

TUULI NIKOSKINEN
LK
Helsingin yliopisto

EEVA-KAISA SCHMIDT
LK
Helsingin yliopisto

SARI KIURU-ENARI
LT, dosentti
Helsingin yliopisto, kliininen
laitos, neurotieteen osasto,
neurologia

SARI ATULA
LT
HYKS, neurologian klinikka

LIITEAINEISTO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 43/2016

Meretojan taudista uutta tietoa kansallisen potilasrekisterin avulla

- Tiedot Meretojan taudin eli suomalaisen perinnöllisen gelsoliiniamyloidoosin taudinkulusta ovat tähän saakka perustuneet suhteellisen pieniin potilassarjoihin. Uuden kansallisen FIN-GAR-potilasrekisterin avulla voidaan paremmin kartoittaa taudin oireita ja niiden yleisyyttä sekä sen luonnollista kulkua.
- Potilasrekisteriin on tähän mennessä kerätty tiedot 235 potilaasta, ja siihen toivotaan edelleen täydennystä.
- Rekisterin mukaan ensioireet alkavat yleensä silmistä. Taudin ensisijainen diagnostinen löydös on potilaalle tyypillisesti jo 20–30-vuotiaana kehittyvä sarveiskalvon verkkomainen rappeuma. Muut oireet ja löydökset kehittyvät suurin piirtein samanaikaisesti, mediaanien osuessa 50 ja 60 ikävuoden välille.
- Naisilla oireet kehittyvät keskimäärin aiemmin ja erityisesti silmäoireet ovat yleisempiä kuin miehillä.
- Rannekanavaoireyhtymä, sydämentahdistin ja munuaisensirrot ovat rekisterin potilailla huomattavasti yleisempiä kuin normaaliväestössä. Näiden tarkkaa patologista yhteyttä Meretojan tautiin tutkitaan parhaillaan.

Myös Meretojan tautina tunnettu (1) suomalainen perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi (AGel-amyloidoosi) on yksi yleisimmistä suomalaisen tautiperinnön sairauksista (2). Taudin aiheuttaa kromosomissa 9 sijaitsevan gelsoliinigeenin (3) pistemutaatio GSN c.640G>A (4,5), joka johtaa geenituotteen virheelliseen pilkkoutumiseen ja poikkeavaan laskostumiseen. Seurauksena on gelsoliiniperäisen amyloidin muodostuminen ja kertyminen joko verenkierron välityksellä tai muodostumalla in situ systeemisesti eri kudoksiin, ja tämän ajatellaan aiheuttavan taudin oireet ja löydökset.

Taudin vaikeusaste vaihtelee potilaittäin, vaikka geenivirhe on kaikilla sama.

Tautiin sairastuneiden määrästä Suomessa ei ole tarkkaa tietoa, mutta arviot geenivirheen kantajien määrästä vaihtelevat 400 ja 1 000 kantajan välillä (2). Kaikilla suomalaispotilailla, joiden geenivirhe on varmistettu molekyyli-geenietisesti, on todettu sama GSN c.640G>A-mutaatio (aiemmin G654G>A), joka aiheuttaa aminohappotasolla asparagiinihapon korvautumisen asparagiinilla. Maailmanlaajuisesti esiintyy myös saman kohdan toinen pistemutaatio, G640G>T (2). Vaikka tauti on Suo-

men ulkopuolella hyvin harvinainen, sitä on tavattu myös muualla Euroopassa, Pohjois-Amerikassa, Meksikossa, Brasiliassa ja Aasiassa, mm. Intiassa (2,6,7).

Laajaa oirekuvaa hallitsevat erilaiset silmä-, neurologiset ja iho-oireet (8), mutta toistaiseksi tuntemattomasta syystä taudin vaikeusaste vaihtelee potilaittäin (2), vaikka geenivirhe on kaikilla sama. Tyypioireita ja -löydöksiä ovat sarveiskalvon verkkomainen rappeuma (corneal lattice dystrophy), silmien ja suun kuivuus, näön heikentyminen, polyneuropatia, tois- tai molemminpuolinen kasvohermoalvaus sekä löysä ja roikkuva iho (cutis laxa). Virheellisen gelsoliinigeenin suhteen homotsygooteilla taudinkuva on huomattavasti vaikeampi kuin heterotsygooteilla (9), (10,11). Oireettomia kantajia ei esiinny, sillä tauti periytyy vallitsevasti ja sen penetranssi on täydellinen (2,9); kaikki ovat sairastuneet viimeistään noin 65 vuoden iässä (12). Taudin on aiemmin ajateltu vaikuttavan jonkin verran potilaiden elinikänsäkin (9), mutta ainakin sen vaikutus elämänlaatuun on huomattava.

