgruppide kahjustust ning mõnel juhul ka kardiomüopaatiat ja hingamispuudulikkust. Esimeseks kirjeldatud *TTN* geeni mutatsiooniga skeetilihasdüstroofiaks oli eesmise sääreluulihase düstroofia, mille avastasid 2002. aastal Soomes Hackman ja tema kaasautorid (1). *TTN* geeni olulisuse üsna hilise tuvastamise põhjuseks oli geeni tohutu suurus, mis takistas üksikjuhtudel kogu geeni järjestamist eelmise põlvkonna Sangeri sekveneerimise tehnikaga, mistõttu leiti uusi mutatsioone vaid piiratud koguses. Hilisemad uuringud uue põlvkonna sekveneerimise (*next generation sequencing*, NGS) tehnoloogiaga tõid aga päevavalgele üha enam harva esinevaid ja unikaalseid *TTN* geeni variante, mistõttu on titinopaatiad nüüdseks kujunemas müopaatiate üha sagedasemaks põhjuseks.

Eestis hakati *TTN* geeni muutustest põhjustatud lihasdüstroofiate süstemaatilise uurimisega tegelema 2020. aastal, mil alustati rahvusvahelist koostööd Euroopa harvikaiguste programmi (*European Joint Programme of Rare Diseases*, EJP-RD) IDOLS-G projekti raames (suurte sarko-

meeriliste geenide diagnostilise efektiivsuse suurendamine, projekti juht prof B. Udd, Soome). 2014. aastal võeti kliinilises töös rutiinselt kasutusele ülegenoomsed analüüsid pärilike haiguste diagnostikaks, mis on omakorda suurendanud *TTN* geeni haiguspõhjuslike muutuste avastamist (2). Praeguse seisuga on Eestis teada ligikaudu 20 varajase või hilise algusega titinopaatiaga patsienti.

Artikli eesmärk on anda ülevaade sagedasematest teadaolevatest titinopaatiatest, nende etioloogiast, patogeneesist, kliinilisest pildist ja diagnoosimisest ning esitada illustatsiooniks haigusjuht. Artiklis keskendutakse peamiselt skeetilihasdüstroofiatele.

TITIIN

Titinopaatiad on põhjustatud mutatsioonist *TTN* geenis, mis asub 2. kromosoomil. *TTN* (OMIM #188840) on inimkeha suurim geen, mis koosneb 364 eksonist, millel on inimese geenidest pikim kodeeriv järjestus (> 100 kb), ja see kodeerib inimkeha suurimat valku titiini (3). Titiin on üks olulistest sarkomeeri valkudest, mis stabiliseerib kontraktiilsete valkude positsiooni, tagab vöotlihase sarkomeeri passiivse tugevuse, moduleerib aktiivset kontraktiilset jõudu ja soodustab oma elastsusega lihase algpikkuse taastamist pärast venitust (3, 4).

Eesti Arst 2023;
102(6-7):347-354

Saabunud toimetusse:
03.04.2023
Avaldamiseks vastu võetud:
04.05.2023
Avaldatud internetis:
22.06.2023

¹ Tartu Ülikooli arstiteaduse õppekava üliõpilane,
² Lääne-Tallinna Keskaigla,
³ TÜ Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku kliinilise geneetika osakond, TÜ kliinilise meditsiini instituudi kliinilise geneetika keskus

Kirjavahetajaautor:
Lisanna Põlluaas
lisannapolluaas@gmail.com

Võtmesõnad:
titinopaatiad, pärilik lihasdüstroofia, *TTN* geen, titiini valk, dilateeruv kardiomüopaatia

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst 2022/2023. õppeaasta artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

Tabel 1. Titinopaatiatele iseloomulikud kliinilised leiud (3)

Looteiga
Looteliigutuste vähesus
Polühüdrarnion/oligohüdrarnion (<i>abnormal liquor volume</i>)
Ultraheliuuringul täheldatavad jäsemete kontraktuurid
Enneaegsus
Neonataaliga
Kaasasündinud hüpotoonia/nõrkus
Jäseme üks või enam kaasasündinud kontraktuuri (<i>arthrogryposis multiplex congenita</i>)
Kaasasündinud skolioos
Kaasasündinud luumurrud
Suulaelõhe
Hingamis- ja toitmisraskused, imemisraskused
Imiku- ja varane lapseiga
Motoorse arengu hilistumine
Iseseiseva liikumisvõime varieerumine (kõndimine on iseseisev ilma abivahenditeta / kõndis iseseisevalt, kuid nüüd vajab abivahendit / kõndimine pole kunagi õnnestunud)
Positiivne Gowersi sümptom
Stabiilne või aeglane/möödukas/kiire lihaskõhvluse kadu
Raskus jooksmisel, hüppamisel
Lihasmass
Generaliseerunud lihahüpertroofia/-atroofia
Säärelihaste hüpertroofia/pseudohüpertroofia
Refleksid
Sügavad kõõlusrefleksid normaalsed/vähenedud/puuduvad
Näopiirkond
Ptoos
Näolihaste nõrkus
Kõrge kaarjas suulagi
Luud, liigesed
Jäsemete omandatud kontraktuurid (1 või enam)
Liigeste jäikus, seljalülide ja kaela jäikus
<i>Pes planus, pes cavus</i>
Skolioos, küfoos, lumbaalne hüperlordoos
Rindkerelihaste nõrkusest tulenevad rindkereseina deformatsioonid
Osteopeenia ja patoloogilised fraktuurid
Toitmisraskused
Mälumislihaste nõrkus
Neelamishäired
Hingamissüsteem
Hingamisraskused kuni hingamispuudulikkuseni. Õine või ööpäevaringne hingamistoetuse vajadus
Sagedased/rasked respiratoorsed infektsioonid
Südameprobleemid
Kardiomüopaatiad
Rütmihäired
Laborialüüsid
Autosoom-retsessiivsete titinopaatiate korral kreatiini kinaasi (CK) tase alati tõusnud, dominantse pärilikkuse korral võib olla normis või kergelt tõusnud

