

TOM PETTERSSON

LKT, professori h.c., kliininen opettaja, erikoislääkäri Helsingin yliopisto Clinicum ja HYKS, sisätaudit ja kuntoutus tom.petterson@hus.fi

Edistystä systeemisen amyloidoosin diagnostiikassa ja hoidossa

- Amyloidooseissa normaalitilassa liukoiset proteiinit kertyvät elimistöön säikeisenä materiaalina.
- Kroonisten tulehduksellisten reumasairauksien parantuneen hoidon ansiosta reaktiivisen AA-amyloidoosin ilmaantuvuus on vähentynyt.
- Sydämen magneettikuvaus on lisännyt sydämen AL- ja ATTR-amyloidoosin löytymismahdollisuuksia.
- Hoidon kannalta on tärkeää amyloidin tyypitys. Keskeistä on kiertävän prekursoriproteiinin vähentäminen, jotta uutta amyloidia ei muodostuisi ja jo muodostuneet amyloidikertymät alkaisivat liueta.
- AL-amyloidoosissa sydämen merkkiaineiden proBNP:n ja troponiinin T tai I suurentuneet pitoisuudet plasmassa ovat huonon ennusteen merkkejä.

Amyloidoosit muodostavat heterogeenisen tautiryhmän, jota luonnehtii kudoksiin ja elimiin kertynyt solunulkoinen proteiinipitoinen säikeinen materiaali, amyloidi. Amyloidisäikeet muodostuvat väärin laskostuneista proteiineista, jotka järjestyvät ominaiseen vaikealiukoiseen tertiäarirakenteeseen eli β -konformaatioon (1). Amyloidi osoitetaan kudospäätteissä kongonpunavärjäyksellä ja polarisaatiomikroskopialla, jossa se aiheuttaa tyypillisen omenanvihreän kaksoistaitavuuden.

Amyloidoosi voi olla hankinnainen tai perinnöllinen ja paikallinen tai systeeminen. Kaikkiaan noin 30 proteiinin on todettu voivan muodostaa amyloidisäikeitä (2). Systeemisissä amyloidoosissa veressä kiertää prekursoripro-

perintöömme kuuluvaa perinnöllistä gelsoliiniamyloidoosia (AGel) (Meretojan tauti) (5). AL-amyloidoosin syynä on vapaiden monoklonaalisten immunoglobuliinien κ - tai λ -ketjujen kertyminen amyloidisäikeiksi; niiden tuotannosta vastaa luuytimen plasmaklonooni. AA-amyloidoosin aiheuttaa akuutin vaiheen proteiinin, seerumin amyloidi A:n (SAA) pilkkoutumistuotteiden kertyminen. Taustalla on yleensä krooninen tulehduksellinen sairaus, eritoten nivelreuma, jossa tämän amyloidin pitoisuus on pitkäaikaisesti suurentunut. ATTR-amyloidoosi johtuu transtyretiiniin (TTR) kertymisestä. Perinnöllisessä ATTR-amyloidoosissa prekursorina on mutatoitunut transtyretiini ja ikääntymiseen liittyvässä ATTR-amyloidoosissa normaali transtyretiini. AGel-amyloidoosin perussyyt ovat gelsoliinigeenin mutaatiot.

Viime vuosikymmenen aikana on amyloidosien epidemiologiassa tapahtunut muutoksia. Niiden diagnostiikassa ja ennusteen määrittämisessä on edistytty ja patogeenin paremman ymmärtämisen ansiosta on voitu kehittää uusia hoitomenetelmiä.

Esiintyminen

Systeemisen amyloidoosin vuosittainen ilmaantuvuus on noin 1/100 000 asukasta (6). Länsimaissa tavallisin amyloidoosi on immunoglobuliinin kevytketjuamyloidoosi eli AL-amyloidoosi, ja sen esiintyminen on pysynyt olennaisesti ennallaan viime vuosikymmenten aikana. Sen vuosittaiseksi ilmaantuvuudeksi on raportoitu 3–5/1 miljoona asukasta (7) ja sen osuus kaikista amyloidooseista on 60–70 %.

Kaikkiaan noin 30 proteiinin on todettu voivan muodostaa amyloidisäikeitä.

teini, joka joko sellaisenaan tai osittain pilkkoutuneena polymerisoituu ja kertyy säikeisenä elimistöön (taulukko 1). Proteiinin amyloidoogeenisyys voi liittyä mutaation aiheuttamaan yksittäisen aminohapon korvautumiseen toisella tai prekursoriproteiinin pysyvään tai toistuvaan suureen pitoisuuteen veressä tai osittaiseen degradaatioon (1) (kuvio 1).