Hoito on toistaiseksi oireenmukaista. Silmäoireita voidaan lievittää kosteuttavilla silmätipoilla (13), ja potilaille on tehty sarveiskalvon siirtoja (14). Plastiikkakirurgisia operaatioita, kuten silmäluomien ja kulmakarvojen kohotusleikkauksia, käytetään kasvojen ihon ongelmien korjaamiseen (14). Hyvä suun terveyden

VERTAISARVIOITU 

KIRJALLISUUTTA

- 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.
- Kiuru-Enari S, Haltia M. Hereditary gelsolin amyloidosis. Kirjassa: Said G, Krarup C, toim. *Peripheral nerve disorders*, volume 115: *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier 2013:659–81.
- Kwiatkowski D, Westbrook C, Bruns G, Morton C. Localization of gelsolin proximal to ABL on chromosome 9. *Am J Hum Genet* 1988;42:565–72.
- 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.
- Maurycy C, 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.
- Maramattom BV, Chickabasaviah YT. A new Indian family affected by gelsolin amyloidosis. *Neurol India* 2013;61:673–5.
- Gonzalez-Rodriguez J, Ramirez-Miranda A, Hernandez-Da Mota SE, Zenteno JC. TGFBI, CHST6, and GSN gene analysis in Mexican patients with stromal corneal dystrophies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1267–72.
- Kiuru-Enari S, Haltia M. Perinnöllinen gelsoliiniamyloidosis – 40 vuotta Meretojan tautia. *Duodecim*. 2010;126:1162–71.
- Meretoja J. Genetic aspects of familial amyloidosis with corneal lattice dystrophy and cranial neuropathy. *Clin Genet* 1973;4:173–85.
- Maurycy C, Kere J, Tolvanen R, De la Chapelle A. Homozygosity for the Asn187 gelsolin mutation in Finnish-type familial amyloidosis is associated with severe renal disease. *Genomics* 1992;13:902–3.
- 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.
- Nikoskinen T, Schmidt E-K, Strbian D, Kiuru-Enari S, Atula S. Natural course of Finnish gelsolin amyloidosis. *Ann Med* 2015;47:506–11.
- Mattila JS, Krootila K, Kivelä T, Holopainen JM. Penetrating keratoplasty for corneal amyloidosis in familial amyloidosis, Finnish type. *Ophthalmology* 2015;122:457–63.

ylläpito ja säännölliset hammaslääkärin tarkastukset ovat tärkeitä, sillä vähentynyt syljen eritys ja syljen poikkeava koostumus voivat altistaa suun sairauksille (15). Uusia hoitovaihtoehtoja on kehitteillä ja mahdollisesti odotettavissa tulevaisuudessa (16,17). Taudin ja hoitojen parempaa seuranta varten on kehitetty kasvohalvauksen vaikeusastetta mittaava asteikko (18).

FIN-GAR-potilasrekisteri

Tutkimusryhmä perusti syksyllä 2013 Suomen AGel-amyloidoosipotilaiden rekisterin (FIN-GAR). Jatkuvasti täydentyvään rekisteriin on kerätty tietoa tautia sairastavien taudinkuvasta, leikkauksista, lääkityksistä, muista sairauksista sekä sosiaalisesta tilanteesta.

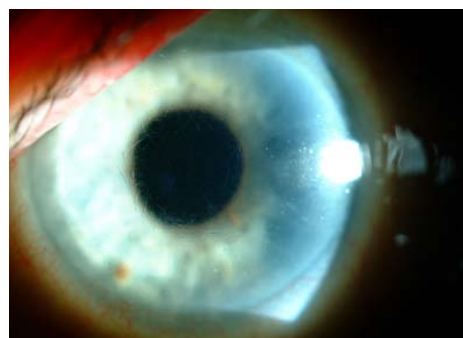
Rekisteritietojen keruussa on tehty tiivistä yhteistyötä Suomen amyloidoosiyhdistyksen (SAMY, www.suomenamyloidoosiyhdistys.fi) kanssa. Jäseniä pyydettiin myös kertomaan tutkimuksesta tautia sairastaville sukulaisilleen. Näin potilaita pyrittiin tavoittamaan mahdollisimman laajasti rekisterin kasvattamiseksi. Suurimmalle osalle (87 %) kyselylomakkeen (Liite 1 artikkelin sähköisessä versiossa) palauttaneista henkilöistä soitettiin tietojen täydentämiseksi ja tarkentamiseksi. Lisäksi hyödynnettiin sairauskertomustietoja, mikäli niitä oli saatavilla.

Rekisterin avulla AGel-amyloidoosin taudinkulkua pystytään arvioimaan kattavasta poti-

KUVA 1.

Sarveiskalvon verkkomainen rappeuma.

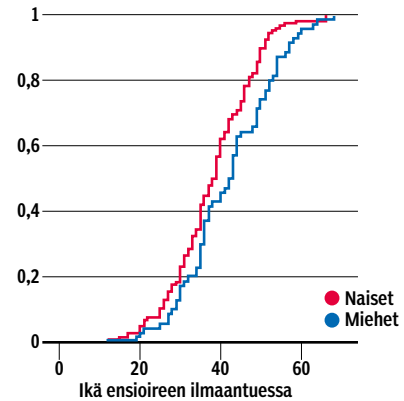
(Kiitos kuvasta silmätautien erikoislääkäri Jaakko Mattilalle HYKS:n silmäklinikasta)



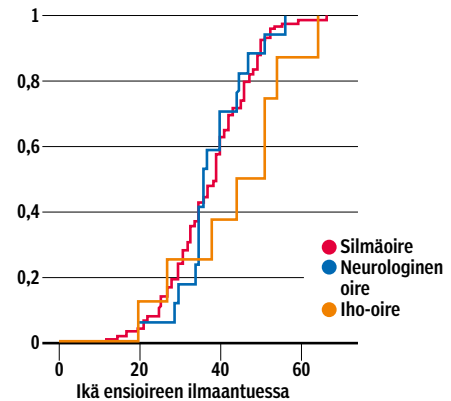
KUVIO 1.