Titini kodeerimisprotsess on keeruline *TTN* geeni hiiglasliku suuruse tõttu, kuid oluline titinopaatiate kliinilise avaldumise eripärade selgitamiseks. Titiin kui tähtis sarkomeeri valk on olemas nii südame- kui ka skeletilihases, seega võiks *TTN* geenimutatsiooni korral olla haaratud nii müokard, diafragma kui ka skeletilihased. Paraku nii see ei ole – on patsiente vaid dilateeruva kardiomüopaatiaga ja on patsiente, kelle haigus on piirdunud näiteks eesmise sääreluulihasega. Lihaste erinev haaratus tuleneb titiini isovormidest, mis tekivad *TTN* geeni transkriptide alternatiivse splaissingu ehk kokkupõime käigus (5, 6). Nii saadakse näiteks skeletilihase isovorm N2A, mis koosneb 312 eksonist. Südamelihases ekspresseeruvad 5 isovormi ja isovorm N2BA 311 eksoniga on nendest pikim (4).

Huvitav on titiini puhul veel asjaolu, et pärast sündi ei transleerita kõiki eksoneid proteiinideks, osa isovorme on äärmiselt vajalikud vaid looteas. Mutatsioonid loote skeleti isovormides resulteeruvad kaasasündinud müopaatiaga (6). Esimesest sellisest leiust anti teada 2016. aastal, kui vastasündinul esines lihashaiguse tagajärjel artrogrüpoos ehk krampkõnksumus ja raske aksiaalne hüpotoonia. NGSi meetodil leiti muutus 197. eksonis, mida täiskasvanul isovormina ei ekspresseerita (7). Üldjuhul neil haigetel lihaskahjustus peale sündi enam ei süvene (4).

Sugugi mitte kõik *TTN* geenimutatsioonid ei ole haigusseoselised ehk ei põhjusta müopaatiat. Seni teadaolevalt on suurem mõju mutatsioonidel, mis lühendavad valgu suurust (*truncating variants* ehk STOP-, raaminihke, osad splaissingu variandid) (4), kuid ka nende muutuste mõju on raske ennustada ja tõlgendus sõltub paljudest lisateguritest.

TITINOPAATIAD

TTN geen on tuntud ehk enim pärilike kardiomüopaatiate põhjusena. Uue põlvkonna sekveneerimise meetodi tulekuga leitakse aga ka üha rohkem muutusi *TTN* geenis skeletilihahaiguste põhjusena, mida kokku nimetatakse titinopaatiateks. Titinopaatiad on heterogeenne rühm pärilikke lihaskahjustusi, mille kliiniline pilt varieerub erineva pärandumismustri (retsessiivne vs. dominantne), mutatsiooni tüübi ja mutatsioonide asukoha tõttu. Seega on titinopaatiate alamvormidel erinev avaldumisega, haaratud lihasgrupid, raskusaste

ja prognoos. Südame- ja hingamislihaseid haarav titinopaatia alamvorm võib olla letaalne (8). Järgnevalt on kirjeldatud kliiniliselt olulisemaid seni avastatud titinopaatiad, tabelisse 1 on koondatud titinopaatiatele iseloomulikud sümptomid.

Salih' müopaatia (MIM#611705; ORPHA: 289377)

TTN on teadaolevalt ainus geen, mille patogeneenne defekt põhjustab Salih' müopaatiat (SM). Autosoom-retsessiivselt päranduvat SMI iseloomustab neonataal- või imikueas algav lihasnõrkus ja hilistunud motoorne areng. Lihasnõrkus haarab peamiselt jäsemevöötme ning näopiirkonna lihasgruppe. Esimesel elukümnendil võivad esineda kergemad lihasnõrkusele viitavad tunnused nagu raskused jooksmisel, trepist käimisel ja istuvast asendist püsti tõusmisel. Teisel elukümnendil tekivad tähelepanuväärsed ortopeedilised kaebused (skolioos, kontraktuurid). Kardiaalne düsfunktsioon eeskätt dilateeruva kardiomüopaatia ja rütmihäiretega avaldub lapse- või teismeeas, progresseerub kiiresti ja on südame rütmihäirete tõttu tihti letaalne. Raskete kaasuvate komplikatsioonide tõttu vajab Salih' müopaatiaga patsient kardioloogi ja ortopeedi poolt jälgimist juba lapseast. Haigust kandval vanemal kardiomüopaatiat teadaolevalt ei kujune (9).

