

HUNTINGTONI TÕBI

ORPHA: 399 OMIM #143100

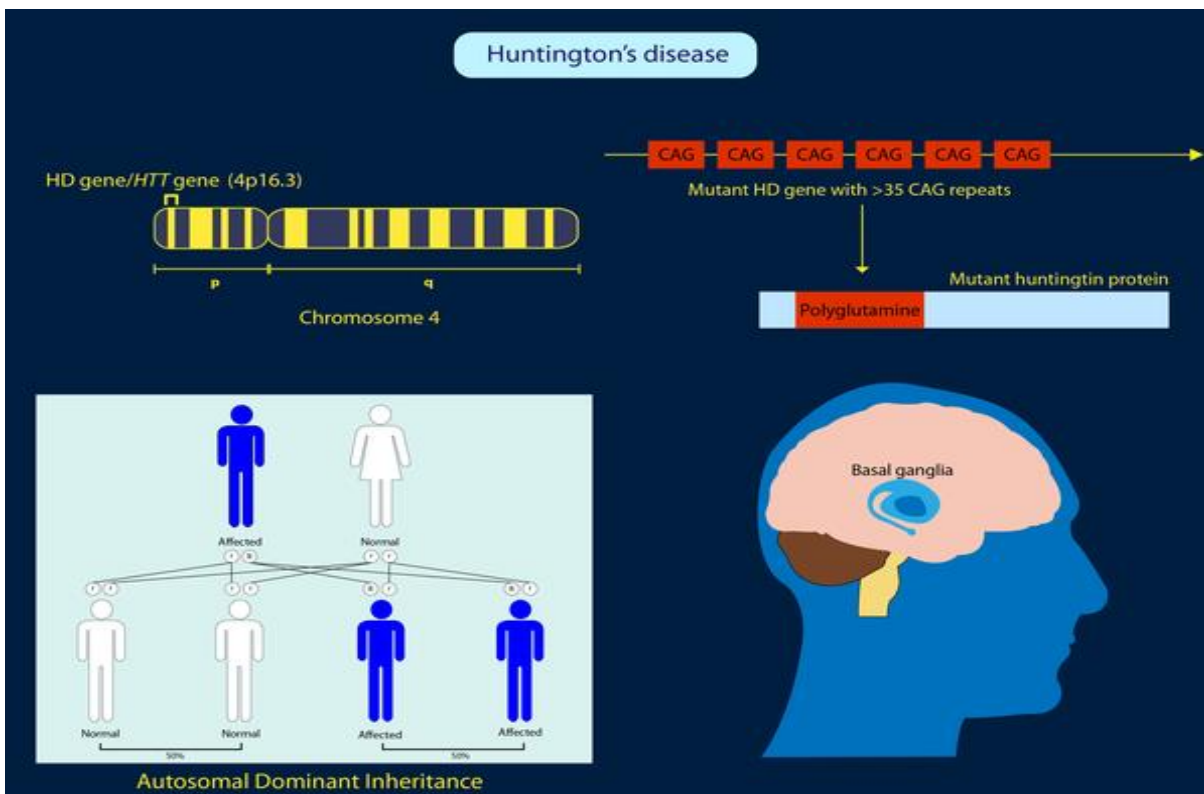
Esinemissagedus: 1 / 10 000 – 20 000

Ülevaade

Huntingtoni tõbi, tuntud ka kui Huntingtoni korea, on geneetiline neurodegeneratiivne haigus, mida iseloomustavad progresseeruvad motoorsed, kognitiivsed ja psühhiaatrilised sümptomid.

Tekkepõhjused

Huntingtoni tõbi on geneetiline neurodegeneratiivne haigus, mille põhjustab muutus *HTT* geenis. See geen asub kromosoomil 4 ja kodeerib huntingtiini valku. Huntingtoni tõve geneetiline mehhanism hõlmab CAG (tsütosiin-adeniin-guaaniin) trinukleotiidi kordusi *HTT* geenis. Tervetel inimestel on tavaliselt 10-35 CAG kordust, samas kui Huntingtoni tõvega inimestel on üle 36 korduse, sageli 40 või rohkem (joonis 1). Mida suurem on korduste arv, seda varasem on sümptomite algus ja raskem haiguse kulgu.



Joonis 1. Trinukleotiidi kordused *HTT* geenis. MedlinePlus, National Library of Medicine.