AGel-amyloidoosin ensioireen ilmaantumiskä miehillä ja naisilla.

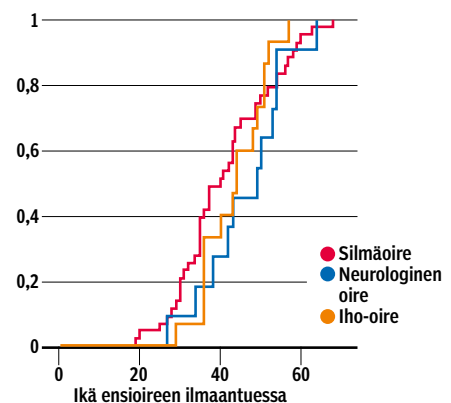
Potilaiden kumulatiivinen osuus



Naisten kumulatiivinen osuus



Miesten kumulatiivinen osuus



- 14 Pihlmaa T, Rautio J, Kiuru-Enari S, Suominen S. Gelsolin amyloidosis as a cause of early aging and progressive bilateral facial paralysis. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:2342–51.
- 15 Juusela P, Tanskanen M, Nieminen A ym. Xerostomia in hereditary gelsolin amyloidosis. *Amyloid* 2013;20:39–44.
- 16 Van Overbeke W, Verhelle A, Everaert I ym. Chaperone nanobodies protect gelsolin against MTI-MMP degradation and alleviate amyloid burden in the gelsolin amyloidosis mouse model. *Mol Ther* 2014;22:1768–78.
- 17 Van Overbeke W, Wongsantichon J, Everaert I ym. An ER-directed gelsolin nanobody targets the first step in amyloid formation in a gelsolin amyloidosis mouse model. *Hum Mol Genet* 2015;24:2492–507.
- 18 Pihlmaa T, Salmi T, Suominen S, Kiuru-Enari S. Progressive cranial nerve involvement and grading of facial paralysis in gelsolin amyloidosis. *Muscle Nerve* 2016;53:762–9.
- 19 Atula S, Nikoskinen T, Saastamoinen A, Strbian D, Schmidt E-K, Kiuru-Enari S. Gender differences in the clinical course of Finnish gelsolin amyloidosis. *Amyloid* 2016;23:33–8.
- 20 Meretoja J. Etenevä aivohermohalvaus ja sarveiskalvodystrofia – uusi perinnöllinen amyloidoosi-oireyhtymä. *Duodecim* 1970;86:34–41.
- 21 Reidy A, Minassian D, Vafidis G ym. Prevalence of serious eye disease and visual impairment in a north London population: population based, cross sectional study. *BMJ* 1998;316:1643–6.
- 22 Burr JM, Mowatt G, Hernández R ym. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(41):1–190.
- 23 Bornebroek M, Westendorp R, Hann J, Bakker E, Timmers W, Van Broeckhoven C. Mortality from hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis Dutch type. *Brain* 1997;120:2243–9.
- 24 González-Duarte A, Soto KC, Martínez-Baños D ym. Familial amyloidosis with polyneuropathy associated with TTR Ser50Arg mutation. *Amyloid* 2012;19:171–6.
- 25 Kiuru S. Familial amyloidosis of the Finnish type (FAF). *Acta Neurol Scand* 1992;86:346–53.
- 26 Kiuru S, Seppäläinen AM. Neuropathy in familial amyloidosis, Finnish type (FAF): electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1994;17:299–304.

lasmäärästä, ja toisaalta rekisteriä voidaan hyödyntää myös tulevaisuudessa tutkimuksissa. Tähän mennessä rekisterin avulla on selvitetty taudin luonnollista kulkua sekä miesten ja naisten taudinkuvan eroja. Esitämme tässä omia, jo julkaistuja tuloksiamme. Analyysivaiheessa rekisterissä oli 227 potilasta, joista 80:n tauti oli molekyylogeneettisesti varmistettu. Tyypillinen kliininen kuva ja sukuhistoria tekevät kuitenkin diagnoosista luotettavan.

Lisäksi potilaiden kuolinikiä sekä perus- ja välittömiä kuolemansyitä on selvitetty keräämällä kuolintodistuksia (n = 273). Nämä potilaat tunnistettiin sukututkimusaineistosta sekä puhelinhaastattelussa kerätystä tiedosta, jotka koskivat potilaiden kuolleita sukulaisia.

Tällä hetkellä FIN-GAR-rekisterissä on 235 potilasta. Rekisteriä täydennetään edelleen ja tutkimusryhmämme ottaakin mielellään vastaan tutkimuksesta kiinnostuneiden potilaiden yhteystietoja yhteydenottoa varten.

Taudinkulku

Ensiöireet

Puolet potilaista raportoi saaneensa taudin ensiöireen ennen 39 ikävuotta (12). Naiset saivat oireita jopa neljä vuotta aiemmin kuin miehet (mediaani 39 vs. 43 vuotta, p = 0,01) (kuvio 1) ja he saivat myös diagnoosin keskimäärin nuorempina kuin miehet (39 vs. 43 vuotta, p = 0,053) (19).