Histoloogiliselt on lihaskoes näha kongeniitaalsele müopaatiatele iseloomulikud tunnused: lihaskiudude suuruse varieeruvus, rohkelt tsentraalseid tuumi ja oluline 1. tüüpi lihaskiudude ülekaal. Peale kuuendat eluaastat võib näha ka kergest fibroseerumist. Lisaks on oksüdatiivsete ensüümvärvingutega näha mitmeid väike-seid ensüümivabu minifibrillid südamikuga sarnanevaid alasid (9).

Päriilik müopaatia koos varase respiratoorse puudulikkusega (HMERF) (MIM#603689; ORPHA:178464)

TTN on teadaolevalt ainus geen, mille patogeneenne defekt põhjustab HMERFi. Kliiniliselt oluline praeguseks teadaolev genotüübi-fenotüübi seos on heterosügootne põhjuslik asendusvariant 344. eksonis (4). Autosoom-dominantselt päranduv päriilik müopaatia koos varase respiratoorse puudulikkusega avaldub kolmandal kuni viiendal elukümnendil ning on aeglaselt progresseeruv. Üldjuhul on esimesena ja kõige raske-

mini haaratud eesmine sääreluulihase, mis põhjustab iseloomulikke nn kukkuva jala kõnnakut. Haiguse süvenedes võib lisanduda ka proksimaalsete lihasgruppide nõrkus.

Teistest müopaatiatest eristab HMERFi diafragma ja teiste hingamislihaste varajane haaratus, mis avaldub esmalt öiste respiratoorsete sümptomitena (ortopnoe, päevane väsimus). Vahelihase kahjustus võib esineda juba enne liikumisraskuste tekkimist.

Fenotüüp on äärmiselt varieeruv isegi samas perekonnas, mõni suudab iseseisvalt kõndida kuni 70. eluaastani, mõni vajab ratastooli ja mitteinvasiivse ventilatsiooniga hingamistoetust juba 10 aasta jooksul pärast haiguse avaldumist. Üldjuhul esineb patsiendiga sarnane muutus ka ühel vanemal. Haiguse kergest edasikandumist soodustab selle hiline avaldumine ja paljudel juhtudel kergem kliiniline pilt (10).

Histoloogiliselt võib lihases näha iseloomuliku (gepardi naha sarnase) mustriaga proteiinide agregatsiooniga ja kaelakeed meenutava lokaliseerumisega HMERFi spetsiifilisi tsütoplasmaatilisi kehi. Samas võivad esineda ka ainult mittespetsiifilised müopaatilised muutused (10).

Jäsemevöötme lihasdüstroofia (LGMD 2J/R10) (MIM#608807; ORPHA: 140922)

Jäsemevöötme lihasdüstroofia on lihasdüstroofiate rühm, mille alla kuuluvad nii autosoom-dominantselt kui ka -retsessiivselt päranduvad alamtüübid. *TTN* geeni muutus põhjustab autosoom-retsessiivselt päranduvat LGMD 2J/R10 alamvormi, millele on iseloomulik raskekujuline progresseeruv proksimaalne lihasnõrkus, mis haiguse süvenedes võib haarata ka distaalseid lihasgruppe. LGMD 2J/R10 avaldub peamiselt lapseas, harva hiljem (kolmandal elukümnendil). Kardiomüopaatia ei ole iseloomulik. Üldjuhul sõltuvad patsiendid ligikaudu 20 aastat pärast haiguse esmast avaldumist ratastoolist, kuid üksikutel juhtudel võib säilida ka iseseisev liikumisvõime (11, 12).

Histoloogiliselt esinevad lihaskoes mittespetsiifilised müopaatilised muutused ja rohkelt kiukeskeid/tsentraalseid tuumi.

Eesmise sääreluulihase düstroofia (TMD ehk Udd) (MIM#600334; ORPHA:609)

TTN on teadaolevalt ainus geen, mille heterosügootne patogeneenne muutus viimasel

ehk 364. eksonis põhjustab eesmise sääreliihase düstroofiat (ingl *tibial muscular dystrophy*, TMD) (4). Autosoom-dominantselt päranduv TMD avaldub tüüpiliselt vanuses üle 35 aasta ning on aeglaselt progresseeruv. Esmalt põhjustab TMD eesmise sääreliihase (*m. tibialis anterior*) atroofiat ja hüppeliigese dorsaalfleksiooni puudulikkust (kukkuva jala kõndi), haiguse süvenedes võib lisanduda pika varvastesirutajaliihase (*m. extensor digitorum longus*) haaratus, mis suurendab komistamist ja kohmakust kõndimisel. Proksimaalne lihasnõrkus, peamiselt reie tagakülje ehk *hamstring*-lihastel, võib kujuneda 60–70 aasta vanuses. Ülajäsemete lihaskahjustust üldjuhul ei teki. Kardiomüopaatiat ega hingamispuudulikkust ei esine ning eluiga on võrreldav tavapopulatsiooniga.