CAG korduste suurenemine viib ebanormaalselt pikendatud polüglutamiini (polü-Q) ahela moodustumiseni huntingtiini valgus. Ebanormaalne huntingtiini valk hakkab liituma ja tekivad toksilised kogumid närvirakkudesse. See põhjustab närvirakkude taandarengu, eriti

ajupiirkondades nagu *striatum*, mis on seotud motoorse kontrolli ja kognitiivsete funktsioonidega. Mürgised valgukogumid häirivad rakkude toimimist, põhjustades rakkude surma ja ajukoe taandarengut.

Molekulaarsel tasandil põhjustab valgu liitumine rakkudes lahustumatute osiste moodustumist, mis häirivad raku talitlust. Ebanormaalne huntingtiini valk mõjutab ka mitokondrite funktsiooni, põhjustades energiapuudust ja oksüdatiivset stressi. Lisaks sekkub see valk geeniekspressiooni reguleerimisse, mõjutades mitmeid rakusisesid protsesse, ning häirib proteosoomset süsteemi, takistades valkude lagundamist. Selle tulemusel tekivad valkude kogumid ja rakud saavad kahjustatud.

Kliiniline pilt

Haiguse kliiniline pilt on mitmekesine ja sümptomid süvenevad aja jooksul. Esimesed sümptomid ilmnevad tavaliselt 30-50-aastaselt, kuid võivad tekkida ka varem või hiljem, sõltuvalt CAG korduste arvust *HTT* geenis.

Motoorsed sümptomid on sageli esimesed, mis tähelepanu tõmbavad. Korea, mis on iseloomulik haigusele, avaldub ebaregulaarsete, tahtmatute ja tõmblevate liigutustena, mis võivad levida kogu kehale. Lisaks koreale esineb ka düstooniat, mis põhjustab lihastoonuse häireid, jäsemete keerdumist ja korduvaid liigutusi. Bradükineesia ehk liikumiste aeglustumine muudab igapäevatoimingud raskemaks ja aeglasemaks. Haiguse progresseerumisel võivad ilmned ka kõnehäired, kus kõne muutub aeglaseks ja raskesti mõistetavaks.

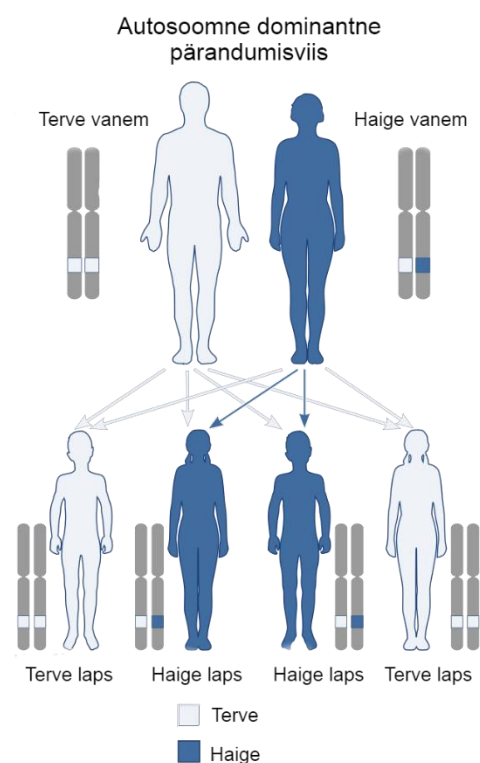
Kognitiivsed sümptomid ilmnevad tavaliselt pärast motoorseid sümptomeid, kuid võivad esineda ka samaaegselt. Mälu halvenemine ja täidesaatvate funktsioonide langus, nagu planeerimine, organiseerimine ja abstraktne mõtlemine, on tavalised. Need kognitiivsed muutused võivad viia dementsuseni haiguse hilisemates staadiumites, mis muudab patsientide igapäevaelu ja iseseisvuse säilitamise üha raskemaks.

Psühhiaatrilised sümptomid on samuti oluline osa Huntingtoni tõve kliinilisest pildist. Depressioon on üks kõige levinumaid sümptomeid ja võib esineda haiguse mis tahes staadiumis. Meeleoluhäired nagu ärrituvus ja agressiivsus on samuti tavalised ning võivad põhjustada käitumisprobleeme. Harvadel juhtudel võivad patsiendid kogeda psühhootilisi sümptomeid, sealhulgas hallutsinatsioone ja luulusid.