Yleisin ensiöire oli silmäperäinen (74 %), harvemmin neurologinen (12 %) tai iho-oire (11 %). Nämä pääoireet kehittyivät hitaasti ja melko samanaikaisesti mediaanien osuessa 50 ja 60 ikävuoden välille lukuun ottamatta jo aiemmin kehittyvää sarveiskalvon verkkomaista rappeumaa (12).

Silmäoireet

Taudin ensimmäinen löydös on potilaalle tyyppillisesti jo 20–30-vuotiaana muodostuva sarveiskalvon verkkomainen rappeuma (kuva 1), joka voidaan silmälääkärin tutkimuksissa todeta oireettomallakin potilaalla ja joka yhdessä sukanamneesin kanssa tavallisesti johtaa sairauden toteamiseen (20). Omassa aineistossamme silmälääkäri tekikin taudin diagnoosin valtaosalle potilaista (82 %) (12).

Silmien kuivuus (95 %:lla) sekä valonarkuus olivat tavallisia; kaihin esiintyvyys oli 43 % ja glaukooman 21 % (12). Normaaliväestössä kaihia esiintyy 30 %:lla yli 65-vuotiaista (21) ja glaukoomaa 2 %:lla yli 50-vuotiaista (22). Koska FIN-GAR-rekisterin potilaiden keski-ikä oli 62 vuotta, kaihin ja glaukooman esiintyvyys oli merkittävästi suurempi kuin normaaliväestössä.

Sarveiskalvo haavautuu herkästi ja usein toistuvasti, ja yhdessä mm. epiteelinalaisen amyloidin kertymisen kanssa voi johtaa taudin myöhemmässä vaiheessa näön heikkenemiseen ja

KUVA 2.

Kasvojen ilmeettömyys ja luomien roikkuminen on tyypillinen kasvohermohalvauksen ja cutis laxan eli ihon poikkeavan löystymisen aiheuttama ilmentymä. Kuvassa 62-vuotias mies.



Valtaosa tautia kantavista suvuista on kotoisin Kymenlaakson alueelta.

- 27 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Työterveyslääkäriyhdistyksen asettama työryhmä. Käden ja kyynärvarren rasisairaudet. Käypä hoito -suositus 10.5.2013. www.kaypahoito.fi
- 28 Kiuru-Enari S, Keski-Oja J, Haltia M. Cutis laxa in hereditary gelsolin amyloidosis. *Br J Dermatol* 2005;152:250-7.
- 29 Kiuru S, Javela K, Somer H, Kekomäki R. Altered platelet shape change in hereditary gelsolin Asp187Asn-related amyloidosis. *Thromb Haemostasis* 2000;83:491-5.
- 30 Chastan N, Baert-Desurmont S, Saugier-Verber P ym. Cardiac conduction alterations in a French family with amyloidosis of the Finnish type with the p. Asp187Tyr mutation in the GSN gene. *Muscle Nerve* 2006;33:113-9.
- 31 Bradshaw PJ, Stobie P, Knuiman MW, Briffa TG, Hobbs MS. Trends in the incidence and prevalence of cardiac pacemaker insertions in an ageing population. *Open Heart* 2014;1:e000177.
- 32 Heliö T. Dilatoiva (laajentava) kardiomyopatia. Lääkärin käsikirja, päivitetty 21.4.2013. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2013. www.terveysportti.fi
- 33 Kuusisto J. Hypertrofinen kardiomyopatia. Lääkärin käsikirja, päivitetty 5.2.2014. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2014. www.terveysportti.fi
- 34 Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolleet [verkköjulkaisu]. Helsinki: Tilastokeskus [viitattu 15.12.2015]. <http://www.stat.fi/til/kuol/index.html>
- 35 Schmidt E-K, Atula S, Tanskanen M, Nikoskinen T, Notkola I-L, Kiuru-Enari S. Causes of death and life span in Finnish gelsolin amyloidosis. *Ann Med* 2016;48:352-8.

jopa sokeuteen (8,13). Sarveiskalvoavaumiin esiintyvyys aineistossamme oli 51 %. Osalla potilaista silmäoireet olivat heikentäneet työkykyä siinä määrin, että he olivat joutuneet jäämään ennenaikaisesti eläkkeelle (12). Naiset olivat jääneet silmäongelmien vuoksi ennenaikaisesti eläkkeelle selvästi useammin kuin miehet (40 % vs. 20 %) (19).

Vaikka miesten ja naisten taudinkulun erot eivät näytä olevan kovin suuria, varsinkin silmäoireiden erot ovat kuitenkin merkittäviä. Sukupuoli voikin olla yksi tekijä, joka vaikuttaa taudin kliinisen kulun vaihteluun. Samankaltaista ilmiön vaihtelua sukupuolen mukaan on kuvattu myös muissa perinnöllisissä amyloidooseissa (23,24).

Neurologiset oireet

Kasvohermon tois- tai molemminpuolinen halvaus oli neurologisista oireista tavallisin (70 % potilaista) (12). Yhdessä cutis laxan kanssa se voi vaikeuttaa niin puhumista, syömistä kuin juomistakin ja se tekee kasvoista ilmeettömät (kuva 2).