TMD raskusaste on varieeruv, kerge vormi korral võib haigestunu jääda asümptomaatiliseks isegi eakana, raske vormi korral võib haigus avalduda kohe alguses ka alajäsemete proksimaalsete või sääre posterioorsete lihasgruppide haaratusega. Üldjuhul esineb patsiendiga sarnane muutus ka ühel vanemal. Haiguse kergemat edasikandumist soodustab hiline avaldumine ja paljudel juhtudel kergem kliiniline pilt. Haiguse penetrantsus on peale 65. eluaastat 100% (13).

TMD on väga levinud Soome elanikkonnas (15/100 000), kus see on ka sagedasim lihashaigus. Ülekaaluka esinemise tõttu on Soomes suurenenud risk mõlema haigusest haaratud vanema puhul saada järeltulija, kel on varajase algusega raske jäsemevõtme-lihashaiguse fenotüüp (13).

Histoloogiliselt võib eesmise sääreliihases näha olla algstaadiumis progresseeruvaid düstroofilisi muutusi ja granulaarset materjali sisaldavaid vakuole. Haiguse hilisemas staadiumis tekib lihases ulatuslik fibroseerumine ja asendumine rasvkoega (13).

Emery-Dreifussi düstroofia fenotüüp koos kardiomüopaatiaga või ilma

TTN geeni mutatsiooni põhjustatud autosoom-retsessiivselt päranduv Emery-Dreifussi düstroofia fenotüüp võib, aga ei pruugi haarata ka südamelihast. *TTN*-seoselisele Emery-Dreifussi düstroofiale on iseloomulik progresseeruv jäsemevõtme lihasnõrkus

ning varases lapseas esinevad väljendunud kontraktuurid. Kontraktuurid on püsivad ning haaravad peamiselt küünar- ja hüppeliigeseid ning seljalülisid. Liikumisvõimetus kujuneb teisel kuni neljandal elukümnendil. Kõik patsiendid peaksid diagnoosi saamise järel läbima põhjalikud südameuuringud, sealhulgas EKG, ehokardiograafia ja Holteri monitooringu (14, 15).

Histoloogiliselt võib lihaskoes olla näha düstroofilisi muutusi, kiukeskseid tuumi, granulaarset materjali sisaldavaid vakuole ja tsütoplasmaatilisi kehakesi (11).

Multiminifibrillisüdamikü tõi

Multiminifibrillisüdamikü tõi on peamiselt põhjustatud muutustest *RYR1* ja *SELENON* geenides. Samas on viimasel ajal üha rohkem kirjeldatud lihases minifibrillisüdamike esinemist ka *TTN* geeni defektide korral. Haigus avaldub imiku- või varases lapseas proksimaalsete lihasgruppide nõrkusena ning motoorse arengu hilistumisena. Hingamispuudulikkus on sage leid, hilisemas elus võib kujuneda ka kardiomüopaatia. *RYR1* ega *SELENON* geenide muutuste seost kaasasündinud südamehaigustega ei ole leitud. 2014. aastal kirjeldasid Chauveau ja kaastöötajad nelja perekonda *TTN* mutatsiooniga, kellel oli kaasasündinud müopaatia koos primaarse südamehaigusega, ning nad pakkusid välja nimetuse multiminifibrillisüdamikü tõi koos südamehaigusega (16).

Diagnoos põhineb histoloogilisel leiul, mille puhul on lihaskiududes oksüdatiivsete ensüümvärvingutega näha mitmeid väikeseid ensüümivabu alasid (minifibrillisüdamikud, ingl *minicores*) (8, 16).

Tsentronukleaarne müopaatia (ORPHA:169186)

Tsentronukleaarse müopaatia kliiniline pilt varieerub raskest hüpotooniast koos hingamispuudulikkusega imikueas kuni hilise algusega kerge lihasnõrkuseni, mis piirdub skeletilihaskonnaga. Seni leitud ja kirjanduses kajastatud *TTN* geeni põhjustatud tsentronukleaarsed müopaatiad on autosoom-retsessiivse pärandumisega ja üldjuhul avalduvad varases lapseas. Kõrge suulagi võib viidata haigusele juba looteas. Rasket vormi iseloomustab neonataalperioodis esinev hüpotoonia, toitmisraskused ja respiratoorne distress. Kõnniraskused varieeruvad iseseisvast liikumisest ratastoo-

lini. Kardiaalset fenotüüpi seni tuvastatud ei ole, kuid kuna uuritud on valdavalt nooremaid patsiente, ei välista see südamelihase haaratuse lisandumist hilisemas elus (eriti kui patsiendil leitakse kardialse titiini isovorm) (17–19).