Kolme tavallisinta systeemistä amyloidoosia ovat immunoglobuliinin kevytketjuamyloidoosi (AL), reaktiivinen amyloidoosi (AA) ja perinnöllinen tai hankinnainen transtyretiiniamyloidoosi (ATTR) (4). Suomessa tavataan lisäksi tauti-

TAULUKKO 1.

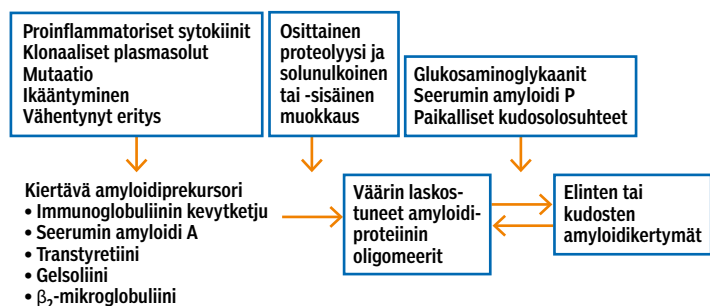
Systeemisten amyloidoosien luokittelu ja nimitys.

Amyloidin tyyppi	Hankinnainen (H) tai perinnöllinen (P)	Prekursoriproteiini	Kliininen oireyhtymä
AL (amyloid light chain)	H	Monoklonaalisen immunoglobuliinin kevytketju	Monoklonaalisiin plasmaseläuteihin liittyvä amyloidoosi
AH (amyloid heavy chain)	H	Monoklonaalisen immunoglobuliinin raskasketju	Monoklonaalisiin plasmaseläuteihin liittyvä amyloidoosi
AA (amyloid A)	H	Seerumin amyloidi A	Kroonisiin tulehduksellisiin sairauksiin liittyvä reaktiivinen amyloidoosi
ATTR (amyloid transthyretin)	H	Normaali transthyretiini	Seniili amyloidoosi
ATTR (amyloid transthyretin)	P	Mutatoitunut transthyretiini	Familiaalinen vallitsevasti periytyvä amyloidipolyneuropatia
AGel (amyloid gelsolin)	P	Mutatoitunut gelsoliini	Familiaalinen vallitsevasti periytyvä amyloidoosi. Sarveiskalvon rappeutuma ja kraniaalinen neuropatia
A β_2 M (amyloid β_2 -mikroglobuliini)	H	β_2 -mikroglobuliini	Krooniseen dialyysihoidon liittyvä amyloidoosi
ACys (amyloid cystatin)	P	Mutatoitunut kystatiini	Periytyvään serebraaliseen ja systeemiseen amyloidoosiin liittyvä aivoverenvuoto
AApoAI (amyloid apolipoproteiini AI)	P	Mutatoitunut apolipoproteiini A-I	Familiaalinen vallitsevasti periytyvä munuaisten ja maksan amyloidoosi
AApoAII (amyloid apolipoproteiini AII)	P	Mutatoitunut apolipoproteiini A-II	Familiaalinen vallitsevasti periytyvä munuaisamyloidoosi
ALys (amyloid lysozyme)	P	Mutatoitunut lysosyymi	Familiaalinen vallitsevasti periytyvä munuaisten ja maksan amyloidoosi
AFib (amyloid fibrinogen)	P	Mutatoitunut fibrinogeeni A	Familiaalinen vallitsevasti periytyvä munuaisamyloidoosi
ALect2 (amyloid leukocyte chemotactic factor 2)	H	Valkosoluperäinen kemotaksiini 2	Munuaisten ja maksan amyloidoosi

KUVIO 1.

Amyloidoosin patogeneesin keskeiset vaiheet ja niihin vaikuttavat tekijät.

Amyloidin prekursoriproteiinin synteesi voi olla lisääntynyt tai niiden katabolia vähentynyt. Prekursoriproteiineja voi myös kertyä ihmisen vanhetessa tai ne voivat olla muuttuneita mutaation seurauksena. Joidenkin proteiinien osittainen proteolyysi ja muokkaus voivat aiheuttaa proteiinin väärän laskostuminen, jolloin niiden monomeerit sitoutuvat toisiinsa ja muodostavat oligomeereja. Oligomeerit ryhmittyvät ja saavat aikaan toksisia vaikutuksia soluissa kun taas valmiit amyloidisäikeet aiheuttavat elinten toimintahäiriöitä mekaanisen tuhon kautta. Seerumin amyloidi P ja glukosaminoglykaanit edistävät fibrillogeneesiä sitoutumalla proteiinisäikeisiin ja suojaamalla amyloidia proteolyysistä. Amyloidin kudoshakuista ja kliinisten oireyhtymien syntyä määräävät tekijät ovat edelleen suurimmaksi osaksi tuntemattomia (muokattu lähteestä 3).