Muina neurologisina oireita raportoitiin pääasiallisesti sensorista polyneuropatiaa (70 %), elohiiriä eli myokymioita (50 %) ja tasapainovaikeutta (33 %) (12). Sensorinen polyneuropatia aiheuttaa myös käsien hienomotoriikan heikentymistä. Myokymiat esiintyvät aineistossamme enimmäkseen kasvoissa. Aikaisemmissa tutkimuksissa myokymioita on havaittu kliinisesti (25) sekä elektrofysiologisesti (26).

Rannekanavaoireyhtymä esiintyi 41 %:lla naisista ja 31 %:lla miehistä (19). Oire oli huomattavasti aiemmin luultua yleisempi AGel-amyloidoosipotilailla, ja sen esiintyvyys oli selvästi suurempi kuin muussa suomalaisväestössä, jossa se on 5 % naisilla ja 2 % miehillä (27). Rannekanavaoireyhtymän leikkaus (tois- tai molemminpuolinen) oli tehty 64 %:lle oireisista potilaista (12).

Iho-oireet

Iho-oireista cutis laxa, ihon poikkeava löystyminen, on taudille hyvin tyypillinen piirre (28)

(kuva 2), jonka 77 % omista potilaistamme raportoi (12). Tästä aiheutuu huomattavaa kosmeettista haittaa. Luomien roikkumista, joka on yksi cutis laxan ilmentymä, ilmoitti 85 % FIN-GAR-potilaista (kuva 2). Roikkuvat luomet voivat kaventaa näkökenttää ja pahentaa heikentyneen näön jo muutenkin aiheuttamia ongelmia (2).

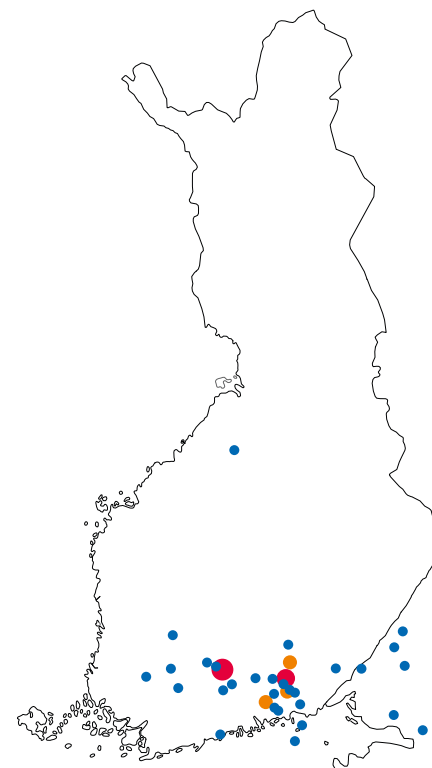
Ihon kuivuutta raportoi 83 % ja kutinaa 16 % potilaista (12). Jopa 67 % ilmoitti tavallista herkemmästä mustelmataipumuksesta. Sen ajatellaan johtuvan amyloidiangiopatiasta tai verihuitaleiden toimintahäiriöstä (29,30).

Sydän- ja munuaisoireet

Rekisteripotilailla sydämentahdistimet (4 %) ja kardiomyopatia (6 %) (12) olivat merkittävästi yleisempiä kuin normaaliväestössä (31,32,33),

KUVA 3.

AGel-amyloidoosisukujen alkuperäpaikkakunnat.



SIDONNAISUUDET

Tuuli Nikoskinen, Eeva-Kaisa Schmidt, Sari Kiuru-Enari, Sari Atula: Tutkimuksiin on saatu apurahoja Kymenlaakson maakuntarahastosta, Kymen osakeyhtiön 100-vuotissäätiöstä, sekä Finska Läkaresällskapetilta ja lisäksi valtion yliopistotasaisen terveydentutkimuksen HUS-määrärahaa (ent. EVO-raha).

KORJATTU 1.11.2016

www.laakarilehti.fi
> Sisällysluettelot

TAULUKKO 1.

AGel-amyloidoosin yleisimmät oireet (vähintään 50 %:lla potilaista) ja löydökset: 227 potilaan oireet (156 naista, 71 miestä). Kunkin oireen prosenttiosuus on laskettu siitä potilasjoukosta, jolta on saatu tieto kyseisen oireen esiintymisestä.

Oire tai löydös	n (%)	Naiset n (%)	Miehet n (%)
Kuivat silmät	207 (95,4)	147 (98,0)	60 (89,6)
Sarveiskalvon verkkomainen rappeuma	210 (94,2)	147 (95,4)	63 (91,3)
Roikkuvat silmäluomet	185 (84,5)	128 (86,5)	57 (80,3)
Cutis laxa	170 (76,9)	118 (78,1)	52 (74,3)
Näön heikentyminen	161 (72,2)	113 (73,4)	48 (69,6)
Kasvohermon halvaus	156 (69,6)	106 (68,8)	50 (71,4)
Polyneuropatia	150 (69,5)	103 (69,5)	47 (69,6)
Sarveiskalvon haavaumat (yksi tai useampi)	107 (51,4)	77 (53,8)	30 (46,2)
Myokymiat	113 (50,2)	82 (52,9)	31 (44,3)

mikä viittaa tautiin mahdollisesti liittyvään sydänsairausriskiin.