Diagnoos tugineb histoloogilisele leiule, kus lihaskiududes on näha mitmeid kiukeskeid ja tsentraalseid tuumi ning 1. tüüpi lihaskiudude ülekaalu ja hüptroofiat (18).

Kardiomüopaatiad (MIM#604145; ORPHA:154)

TTN geeni mutatsioon on dilateeruva kardiomüopaatia (DCM) kõige sagedasem geneetiline põhjus, moodustades 10–20% idiopaatilise DCMi juhtudest. Kliiniliselt ei ole võimalik eristada, millise geenimutatsiooniga on tegu. Nagu teistegi kardiomüopaatia põhjuste korral varieerub *TTN*-DCMi raskusaste kergest eluohtliku vormini ja ühtegi spetsiifilist haiguse tunnust ei ole. Dilateeruv kardiomüopaatia võib kulgeda pikalt asümptomaatiliseks ning esmaseks avaldumiseks võib olla äkksurm. Geenimuutuse tuvastamine on oluline perekondliku riski määramiseks, et riskirühma kuuluvatele pereliikmetele pakkuda söeluuringuid, varast sekkumist ja kliiniliselt väljendunud haiguse ärahoidmist. Teised kardiomüopaatiaid, mille põhjuseks võib sagedamini olla *TTN* geeni muutus, on hüptroofiline ja arütmogeenne parema vatsakese kardiomüopaatia (20, 21).

PROBLEEMID *TTN* GEENIGA

Kuna *TTN* geen on hiiglaslik ja pärilike lihaskiudude seas uus leid, on see toonud endaga kaasa ka üksjagu katsumusi. Kliiniliselt üheks olulisemaks probleemiks on haigusseoselisuse tõestamine, sest ka enamik terveid inimesi kannab vähemalt üht harva esinevat *TTN* varianti. Näiteks on dilateeruva kardiomüopaatia korral valku lühendavad variandid (*truncating variants*) patogeensed, kuid asendusvariant (*missense variants*), kus toimub ühe aminohappe asendumine teisega, ei mängi seni teadaolevalt DCMi tekkes rolli. Teisalt on ka 3%-l tervetest inimestest, kellel kardiomüopaatiaid ei ole, leitud valku lühendav variant.

Sama probleem on autosoom-retsessiivselt päranduvate titinopaatiate korral, kus haigus avaldub ka siis, kui ühel alleelil on asendusvariant (potentsiaalselt kahjutu muutus) ja teisel valku lühendav variant.

Sellist juhtumit on käsitletud Chauveau ja kaastöötajate uuringus, kus multinifibrillisüdamiku tõbi avaldus lapsel, kes oli ühelt vanemalt saanud valku lühendava variandi ja teiselt asendusvariandi, mõlemad vanemad olid seejuures terved. Aminohapete asendumisest tingitud muutusi (*missense*) on leitud väga palju ja nende mõju on ettearvamatu, seega arvatakse, et osa neist on haigusseoselised, osa avaldavad mõju liit-heterosügootsena ja osa mitte (ingl *variant of unknown significance*, VUS). Lisaks geenis toimunud muutusele mängib olulist rolli ka mutatsiooni asukoht geenil (16).

KES PEAKS OLEMA KARDIOLOOGI JÄLGIMISEL?

Skeletilihastega piirduvate titinopaatiate puhul peaks patsient vähemalt korra kardioloogi kontrollis käima. Ei ole konsensust, kas *TTN* geenimuutuse kandja peaks samuti olema kardioloogi jälgimisel või mitte. Praegu on soovitus patogeense või tõenäoliselt patogeense muutuse kandluse korral käia vähemalt korra kardioloogi vastuvõtul ning läbida põhjalikud südameuuringud, sealhulgas EKG, ehhokardiograafia ja Holteri monitooring.

TITINOPAATIAE DIAGNOOSIMISEST

Lihaste magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring on tundlik meetod erinevate lihasgruppide haaratuse ning lihaskoe kahjustuse ulatuse hindamiseks, seda eriti haiguse varajases staadiumis. Radioloogiline diagnostika on väga olulisel kohal juhtudel, kus kliiniline kahtlus lihashaiguse suhtes on tugev, kuid geenitesti tulemus on ebaselge, näiteks ebaselge tähendusega geenivariant (*variant of unknown significance*, VUS). Rahvusvahelise IDOLS-G koostööprojekti raames juurutati TÜ Kliinikumis lihase MRT-uuringu protokoll, mis on praeguseks rutiinses kliinilises kasutuses.

TTN geeniga seotud leidudest on kliinilises praktikas kasu. Varem diagnoosimata lihashaigusega patsiendid saavad õige diagnoosi ja selle põhjal tõenäolise prognoosi. Lisaks võimaldab õige diagnoos korrektset geneetilist nõustamist perele, kordusriski – ja kõige olulisem – varajast ravi kardialse ja respiratoorse haaratuse korral. Õige diagnoosiga välditakse valediagnoosidest tulenevat ebavajalikku ravi (22).