Reaktiivisen AA-amyloidoosin osuus on sen sijaan selvästi pienentynyt: brittitutkimuksessa se oli vuosina 1987–95 jopa 32 % mutta vuosina 2009–12 vain 6,8 % (6). Tärkeimpänä syynä pidetään kroonisten tulehduksellisten nivelsairauksien parantunutta hoitoa (8).

Transthyretiini- eli ATTR-amyloidoositapausten määrä on viime vuosina lisääntynyt (9), osin sydämen magneettikuvauksen yleistymisen vuoksi, sillä siinä löytyy vanhuksilta entistä enemmän ATTR-amyloidoosin aiheuttamaa kardiomyopatiaa. Perinnöllinen ATTR-amyloidoosi, jota tavataan eniten Ruotsissa, Portugalissa ja Japanissa, on Suomessa harvinainen. Perinnöllisen gelsoliiniamyloidoosin AGel-geenin kantajia on maassamme lähes 1 000 (5).

Kliininen kuva

Systeemisessä amyloidoosissa amyloidia voi kertyä lähes mihin tahansa elimeen. Oireet ovat erittäin vaihtelevia ja harvoin yhdelle amyloidoosin tyyppille spesifisiä (taulukko 2), ja siksi diagnoosi usein viivästy.

KIRJALLISUUTTA

- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583–96.
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN ym. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014;21:221–4.
- Perfetto F, Moggi-Pignone A, Livi R, Tempestini A, Bergesio F, Muccicini M. Systemic amyloidosis: a challenge for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:417–29.
- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387:2641–54.
- Kiuru-Enari S, Haltia M. Perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi – 40 vuotta Meretojan tautia. *Duodecim* 2010;126:1162–71.
- Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, ym. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013;161:525–32.
- Kyle RA, Linos A, Beard CM, ym. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota. 1950 through 1989. *Blood* 1992;79:1817–22.

AL-amyloidoosille lähes patognomoninen on makroglossian ja periorbitaalisen purppuran yhdistelmä, mutta sitä esiintyy vain pienellä osalla potilaista. AA-amyloidoosi ilmenee harvoin ilman proteinuriaa, mutta sille ei ole ole-massa patognomonista ilmentymää. Perinnöllisen ATTR-amyloidoosin tyypillisiä ilmentymiä ovat polyneuropatia, kardiomyopatia, enteropatia ja lasiaisen muutokset. AGel-amyloidoosi tunnistetaan sarveiskalvon rappetumasta ja kraniaalisesta neuropatiasta.

Amyloidikardiomyopatia on amyloidoosissa johtava sairastavuuden ja kuolleisuuden syy (10). Sitä tavataan noin puolella kaikista AL-amyloidoosia sairastavista, ja se on tavallinen ATTR-amyloidooseissa, mutta erittäin harvinainen AA-amyloidoosissa (11). Amyloidin kertyminen sydänlihakseen johtaa restriktiiviseen kardiomyopatiaan, joka ilmenee varsinkin oikean kam-mion vajaatoimintana, jolloin oireita ovat turvotukset, kohonnut kaulalaskimopaine ja konges-tiivinen maksan suureneminen. Pitkälle edenneen taudin merkkejä ovat systolisen toiminnan

heikkeneminen ja matala verenpaine.

Munuaisten voittuminen on AL- ja AA-amyloidoosille sekä monelle perinnölliselle amyloidoosille yhteinen ilmentymä. Nefroottiseen oireyhtymään etenevä proteinuria on tyypillistä ja tilanteen jatkuessa ilmaantuu vähitellen munuaisten vajaatoiminta. Mikäli amyloidia kertyy enimmäkseen verisuoniin tai välikudokseen, seurauksena voi olla munuaisten vajaatoiminta ilman merkittävää proteinuriaa.

Neuropatia kuuluu AL-amyloidoosin ja usean perinnöllisen amyloidoosin oireisiin, mutta sitä ei juuri esiinny AA-amyloidoosissa. Perifeerisen amyloidineuropatian oireina ovat tuntuu-otokset ja lämpimän ja kylmän erottamisen vaikeudet sekä toisinaan myös kipu (12). Autonominen neuropatia ilmenee impotenssina, ortostaattisena hypotensiona, varhaisena kylläisyyden tunteena ja ripulina tai ummetuksena.

