



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Familiäre Amyloidose im Mannheimer Norden

Autor: Anke Tietz
Institut / Klinik: Krankenhaus Speyerer Hof, Heidelberg
Doktorvater: Prof. Dr. F. Willig

Eine Sippe aus dem Mannheimer Norden mit familiärer Amyloidose TTR Met30 wird erstmals komplett über 6 Generationen dargestellt. Dabei handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Proteinspeicherkrankheit, bei der ein strukturverändertes Protein, Transthyretin, als Amyloid im Gewebe abgelagert wird. Bei der Variante TTR Met30 liegt eine Mutation vor, bei der in Position 30 der Aminosäuresequenz Valin durch Methionin ersetzt wird. Mittlerweile sind 76 weitere - zumeist amyloidogene - Mutationen von TTR bekannt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, durch Familienbefragung, durch Analyse zahlreicher Krankenakten, durch Erfassung der Befunde niedergelassener Ärzte, durch Auswertung von Unterlagen kirchlicher und kommunaler Ämter die Sippe, die erstmals 1987 partiell erfaßt wurde, nun möglichst komplett zu erfassen und über 6 Generationen darzustellen. Der bisherige Stammbaum konnte erheblich erweitert werden. Neu erkrankte Personen und bislang asymptomatische Merkmalsträger konnten beschrieben werden. Der Verlauf wurde kontrolliert, mit neuen Daten ergänzt und aktualisiert. Insgesamt umfaßt der Stammbaum 94 Personen, von denen 25 erkrankt oder bislang asymptomatische Merkmalsträger sind.

Zu den wichtigsten klinischen Erkenntnissen gehören:

Die Erkrankung beginnt zumeist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und führte früher innerhalb von 7-10 Jahren zum Tode. Häufig sind die Betroffenen zum Zeitpunkt der Familiengründung gesund, so daß die Erkrankung vererbt werden kann. Seit 1991 wird als einzige effektive Therapie die orthotope Lebertransplantation (OLT) durchgeführt, die weltweit mittlerweile bei über 300 Patienten erfolgreich vorgenommen wurde. Der Verlauf ist charakteristisch mit sensibler, motorischer und autonomer Polyneuropathie. Immer treten gastrointestinale Symptome mit Malabsorption und Kachexie auf. Erstes Symptom bei Männern ist oft die erektile Dysfunktion. Häufig findet sich eine restriktive Amyloid-Kardiomyopathie mit Insuffizienz und Rhythmusstörungen. Der Amyloidbefall des Auges manifestiert sich als Glaskörpertrübung. Die Nierenbeteiligung kann sich als nephrotisches Syndrom, später als terminale dialysepflichtige Niereninsuffizienz zeigen. Der Tod tritt ein durch Kardiomyopathie, Niereninsuffizienz und/oder Malassimilation mit körperlicher Schwäche und Sepsis. Zur Diagnosesicherung eignet sich die Suralisbiopsie mit immunohistochemischer Typisierung. Es besteht die Möglichkeit einer serologischen und molekulargenetischen Testung. DNA-Material aus Chorionzotten oder Fruchtwasser kann für eine pränatale Diagnostik benutzt werden. Drei Patienten wurden mit einer OLT behandelt. Die Progression konnte aufgehalten werden, teilweise bildeten sich Symptome zurück. Eine pränatale Diagnose auf Amyloid wurde vorgenommen, eine Interruptio nach humangenetischer Beratung durchgeführt. Bei einer neu entdeckten weiteren Familie im gleichen Ort (3 Generationen, 21 Personen, 4 Erkrankte) ließ sich keine Beziehung zur bekannten Sippe herstellen, obwohl ebenfalls eine Mutation TTR Met30 vorliegt. Das Manifestationsalter der 2. Familie unterscheidet sich erheblich: die Krankheit beginnt ca. 30 Jahre später.

Fortschritte in Diagnostik und Therapie haben zu einer erfreulichen Änderung der Prognose geführt, insbesondere ist das Auffinden von noch gesunden Merkmalsträgern und von asymptomatischen Genträgern möglich. Somit kann frühzeitig eine humangenetische Beratung und eine pränatale Diagnostik erfolgen. Die OLT kann den Krankheitsverlauf aufhalten.

Ausblickend könnte es mit Hilfe neuer biotechnischer Verfahren in den nächsten Jahren gelingen, die Krankheit gentherapeutisch zu behandeln.