Proteinuriaa esiintyi 14 %:lla (12). Munuaisongelmia esiintyy erityisesti geenivirheen suhteen homotsygooteilla potilailla, joilla ne voivat johtaa munuaisiirtoon (10), mutta lievempinä niitä voi esiintyä myös heterotsygooteilla. Aineistossamme munuaisensiirto oli tehty 2,2 %:lle potilaista (n = 5), joista yksi oli homotsygootti. Sydän- ja munuaiskomplikaatioiden patologiset mekanismit vaativat kuitenkin lisätutkimuksia.

Elinikä ja kuolemansyyt

Sairastuneiden elinikää tutkittiin 231 potilaan kuolintodistuksista, ja tätä tietoa verrattiin suomalaisten yli 30-vuotiaina kuolleiden keskimääräiseen elinikään (kuolinvuodet 1980–2014) (34). AGel-amyloidoosia sairastavat miehet (n = 103) kuolivat keskimäärin 74 vuoden iässä (95 %:n LV 72,0–75,6), kun suomalaiset yli 30-vuotiaina kuolleet miehet kuolivat keskimäärin 72-vuotiaina. Vastaavasti AGel-amyloidoosia sairastavat naiset (n = 128) kuolivat keskimäärin 78 vuoden iässä (95 %:n LV 76,4–79,5) ja koko väestön yli 30-vuotiaina kuolleet naiset keskimäärin 80 vuoden iässä. Ero naispotilaiden ja suomalaisten naisväestön kuoliniässä oli tilastollisesti merkitsevä. Kaiken kaikkiaan kuitenkin AGel-amyloidoosilla on vähäinen merkitys potilaiden elinikään (35).

Potilaista viidesosalla peruskuolemansyynä oli AGel-amyloidoosi. Etenkin naispotilailla on suurentunut riski kuolla munuaiskomplikaatioihin.

Lisäksi havaittiin, että AGel-amyloidoosipotilaat kuolevat muuta väestöä harvemmin syöpään (35).

FIN-GAR-tutkimuksen seuraavat vaiheet

Tutkimusryhmä keskittyy nyt AGel-amyloidoosin sukuselvitykseen perinteisen ja geneettisen (molekyylibiologisen) sukututkimuksen keinoin. Sukulaisuussuhteiden selvittelyt aloitettiin FIN-GAR-rekisterin perustamisen yhteydessä, lisäksi on hyödynnetty jo aiemmin kerättyjä sukupuita. Reilut 700 potilasta on saatu yhdistetyksi yhteensä 80 sukuun. Valtaosa suvuista on kotoisin Kymenlaakson alueelta, mutta muualtakin Suomesta on sukuja löytynyt (kuva 3).

Useimmista sukulinjojen edustajista on kerätty verinäytteet, joista haplotyyppianalyysin avulla pyritään selvittämään, löytyykö Suomen AGel-amyloidoosipotilailta yhteinen perustajamutaatio (ns. common founder) eli ovatko he sukua keskenään. Analyysin avulla voitaneen jatkossa myös selvittää taudin kulkeutumista Suomessa.

Toinen tärkeä kiinnostuksen kohde on sellaisen merkkiaineen tunnistaminen veri- tai kyynelestenäytteestä, jonka perusteella taudin etenemistä voitaisiin luotettavasti seurata. Biomarkkerin avulla voitaisiin ehkä selvittää potilaiden taudinkulun eroja, mutta vähintään yhtä tärkeä se olisi valmistauduttaessa tulevaisuuden hoitotutkimuksiin. Potilaiden kuolinmekanismien selvittämistä obduktiokertomuksista jatketaan niin ikään.

Lopuksi

Analysoimalla tähän mennessä suurinta AGel-amyloidoosia sairastavien potilaiden FIN-GAR-rekisteriä on saatu tarkennuksia ja lisätietoja tämän jo 1960-luvun lopulla tunnistetun sairauden kulusta. Voidaksemme jatkossakin kasvat-
taa rekisteriä toivomme yhteydenottoja Mereto-
jan tautia sairastavia potilaita hoitavilta lääkä-
reiltä tai halukkailta potilailta suoraan.

Kyselytutkimus menetelmänä luonnollisesti aiheuttaa aineistoon epävarmuustekijöitä. Tieto oireiden yleisyydestä lienee kuitenkin pääosin luotettavaa, sillä potilaiden on helppo kysyttäessä nimetä nykyoireet, esimerkiksi silmien kui-

vuus. Haastavampaa voi olla eri oireiden alkamisajankohtien muistaminen, sillä oireet kehittyvät hitaasti ja alkuun osin huomaamattomasti. Lisäksi joitakin löydöksiä, kuten polyneuropatiaa tai sarveiskalvon haavaumia, potilaiden on vaikea selkeästi itse hahmottaa. Kyselylomakkeen avulla saatuja tietoja tarkennettiin soittamalla noin 80 %:lle potilaista. Sairausker-
tomukset olivat saatavilla noin viidesosasta. ●

Kiitämme Suomen Amyloidoosiyhdistystä ja kaikkia sen jäseniä avusta tutkimuksemme teossa. Lisäksi kiitämme muita AGel-amyloidoosi-tutkimusprojekteihin osallistuneita henkilöitä.