Diagnostiikka

Amyloidoosin diagnoosin edellytyksenä on, että tautia osataan epäillä kliinisin perustein. Löydöksiä, joiden tulisi johtaa amyloidoosiepäilyyn, ovat selittämätön proteinuria, kielen, maksan tai pernan suureneminen, sydämen vajaatoiminta, ortostaattinen hypotensio, perifeerinen tai autonominen neuropatia ja malabsorptio sekä näiden yhdistelmät. Tieto tulehduksellisesta tai lymfoproliferatiivisesta sairaudesta tai suvussa esiintyvistä amyloidoosista on myös arvokas.

Diagnostiset tutkimukset käynnistää amyloidin osoittaminen, ja sen jälkeen se pyritään tyy-pittämään. Taustalla olevan sairauden määrittäminen, amyloidoosin levinneisyyden kartoittaminen ja potilaan ennusteen arvioiminen täy-dentävät diagnostisen prosessin (4).

Amyloidin osoittaminen

Kongonpunalla värjätyn kudostalvian tyy-pillinen vihertävä kahtaistaitavuus polarisoi-dussa valossa on säilynyt amyloidoosidiagnoosin kultaisena standardina. Näytteen ottaminen sairastuneesta elimestä, kuten munuaisesta tai sydäimestä, on lähes aina diagnostinen toimen-pide, mutta amyloidoosiin liittyy lisääntynyt vuotoriski. Sen vuoksi voi olla syytä harkita vä-hemmän kajoavaa näytteenottoa.

Vatsan ihonalaisen rasvakudoksen aspiraatio on helppo ja riskitön vaihtoehto oireisen kohde-elimen biopsialle. AL- ja AA-amyloidoosissa sen herkkyyden on 70–90 % (13). Rasva-aspiraatti sopii

TAULUKKO 2.

Tavallisimpien systeemisten amyloidoosien kliiniset ilmentymät pääasiallisesti voittuneen elimen mukaan (muokattu lähteestä 3).

AL = immunoglobuliinin kevyetketjuamyloidoosi, AA = reaktiivinen amyloidoosi, ATTR = transtyretiniamyloidoosi, AGel = gelsoliiniamyloidoosi.

+++ hyvin tavallinen, ++ tavallinen, + harvinainen, (+) erittäin harvinainen, – ei esiinny.

Elin	AL	AA	ATTR (mutatoitunut TTR)	ATTR (normaali TTR)	AGel
Munuainen	+++	+++	+	–	+
Sydän	+++	+	+++	+++	+
Perifeerinen hermosto	++	–	+++	+ ¹	+++
Autonominen hermosto	++	++	+++	–	+
Maksa	++	++	–	–	–
Perna	+	++	–	–	–
Iho	(+)	–	–	–	+++
Suolisto	++	++	–	–	–
Lihakset ja nivelet	++	–	(+) ²	–	–
Kilpirauhanen	+	+	–	–	–
Lisämunuaiset	+	+	–	–	–
Silmät	–	–	++	–	+++
Kieli	++	(+)	–	–	(+)

¹ pääasiassa rannekanavaoireyhtymä

² Charcot'n artropatia

- 8 Immonen K, Finne P, Grönhagen-Riska C ym. A marked decline in the incidence of renal replacement therapy for amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases – data from nationwide registries in Finland. *Amyloid* 2011;18:25–8.
- 9 Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A ym. Senile systemic amyloidosis: Clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc* 2013;2(2):e000098. doi: 10.1161/JAHA.113.000098
- 10 Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (light chain) cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1323–41.
- 11 Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA ym. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2361–71.
- 12 Reilly MM, Staunton H. Peripheral nerve amyloidosis. *Brain Pathol* 1996;6:163–77.
- 13 van Gasteren II, Hazenberg BPC, Bijzet J, van Rijswijk MH. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006;48:2015–21.
- 14 Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T ym. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood* 2012;119:488–93.
- 15 Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE ym. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002;346:1786–91.
- 16 Picken MM. Proteomics and mass spectrometry in the diagnosis of renal amyloidosis. *Clin Kidney J* 2015;8:665–72.
- 17 Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD ym. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2001;112:78–84.
- 18 Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul M, Myerson SG, Neubauer S. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2101–10.
- 19 Maceira AM, Joshi J, Prasad SK ym. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;111:186–93.
- 20 Rapezzi C, Guidalotti P, Salvi F, Riva L, Perugini E. Usefulness of 99m Tc-DPD scintigraphy in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1509–10.
- 21 Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA ym. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751–7.

amyloidoosin seulontaan, mutta amyloidoosin tyyppitystä se ei mahdollista eikä negatiivinen kongonpunavärjäystulos sulje amyloidoosia pois. Verrattain vähän kajoava vaihtoehto on peräsuolen tai huulen sylkirauhasten biopsia.