Joonis 1. A. Mõlema jala eesmise sääreluulihase atroofia. B. Magnetresonants-tomograafilisel (MRT) uuringul on näha rasvdegeneratsioon reie tagumise ja keskmise rühma lihastes (Mercuri skoor 4). C. MRT-uuringul on näha eesmise sääreluulihase rasvdegeneratsioon (Mercuri skoor 4).

HAIGUSJUHT

69aastane meespatsient hospitaliseeriti jaanuaris 2022 uuringuteks Lääne-Tallinna Keskhaigla (LTKH) närvihaiguste ja psühhiaatria kliiniku närvihaiguste keskuse *sclerosis multiplex*'i osakonda aeglaselt progresseeruva lødva tetrapareesi tõttu. Lihaskaebused jalgades (labajalgade nõrkus, nn kukekõnnak, kukkumised, komistamised) olid tekkinud esimest korda 20–30 aastat tagasi, lisandunud pikkamööda ning aeglaselt süvenenud. Patsient oli käinud aastatel 2011–2015 korduvalt LTKHs neuroloogi ambulatoorsel vastuvõtul ja olnud ka hospitaliseeritud.

Kirjeldatava hospitaliseerimise ajaks suutis patsient läbida puhkamata 200–300 meetrit, liikuda ilma toeta, treppidest käsipuu toel. Neelamise ja kõne kohta tal kaebusi ei olnud. Objektiivselt oli esikohal jalgade lõtv distaalne parees (vt joonis 1A), kahepoolset nn kukkuvat jala kõnd. Vasaku jala dorsaalfleksioon praktiliselt puudus, paremal oli minimaalne. Toe najal suutis varvastele tõusta, kandadele mitte. Käte distaalses osas oli lihasjõud vähenenud, kuid patsiendil endal sellega seoses märkimisväärseid kaebusi ei olnud.

Kahe minuti kõnnitesti läbis patsient ilma abivahendita 84 meetrit. Kreatiini kinaasi (S-CK) väärtused olid 319–207 U/L,

müoglobiin ja laktatdehüdrogenaas normis. Elektroneuromüograafia (ENMG) uuringu leid oli tagasihoidlik, lihashaigusele viitavat iseloomulikke leidu ei ilmnenud. Tehti ka seljaaju ja lülisamba MRT-uuring, kus spinaalstenoosile ega müelopaatialle iseloomulikke tunnuseid ei olnud. Kuna ENMG ja MRT leid ei seletanud patsiendil esinevat neuroloogilist leidu, plaaniti edasi korraldada geneetilised uuringud.

Geenipaneeli sekveneerimisel NGSi meetodil leiti titiini kodeerivas geenis heterosügootne mutatsioon c.107780_107790delinsTGAAAGAAAAA p.(Glu35927_Trp35930delinsValLysGluLys), rs281864927, mis põhjustab autosoom-dominantselt päranduvat hilise algusega tibiaalset lihaskahjustust ehk eesmise sääreluulihase düstroofiat. Selle mutatsiooniga patsientidel võibki ENMG leid olla väga tagasihoidlik ja lihaskahjustuse leid ilmnedu vaid eesmises sääreluulihases.

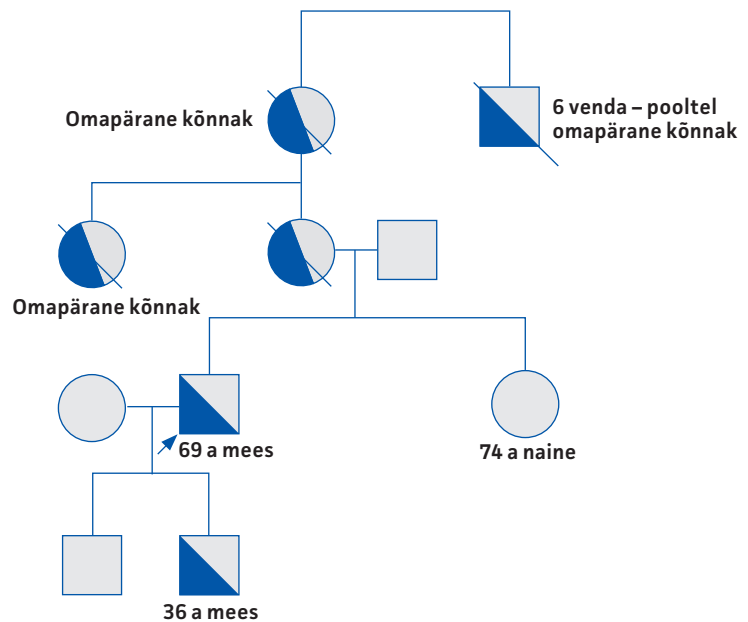
Geneetiku konsultatsiooni järel saadeti patsient distaalse lihaskahjustuse diagnoosiga lihaste MRT-uuringule, kus tuvastati osaline rasvdegeneratsioon eesmises sääreluulihases, reie tagumise ja keskmise rühma lihastes ning vaagnavõõtmise tagumise rühma lihastes (vt joonis 1B, 1C).