English summary | www.laakarilehti.fi | in english

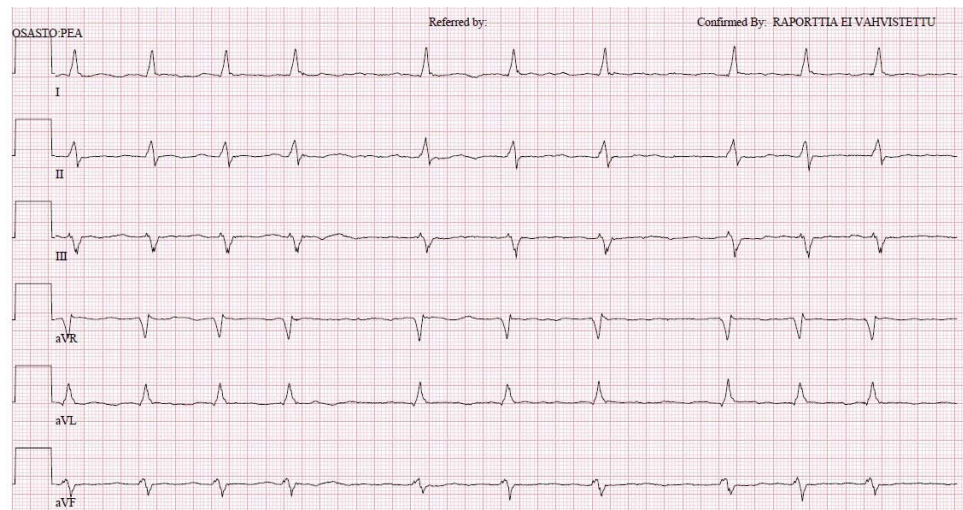
National patient registry provides new knowledge about Meretoja syndrome

Oikaisu

Numerossa 41/2016 artikkelissa Nopea kammiovaste pysyvässä eteisvärinässä – sykkeenhallinnan keinot ja tavoitteet sivulle 2564 oli kuvan 1 paikalle tullut väärä kuva. Virhe on korjattu artikkelin sähköiseen versioon ja kuva julkaistaan tässä uudelleen.

KUVA 1.

Tavanomaisesta EKG:sta (paperin nopeus 50 mm/s) keskimääräinen syketaso voidaan arvioida seuraavan kaavan mukaan: kammiovaste = (QRS-heilahdusten lukumäärä 5 sekunnin aikana (A4 sivu) / 5) x 60. Tämän mukaan keskimääräinen syketaajuus kuvan EKG:ssa on (10/5) x 60 = 120/min.



TUULI NIKOSKINEN

Bachelor of Medicine
Faculty of Medicine, University
of Helsinki

EEVA-KAISA SCHMIDT

Bachelor of Medicine
Faculty of Medicine, University
of Helsinki

SARI KIURU-ENARI

M.D., Ph.D.
Clinical Neurosciences, Neurology,
University of Helsinki

SARI ATULA

M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Helsinki
University Central Hospital

National patient registry provides new knowledge about Meretoja syndrome

The Finnish type of hereditary gelsolin amyloidosis (FGA) or Meretoja syndrome is one of the most common diseases of the Finnish disease heritage. It is caused by a point mutation in the gelsolin gene (GSN c.640G>A) that leads to gelsolin derived systemic amyloid accumulation in various tissues. So far the knowledge about the course of the disease and the prevalence of the different symptoms has been based on a small number of patients. In autumn 2013 the National Finnish Gelsolin Amyloidosis Patient Registry (FIN-GAR) was founded. The data were obtained from questionnaires, hospital records and telephone contacts. At the time when the data were gathered there were 235 patients in the registry. With the help of this comprehensive and so far largest body of data on FGA patients' different symptoms, their prevalence and the natural course of the disease can be elucidated more reliably.

In this review we present results which have already been published. Half the patients had reported the first symptom of the disease by the age of 39. This first symptom was typically an eye symptom. The first diagnostic sign was corneal lattice dystrophy, which starts to develop in the third decade. Other signs and symptoms develop more or less simultaneously. The median ages for the appearance of various symptoms lie between 50 and 60. On average the symptoms develop earlier in females than males. Especially eye symptoms are more common in female patients. Carpal tunnel syndrome, cardiac pacemakers and kidney transplants are more common compared to the general population. The pathology behind these conditions requires more research.

LIITE 1.

KYSELYLOMAKE MERETOJAN TAUTIA SAIRASTAVILLE

KYLLÄ / EI -kohdissa ympyröikää oikea vaihtoehto

Nimi, sosiaaliturvatunnus _____

Osoite, puhelinnumero _____

Sairastumisvuosi, milloin diagnoosi on tehty ja sairaala sekä klinikka, missä diagnoosi tehtiin

Onko Meretojan taudin geenitutkimus tehty? KYLLÄ / EI

Jos on, niin minä vuonna ja missä sairaalassa? _____

Jos ei, mihin diagnoosi perustui? Silmätutkimus, jokin muu tutkimus? _____

Ensioireet: minkälaisia, minä vuonna alkoivat? _____

Esiintyykö suvussanne Meretojan tautia? Kuinka monella? Mitä sukua he ovat Teille? _____

Minkä niminen suku on kyseessä? _____

Miltä paikkakunnalta sairaan vanhemman/isovanhemman suku on kotoisin (jos tiedetään)? _____