Kongonpunavärjäyksen tulkinta ei aina ole helppoa, ja väärää negatiivisia ja väärää positiivisia värjäystuloksia voi esiintyä. Varsinkin AL-amyloidoosissa värjäytyminen voi olla heikkoa. Muutkin säikeiset proteiinit, kuten kollageeni, voivat sitoa kongonpuna ja siten muistuttaa amyloidia.

Amyloidin tyyppitys

Amyloidisäikeiden tyyppin määrittäminen on olennaista, sillä tulos ohjaa hoitoa. Tyyppitys tehdään immunohistokemiallisella menetelmällä spesifisiä vasta-aineita käyttäen (14). AA-amyloidoosin ja yleensä myös ATTR-amyloidoosin tyyppitys onnistuu hyvin, mutta AL-amyloidoosissa tyyppitystulokset eivät aina ole yksiselitteisiä. Seerumin tai virtsan paraproteiinilöydös ja seerumin kappa- tai lambda-kevytketjujen pitoisuuden suureminen voivat viitata AL-amyloidoosiin, mutta merkitykseltään epäselvää paraproteinemian yleisyyden vuoksi iäkkään henkilön amyloidoosi ja paraproteiinilöydös voivat myös olla toisistaan riippumattomia (15).

Mikäli immunohistokemiallisen tutkimuksen tulos ei ole yksiselitteinen, amyloidin tyyppitykseen voidaan käyttää proteomiikkaa eli spektrometristä analyysiä. Menetelmä on kuitenkin vaativa eikä se ole vielä yleisessä käytössä (16).

Perinnöllistä amyloidoosia epäiltäessä on mahdollista edetä transtyretiini- ja gelsoliinigeenin mutaatioanalyysiin.

Taustalla olevan sairauden määrittäminen

Kun AA- tai AL-amyloidoosi on varmistettu tyyppityksellä, seuraava askel on taustalla olevan sairauden määrittäminen. AA-amyloidoosin syyksi löytyy yleensä krooninen infektio tai pitkäaikainen tulehduksellinen sairaus, mutta 6–7 %:lla potilaista taustasairautta ei voida osoittaa (11). Osalla voi olla perinnöllinen autoinflammatorinen sairaus, ja silloin spesifiset geenianalyysit voivat antaa lisätietoa (3).

AL-amyloidoosilöydös antaa aiheen selvittää klonaalista plasmasolutautia. Seerumin ja virtsan immunofiksaatiolla ja seerumin vapaiden kappa- ja lambda-kevytketjujen pitoisuuden määrittämisellä voidaan osoittaa usein hyvin pienenä määränä

esiintyvä monoklonaalinen proteiini. Nämä menetelmät yhdessä löytävät paraproteiinin noin 98 %:lta potilaista (17). Luuytimen plasmasolujen määrän lisääntyminen on yleensä maltillista, 5–10 % luuytimen soluista. Luuston kuvantaminen myelooman varalta kuuluu olennaisena osana selvittelyyn. Noin 20 %:lla AL-amyloidoosipotilaista myelooman kriteerit täyttyvät.

Amyloidoosin levinneisyyden kartoittaminen

Amyloidoosin levinneisyyden selvittäminen auttaa ennusteen määrittämisessä ja vaikuttaa hoidon valintaan. SAP-skintigrafia (seerumin amyloidi P) on ainoa spesifinen kuvantamismenetelmä, mutta se on saatavissa vain muutamassa amyloidoosikeskuksessa ulkomailla (4).

Sydämen kaikukuvaus on olennainen tutkimus amyloidoosin vaurioittaman sydämen rakenteen ja toiminnan arvioimisessa (10). Amyloidikardiomyopatiassa sydämen vasemman ja oikea kammion seinät ja kammioiden ja eteisten väliseinät ovat tyypillisesti paksuntuneita ja eteiset laajentuneita. Tällainen laaja paksuntuneisuus on muissa infiltratiivisissa kardiomyopatioissa harvinaista. Matala- tai normaali-amplitudisen EKG:n ja paksuseinäisen sydämen yhdistelmän tulisi johtaa amyloidoosiepäilyyn. ATTR-amyloidoosissa matala-amplitudista EKG:ta ei nähdä yhtä usein kuin AL-amyloidoosissa (18).

Sydämen magneettikuvausten lisääntyminen on tehostanut amyloidikardiomyopatian diagnostiikkaa ja lisännyt todettujen amyloidoositapausten määrää (19). Tyypillinen löydös on myöhäinen subendokardiaalinen tai diffuusi tehostuminen varjoaineinjektion jälkeen. Magneettikuva antaa täsmällistä tietoa eteisten ja kammioiden seinien paksuudesta, ja siitä voi tehdä päätelmiä kertyneen amyloidin määrästä.