Huntingtoni tõve sümptomid võivad inimeseti (isegi õdede-vendade vahel) märkimisväärselt erineda. Sümptomid ei ilmne kindlas järjekorras. Haiguse käigus võivad mõned sümptomid olla valdavamad kui teised. Mõne isiku puhul võivad olla selleks tahtmatud liigutused, seda ka haiguse varases staadiumis. Samas mõne teise puhul on esiplaanil emotsionaalsed ja käitumislikud häired ja nii võib jääda haigus neil esialgu diagnoosimata.

Pärandumine

Huntingtoni tõbi pärandub autosoom-dominantselt (joonis 2). See tähendab, et haiguse tekkeks piisab ühest defektsest geenikoopiast, mis pärineb kas isalt või emalt. Iga Huntingtoni tõvega vanema lapsel on 50% tõenäosus pärida defektne geen ja seega ka haigus. See suur risk tuleneb asjaolust, et vanem annab edasi ühe kahest oma *HTT* geenikoopiast, millest üks on normaalne ja teine defektne. Kui laps pärib defektse geeni, tekivad tal haiguse sümptomid mille avaldumise algus sõltub CAG korduste arvust. Näiteks kui korduste arv ületab 60, võivad sümptomid ilmuda juba lapsepõlves või noorukieas, mis viitab juveniilsele Huntingtoni tõvele. Juveniilne vorm on haruldane (5% kõigist Huntingtoni tõve juhtudest), kuid selle progresseerumine on tavaliselt kiirem ja sümptomid raskemad. *HTT* geeni muutus on stabiilne, kuid võib mõnikord põlvkondade jooksul laieneda, mis tähendab, et CAG korduste arv võib suureneeda vanemalt lapsele edasi kandudes. Nii võib juhtuda, et piiripealse korduste arvuga (27-35 kordust) lapsevanemal sünnib laps, kelle korduste arv on juba üle 36 ning haigus avaldub.



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

Jälgimine ja ravi

Regulaarne neuroloogiline hindamine, sh MRT ja KT uuringud ning geneetisel testimisel *HTT* geeni CAG korduste arvu määramine aitavad jälgida haiguse kulgu ja kinnitada diagnoosi. Kognitiivsete ja psühhiaatriliste sümptomite hindamine on samuti oluline haiguse progresseerumise jälgimiseks.

Huntingtoni tõbi ei ole praegu ravitav, kuid on mõningaid sümptomeid leevendavad ravimid, mille abil saab hõlbustada patsiendi liikumist, leevendada depressiooni ja/või käitumishäirete väljendumist.

Toetavad ravimeetodid hõlmavad füsioteraapiat mootorsete oskuste ja lihasjõu säilitamiseks, tegevusteraapiat igapäevaelu tegevuste hõlbustamiseks ning logopeedilist ravi kõne- ja neelamisprobleemide korral. Toitumisnõustamine aitab tagada tasakaalustatud toitumise ja ennetada kaalulangust. Psühholoogiline tugi ja nõustamine on olulised nii patsientidele kui ka nende peredele, pakkudes emotsionaalset tuge ja praktilist abi. Eksperimentaalne ravi ja osalemine kliinilistes uuringutes pakuvad lootust uute ravivõimaluste ja geneetiliste teraapiate väljatöötamiseks. Uurimistöö tüvirakkude ja geeniteraapia valdkonnas võib tulevikus pakkuda uusi ravimeetodeid, mis võivad haiguse kulgu oluliselt mõjutada.

Prognosis

Haiguse kiire progresseerumise tõttu on täiskasvanueas algava Huntingtoni tõvega inimeste oodatavad eluaastad tavaliselt umbes 15 kuni 20 aastat pärast esmaste sümptomite ilmnemist. Juveniilne Huntingtoni tõbi progresseerub tavaliselt kiiremini kui täiskasvanueas algav vorm, oodatav eluiga selle vormi korral on 10-15 eluaastat pärast esmaste sümptomite ilmnemist. Haiguse viimases staadiumis olevad patsiendid ei pruugi olla võimelised enese eest hoolt kandma ja võivad vajada hooldust. Probleemiks on kõne-, söömis- ja kõnnakuhäired, ning soole- ja põiehäired. Levinuim surma põhjus Huntingtoni tõvega isikutel on kopsupõletik, teisel kohal on suitsiid.

Kasutatud kirjandus

Huntington disease.

<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6677/index>

National Library of Medicine. Huntington disease.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559166/>

International Huntington Association

<https://huntington-disease.org/>

Orpha.net

<https://www.orpha.net/en/disease/detail/399?name=Huntington&mode=name>