Onko Teillä silmäoireita? KYLLÄ / EI

Minkälaisia, minä vuonna oireet alkoivat? _____

Onko todettu glaukoomaa (kohonnut silmänpaine)? KYLLÄ / EI

Jos on, milloin? _____

Onko todettu katarakta (harmaakaihi)? KYLLÄ / EI

Jos on, milloin? _____

Onko näköenne heikentynyt? KYLLÄ / EI

Jos on, milloin huomasitte sen heikentyneeksi? _____

Onko Teillä todettu sarveiskalvon rappeumaa? KYLLÄ / EI

Jos on, milloin? _____

Onko Teillä muita silmäoireita (esim. sarveiskalvohaavaumaa)? KYLLÄ / EI

Jos on, millaisia ja minä vuonna ne alkoivat? _____

Onko tehty silmiin kohdistuvia toimenpiteitä/leikkauksia? KYLLÄ / EI

Jos on, niin minkälaisia toimenpiteitä/leikkauksia? Minä vuonna? _____

Käyttättekö silmälääkkeitä? KYLLÄ / EI

Jos käytätte, niin mitä? _____

Käyttökö säännöllisesti silmälääkärissä? KYLLÄ / EI

Onko ilmaantunut tai todettu neurologisia oireita? KYLLÄ / EI

Jos on, niin millaisia oireita ja minä vuosina? _____

Onko näihin käytössä lääkkeitä? KYLLÄ / EI

Jos on, niin mitä lääkkeitä? _____

Onko kuulonne heikentynyt? KYLLÄ / EI

Jos on, milloin huomasitte sen? _____

Esiintyykö Teillä usein elohiiriä? KYLLÄ / EI

Jos on, missä ja milloin ne alkoivat? _____

Onko puhuminen vaikeutunut? KYLLÄ / EI

Jos on, milloin huomasitte sen? _____

Esiintyykö Teillä muita hermostoperäisiä oireita, kuten ilmeettömyyttä (esim. otsa ei rypisty), raajojen tunnottomuutta, käsien kömpelyyttä, tasapainovaikeutta, nielemisvaikeuksia? KYLLÄ / EI

Jos on, niin millaisia ja milloin ne alkoivat? _____

Onko tehty leikkauksia (esim. rannetunnelisyndrooman leikkaus)? KYLLÄ / EI

Jos on, niin mitä? Minä vuonna? _____

Onko ilmaantunut tai todettu iho-oireita? KYLLÄ / EI

Jos on, niin millaisia oireita ja minä vuosina? _____

Jos, mitä ihovoiteita käytätte? Kuinka usein? _____

Onko tehty ihoon kohdistuvia toimenpiteitä/leikkauksia? KYLLÄ / EI

Jos on, niin minkälaisia toimenpiteitä/leikkauksia? Minä vuonna? _____

Onko todettu uniapneaa? KYLLÄ / EI

Jos on, milloin ja miten sitä hoidetaan/on hoidettu? _____

Onko todettu lisääntynyt verenvuototaipumusta? KYLLÄ / EI

Tuleeko mustelmia herkästi? KYLLÄ / EI

Jos tulee, milloin tämä taipumus alkoi (vuosi)? _____

Esiintyykö rytmihäiriöitä? KYLLÄ / EI

Jos esiintyy, milloin alkoivat (vuosi)? _____

Onko käytössä rytmihäiriölääke? KYLLÄ / EI

Onko sydämen tahdistinta? KYLLÄ / EI

Onko esiintynyt munuaistoiminnan häiriöitä? KYLLÄ / EI

Jos on niin millainen häiriö, milloin se alkoi ja miten sitä hoidetaan? _____

Esiintyykö turvotuksia? KYLLÄ / EI

Jos, missä ja milloin alkoivat? _____

Onko suu- tai hammasongelmia? KYLLÄ / EI

Jos on niin millaisia, milloin ne alkoivat ja miten niitä hoidetaan? _____

Jos on, onko käytössä lääkitystä tai muuta hoitoa niihin, millaista? _____

Onko esiintynyt kipuja? KYLLÄ / EI

Jos on, missä kivut ovat ja koska ne alkoivat? _____

Jos on, onko käytössä kipulääkitystä? Millaista kipulääkitystä? _____

Onko toteutettu kuntoutusta Meretojan taudin vuoksi? KYLLÄ / EI

Jos on, minkälaista? _____

Onko muita sairauksia Meretojan taudin lisäksi? KYLLÄ / EI

Jos on, niin mitä muita sairauksia? _____

Mahdolliset pysyvät lääkehoidot muihin sairauksiin _____

Mahdolliset leikkaushoidot muihin sairauksiin (esim. suonikohjut, laskeumat (virtsarakko, peräsuoli, kohtu)? _____

Oletteko opiskelija/työelämässä/eläkkeellä/ työkyvyttömyyseläkkeellä Meretojan taudin (mikä oire?)/muun syyn takia (minkä?)?

Jos jouduitte jäämään työkyvyttömyyseläkkeelle Meretojan taudin vuoksi, niin mikä oli pääoire, minkä vuoksi eläke myönnettiin, ja minä vuonna jätitte eläkkeelle? _____

Asutteko yksin/puolison kanssa? _____

Kiitos vastauksista!

Sari Kiuru-Enari, neurologi, HYKS

Sari Atula, neurologi, HYKS