Ennusteen arvioiminen

Amyloidoosia sairastavien ennuste määräytyy taudin levinneisyyden ja elinvaurioiden laajuuden, AL-amyloidoosissa ennen kaikkea sydämen vioittuman perusteella. AL-amyloidoosipotilaiden tavallisin kuolemansyy on etenevä sydämen vajaatoiminta tai kammiovärinä tai sydämenpysähdyksen aiheuttama äkkikuolema.

Kaikilta amyloidoosipotilailta tulisi arvioida sydämen, munuaisten, maksan sekä ääreis- ja autonomisen hermoston tila. Heikko fyysinen suorituskyky, vaikea ortostaattinen hypotensio, vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA 3–4),

- 22 Hakala M, Immonen K, Korpela M, Vasala M, Kauppi MJ. Good medium-term efficacy of tocilizumab in DMARD and anti-TNF- α therapy resistant reactive amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:464–5.
- 23 Gatt ME, Palladini G. Light chain amyloidosis 2012: a new era. *Br J Haematol* 2013;160:582–98.
- 24 Dispenzieri A, Gertz M A, Buadi F. What do I need to know about immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. *Blood Rev* 2012;26:137–54.
- 25 Kastritis E, Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2016;172:170–86.
- 26 Nuvolone M, Merlini G. Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*, verkossa ensin 18.8.2016. pii: gfw305.
- 27 Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A ym. Tafamidis for transthyretin familial polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2012;79:785–92.
- 28 Berk JL, Suhr OB, Obici L ym, and the Difflunisal Trial Consortium. Repurposing difflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658–67.
- 29 Coelho T, Adams D, Silva A ym. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2013;369:819–29.
- 30 Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP ym. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2349–60.
- 31 Rumjon A, Coats T, Javaid MM. Review of eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2012;5:37–43.
- 32 Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC ym. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature* 2010;468:93–7.
- 33 Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J* 2017;7:e546. doi:10.1038/bcj.2017.26

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia.

matala systolinen verenpaine (< 100 mm Hg), munuaisten vajaatoiminta ja keltaisuus merkitsevät keskimääräistä huonompaa ennustetta (20). Edennyttä sydämen vajaatoimintaa sairastavien AL-amyloidoosipotilaiden eliniän ennuste on hoidosta huolimatta vain 3–6 kuukautta.

Mayon klinikassa AL-amyloidoosin hoitotategian avuksi on kehitetty sydämen merkkiaineisiin perustuva indeksi, jota varten mitataan sydämen natriureettisen peptidin esiaste (proBNP) ja troponiinit (21). Jos sekä proBNP:n että troponiinien T tai I pitoisuudet plasmassa ovat suurentuneet, kahden vuoden eloonjäämistodennäköisyys on noin 40 %. Vain toisen merkkiaineen ollessa lisääntynyt kahden vuoden eloonjäämisen suurennee 75 %:iin ja molempien ollessa viitealueella 95 %:iin. Ennuste on myös keskimääräistä huonompi, mikäli seerumin κ - tai λ -kevytketjun pitoisuus on suuri ja luuytimen plasmajen osuus yli 10 %.

Hoito

Keskeistä systeemisten amyloidoosin hoidossa on prekursoriproteiinin tuotannon esto taustalla olevan tautiprosessin mahdollisimman hyvällä hallinnalla. Jos amyloidin kertyminen pysähtyy, elimistön proteolyttiset järjestelmät voivat vähitellen ruveta pilkkomaan jo muodostunutta amyloidia. Mitä aikaisemmin hoito päästään aloittamaan, sitä paremmat ovat tulokset.

AA-amyloidoosi

Reaktiivisessa AA-amyloidoosissa tavoitteena on seerumin amyloidi A:n (SAA) tuotannon esto. Tehokkain keino on taustalla olevan tulehduksellisen sairauden parantaminen. SAA-määrityksen puuttuessa korvikemarkerina voidaan käyttää C-reaktiivista proteiinia (CRP).

Infektiot, kuten bronkiektasiat, tuberkuloosi ja osteomyeliitti, hoidetaan antibiooteilla. Nivelreumaa, selkärankareumaa, psoriaasiartriittia, Crohnin tautia ja muita kroonisia tulehduksellisia sairauksia voidaan hoitaa menestyksellisesti anti-inflammatorisilla ja immunosuppressiivisilla lääkkeillä, kuten metotreksaatilla, tuumorinekroositekijää tai muita tulehduksen välittäjäaineita tai tulehdussoluja vastaan kohdistetuilla biologisilla lääkkeillä tai lääkeyhdistelmillä (4). Interleukiini 6:n esto on hyvä vaihtoehto, sillä se vähentää suoraan SAA:n (ja CRP:n) tuotantoa maksasta (22). Perinnöllisessä välimerenkuumeessa kolkisiinin käyttö on suuresti vä-

hentänyt AA-amyloidoosin vaaraa. Muissa perinnöllisissä autoinflammatorisissa taudeissa interleukiini 1:n esto on yleensä tehokasta (4).