Lisaks kaebas patsient jõudluse vähenemist ning varem rindkeres esinenud valu.

Ehhokardiograafial kinnitati aordisuis-tiku raske stenoos, süstoelse funktsiooni langus ja raskelt dilateerunud (106 ml/m²) normaalse müokardi paksusega vasak vatsake. Diagnoositi aordiklapi stenoos koos klapi puudulikkusega, kongestiivne südamepuudulikkus ja dilateeruv kardiomiopaatia.

Pereanamneesist selgus, et ka patsiendi emal, ema õel, emapoolset vanaemal ning vanaema vendadel olid kõnniraskused (vt joonis 2). Patsiendi poeg oli mutatsiooni asümptomaatiline kandja. Patsiendi sugu-puust tuleb välja igas põlvkonnas esinev potentsiaalne lihashaigus, mis viitab auto-soom-dominantsele pärandumisele.

Patsiendile määrati raske puue. Nõrga labajala tõttu soovitati kasutada Dictuse ortoos. Raskekujulise nõrga labajala korral on võimalik ka kirurgiline sekkumine – sääre tagumise tibiaallihase kõõluse transpositsioon, et asendada eesmist tibiaallihaste funktsiooni, kuid seda soovitatakse teha 4.–5. elukümnendil.



Joonis 2. Patsiendi (69aastane mees) sugupuu.

TÄNUSÕNAD

Uurimistööd on finantseerinud Eesti Teadusagentuur (PRG471) ja Sotsiaalministeerium (IDOLS-G). Artikli kirjutamisel aitas histoloogilisi leide täpsustada Sanna Puusepp.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga. Patsient on andnud nõusoleku haigusloost ülevaate tegemiseks ja avaldamiseks.

SUMMARY

Titinopathies: literature review and a case report

Lisanna Põlluaas¹, Sandra Ütt², Katrin Õnap³

Titinopathies are a relatively recently discovered and constantly expanding group of muscular dystrophies caused by changes in the *TTN* gene, which encodes the giant muscle protein titin. Depending on the subform, titinopathies can include weakness in different muscle groups, loss of muscle mass, and in some cases, cardiomyopathy and breathing disorders. The routine use of large gene panel sequencing analysis in the diagnosis of hereditary diseases has made it possible to discover disease-causing changes in the *TTN* gene. In Estonia, systematic research into muscular dystrophies caused by *TTN* gene mutations began in 2020 and

to date, approximately 20 patients with early or late onset titinopathy are known in Estonia.

This article aims to provide an overview of currently known titinopathies, including their etiology, pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis. The article focuses mainly on skeletal muscle dystrophies. For illustration, it includes a case report of a patient with late-onset titinopathy, detailing the progression of the disease, clinical presentation, and the journey to obtain accurate diagnosis.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Hackman P, Vihola A, Haravuori H, et al. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in *TTN*, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet* 2002;71:492–500.
- Pajusalu S, Kahre T, Roomere H, et al. Large gene panel sequencing in clinical diagnostics—results from 501 consecutive cases. *Clin Genet* 2018;93:78–83.
- Oates EC, Jones KJ, Donkervoort S, et al. Congenital Titinopathy: Comprehensive characterization and pathogenic insights. *Ann Neurol* 2018;83:1105–24.
- Savarese M, Vihola A, Oates EC, et al. Genotype-phenotype correlations in recessive titinopathies. *Genet Med* 2020;22:2029–40.
- Huovinen S, Penttilä S, Somervuo P, et al. Differential isoform expression and selective muscle involvement in muscular dystrophies. *Am J Pathol* 2015;185:2833–42.
- Savarese M, Jonson PH, Huovinen S, et al. The complexity of titin splicing pattern in human adult skeletal muscles. *Skeletal Muscle* 2018;8:11.
- Fernandez-Marmiesse A, Carrascosa-Romero MC, Alfaro Ponce B, et al. Homozygous truncating mutation in prenatally expressed skeletal isoform of *TTN* gene results in arthrogryposis multiplex congenita and myopathy without cardiac involvement. *Neuromuscul Disord* 2017;27:188–92.
- Savarese M, Sarparanta J, Vihola A, Udd B, Hackman P. Increasing role of titin mutations in neuromuscular disorders. *J Neuromuscul Dis* 2016;3:293–308.