AL-amyloidoosi

AL-amyloidoosin hoidossa pyritään plasmakloonin pienentämisellä tai hävittämisellä vähentämään vapaiden monoklonaalisten kevytketjujen tuotantoa. Edistykset myelooman lääkähoidossa ovat johtaneet parempiin tuloksiin myös AL-amyloidoosipotilaiden hoidossa. Lähdekohta on AL-amyloidoosissa kuitenkin usein huonompi kuin myeloomassa, sillä amyloidoosin aiheuttamien elinvaurioiden takia lääkkeiden haitallisten vaikutusten vaara suurenee. Hoidon tulosta arvioidaan hematologisen hoitovasteen, kudovasteen ja kliinisen vasteen avulla. Nopeimmin reagoiva muuttuja on seerumin vapaiden kevytketjujen pitoisuus, jonka perusteella lääkkeitä säädellään (22–25).

Taudin vaikeusaste ja vaurioituneiden elinten määrä vaikuttavat suuresti hoidon valintaan. Potilaita voidaan luokitella pienen, keskisuuren tai suuren riskin ryhmään. Pienen riskin potilailla on hyvä suorituskyky ja munuaistoiminta säilynyt, eikä heillä ole merkittävää sydänamyloidoosia, vaikeaa autonomista neuropatiaa tai muuta vaikeata ilmentymää. Heitä on mahdollista hoitaa intensiivihoidolla eli suuriannoksella melfalaanilla tuettuna autologisella kantasolusiirrolla. Intensiivihoidon piirissä on 15–20 % kaikista AL-amyloidoosipotilaista. Jotta vältyttäisiin edeltävän lääkityksen haittavaikutuksilta, on tavoitteena edetä suoraan intensiivihoidon. Tarvittaessa voidaan ennen intensiivihoidon käyttöä proteasominestäjä bortetsomibia, jolla yleensä saadaan nopea hematologinen vaste. Sitä käytetään joko yksinään tai deksametasoniin yhdistettynä. Pienen riskin AL-amyloidoosipotilaiden eloonjäämisajan mediaani on nykyisin yli 10 vuotta (4).

Suurin osa AL-amyloidoosipotilaista kuuluu keskisuuren tai suuren riskin ryhmään. Heille ei voida antaa intensiivihoidon, vaan hoitona on yhdistelmäkemoterapia, josta on olemassa useita vaihtoehtoja (23–26). Vakiintuneita ovat melfalaanin ja deksametasonin yhdistelmä ja syklofosfamidin, talidomidin ja deksametasonin yhdistelmä. Niillä saadaan hematologinen vaste 65–75 %:lle potilaista 3–4 kuukauden kuluessa. Lupaavaksi on näissäkin ryhmässä osoittautunut bortetsomibi, jolla syklofosfamidiin ja deks-

ametasoniin yhdistettynä saavutetaan hematologinen vaste yli 90 %:lle ja hyvä tai täydellinen kliininen vaste noin 60 %:lle potilaista. Tämä yhdistelmä onkin nykyisin useimpien keskisuurisen riskin potilaiden ensilinjan hoito. Bortetomibin, melfalaanin ja deksametasonin yhdistelmä on myös herättänyt mielenkiintoa. Immunomodulaattoria talidomidia tai vähemmän toksisia lenalidomidia ja pomalidomidia on mahdollista käyttää uusiutuvassa tai refraktorisessa taudissa samoin kuin bortetomibia, ellei sitä ole yritetty aikaisemmin.

Myös suuren riskin potilaille käytetään bortetomibipohjaisia hoitoja, mutta niiden hyödyistä ei ole näyttöä. Kemoterapia aloitetaan varovasti ja potilaita seurataan tarkoin sydämen ja muiden elinten toiminnan huonontumisen varalta.

Muut amyloidoosit

Perinnöllisessä ATTR-amyloidoosissa maksansiirto oli pitkään ainoa hoitokeino mutatoituneen transtyretiinivariantin lähteen poistamiseksi (4). Maksansiirto parantaa merkittävästi perinnöllistä ATTR-amyloidoosia sairastavien ennustetta, mutta koska normaalia transtyretiiniä voi kertyä jo olemassa oleviin amyloidikertymiin, tauti saattaa kuitenkin edetä. Maksansiirtoja tehdään erityisesti nuorille potilaille, ja siihen pyritään varhaisessa vaiheessa.