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,
² West Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia,
³ Genetics and Personalized Medicine Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia; Department of Clinical Genetics, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Lisanna Põlluaas
lisannapolluaas@gmail.com

Keywords:
 titinopathies, hereditary muscular dystrophy, *TTN* gene, titin protein, dilated cardiomyopathy

9. Hackman P, Savarese M, Carmignac V, Udd B, Salih MA. Salih myopathy. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al, eds. Seattle: GeneReviews((R)); 1993.
10. Pfeiffer G, Chinnery PF. Hereditary Myopathy with Early Respiratory Failure. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al, eds. Seattle: GeneReviews((R)); 1993.
11. Hackman P, Udd B, Bonnemann CG, Ferreiro A. Titinopathy Database C. 219th ENMC International Workshop Titinopathies International database of titin mutations and phenotypes, Heemskerk, The Netherlands, 29 April-1 May 2016. *Neuromuscul Disord* 2017;27:396-407.
12. Rees M, Nikoipour R, Fukuzawa A, et al. Making sense of missense variants in TTN-related congenital myopathies. *Acta Neuropathol* 2021;141:431-53.
13. Udd B, Hackman P. Udd distal myopathy - tibial muscular dystrophy. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al, eds. Seattle: GeneReviews((R)); 1993.
14. Heller SA, Shih R, Kalra R, Kang PB. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2020;61:436-48.
15. De Cid R, Ben Yaou R, Roudaut C, et al. A new titinopathy: Childhood-juvenile onset Emery-Dreifuss-like phenotype without cardiomyopathy. *Neurology* 2015;85:2126-35.
16. Chauveau C, Bonnemann CG, Julien C, et al. Recessive TTN truncating mutations define novel forms of core myopathy with heart disease. *Hum Mol Genet* 2014;23:980-91.
17. Huang S, Ma Y, Zhang Y, Xiong H, Chang X. Centronuclear myopathy due to a de novo nonsense variant and a maternally inherited splice-site variant in TTN: A case report. *Clin Case Rep* 2021;9:e04478.
18. Jungbluth H, Gautel M. Pathogenic mechanisms in centronuclear myopathies. *Front Aging Neurosci* 2014;6:339.
19. Ceyhan-Birsoy O, Agrawal PB, Hidalgo C, et al. Recessive truncating titin gene, TTN, mutations presenting as centronuclear myopathy. *Neurology* 2013;81:1205-14.
20. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018;20:899-909.
21. Misaka T, Yoshihisa A, Takeishi Y. Titin in muscular dystrophy and cardiomyopathy: Urinary titin as a novel marker. *Clin Chim Acta* 2019;495:123-8.
22. Udd B. The constantly evolving spectrum of phenotypes in titinopathies - will it ever stop? *Curr Opin Neurol* 2020;33:604-10.

Kompuutertomograafilisel uuringul määratud koronaarterite kaltsifitseerumise skoor võimaldab keskealistel täpsemini hinnata koronaarhaiguse riski

Kliinilises praktikas laialdaselt kasutatav koronaarhaiguse (KH) riskitegurite määramine ja hindamine võimaldab kindlaks teha sellesse haigusse haigestumise riski suurust. Viimastel aastatel on sel eesmärgil lisaks tavapärastele riskiteguritele kasutusel KH polügeense riski – kõigi KHga seonduvate geneetiliste variantide skoori (PRS) – hindamine ning kompuutertomograafilisel uuringul kaltsifitseerunud naastude hulga – koronaarterite kaltsifitseerumise skoori (KSK) –

määramine. Samas ilmnevad koronaarhaiguse nähud paljudel juhtudel ka isikutel, kel traditsiooniliste riskitegurite hindamine ei ole viidanud KH suurenemise riskile.

USA ja Hollandi teadlaste koostöös hinnati, kas ja millisel määral erineb PRSi ja KKS-i põhjal hinnatud KH riski tase traditsiooniliste riskitegurite põhjal hinnatud KH riski tasemest. Uuring põhines USA 6 keskuse 1991 patsiendi ning 1247 Hollandis Rotterdami uuritud patsiendi andmetel. USA uurimiselaste keskmine vanus oli 61 ja Rotterdami patsientidel 67 eluaastat. Uuritavatel määrati lisaks tavapärastele riskiteguritele (vererõhk ja kolesterool) PRS ja KKS.

Suurenemine KKS ja PRS olid usaldusväärset seotud KHsse

haigestumise suurema riskiga (ohusuhe HR vastavalt 2,60 ja 1,43). KKS-i alusel hinnatud KH riski tase osutus pooltel juhtudel suuremaks traditsiooniliste riskitegurite alusel hinnatud KH riski tasemest. PRSi alusel hinnatud KH riski tase ei erinenud traditsiooniliste riskitegurite alusel hinnatud KH riski tasemest.

Uuringust ilmneb, et KKS-i hindamine on kasutusel olevatest koronaarhaiguse riski hindamise meetoditest kõige tundlikum ja täpsem meetod.

REFEREERITUD

Khan SS, Post WS, Guo X, et al. Coronary artery calcium score and polygenic risk score for the prediction of coronary heart disease events *JAMA* 2023;329:1768-777.

CT scan best at predicting heart disease risk in middle age. *Northwestern Now*. <https://news.northwestern.edu/stories/2023/05/ct-scan-best-at-predicting-heart-disease-risk-in-middle-age/?fj=1>.

LÜHIDALT