Hankinnaisen ATTR-amyloidoosin hoito on oireenmukainen. Myös AGel-amyloidoosissa turvaudutaan oireenmukaiseen hoitoon ja tarvittaessa plastiikkakirurgisiin toimenpiteisiin.

Tukihoito

Hyvä tukihoito on amyloidoosipotilaalle ensiarvoisen tärkeää. Tukihoidolla hallitaan oireita, huolehditaan elinten toiminnasta ja elämän laadusta, kunnes prekursoriproteiinin tuotantoon suuntautuva hoito on ehtinyt tehotta. Amyloidoosipotilaalla monen elimen vioittuminen johtaa usein vaikeaan kliiniseen kokonaistilanteeseen, kuten turvotuksien, ortostaattisen hypotension, hengenahdistuksen, sydämen vajaatoiminnan ja munuaisten vajaatoiminnan yhdistelmään, jolloin hyvä verenpaineen ja nestetasapainon hallinta on haasteellista. Hypokortisolismiin ajautumisen vaara on pidettävä mielessä erityisesti vaikeiden infektioiden ja suurten leikkausten yhteydessä. Ravitsemuksesta huolehtiminen on myös tärkeää.

Uudet hoidot

Amyloidoosin uusia hoitostrategioita ovat prekursoriproteiinin taantumisen tai poikkeavan pilkkoutumisen esto, prekursoriproteiinin ja eisaakeisten osatekijöiden interaktion esto ja amyloidikertymien suora liuottaminen (4).

Perinnöllisessä ATTR-amyloidoosissa transtyretiinivariantin amyloidogeenisyys liittyy sen epästabiliiliin rakenteeseen. Diflunisaali ja tafamidis ovat lääkkeitä, jotka stabiloivat transtyretiiniä ja vähentävät sen hajoamista amyloidogeenisiin di- ja monomeereihin ja joiden on osoitettu vähentävän polyneuropatian progressiota (27,28). Lupaava lähestymistapa on RNA-interferenssi, jolla voidaan vähentää transtyretiinin tuotantoa keskeyttämällä sen geenin ilmeneminen (29).

Eprodisaatti estää amyloidisaakeiden muodostumista vaikuttamalla niiden interaktioon glukosaminoglykaanien kanssa. Satunnaisessa tutkimuksessa se hidasti munuaistoiminnan huononemista AA-amyloidoosissa, mutta tulosta vahvistavia tutkimuksia kaivataan, ennen kuin lääke pääsee markkinoille (30,31).

Kaikki amyloidikertymät sisältävät ns. P-komponenttia, joka todennäköisesti suojaa amyloidikertymiä hajoamista vastaan. Pienimolekyylinen yhdiste CPHPC sitoutuu veressä kiertävään P-komponenttiin ja saa vähitellen aikaan sen poistumisen kudoksista. Hoitamalla amyloidoosipotilaita CPHPC:lla ja sen jälkeen monoklonalisella P-komponenttivastaineella amyloidin määrän on havaittu vähentyneen (32).

Äskettäin on retrospektiivisen havainnon perusteella raportoitu, että doksisykliinin lisääminen perinteiseen standardikemoterapiaan näyttää vähentävän sydämen AL-amyloidoosia sairastavien kuolleisuutta (33).

Lopuksi

Sydämen kaikukuvauksen kehittyminen ja sydämen magneettikuvauksen lisääntyneen käyttö ovat parantaneet AL- ja ATTR-amyloidoosin diagnosoimismahdollisuuksia. Mikään ei kuitenkaan korvaa lääkärin kliinistä valpautta, sillä ilman sitä amyloidoosidiagnoosi viivästyy väistämättä. Varhainen diagnoosi yhdessä amyloidoosin tyyppityksen kanssa mahdollistaa aikaisemmin toivottomana pidetyn taudin hoidon ja joissakin tapauksissa jopa parantamisen. ●

English summary

www.laakarilehti.fi

› in english

Progress in the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis

TOM PETTERSSON
Professor h.c., Clinical Lecturer,
Specialist in Internal Medicine
and Rehabilitation
Helsinki University Central
Hospital

Progress in the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis

The systemic amyloidoses are a group of rare diseases where normally soluble proteins acquire a misfolded, beta-sheet state and deposit extracellularly in various tissues as amyloid fibrils. The most frequently diagnosed systemic amyloidosis in Finland is immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. Over the last decades the proportion of reactive systemic (AA) amyloidosis has decreased, mainly owing to improvement in the treatment of inflammatory rheumatic diseases. Advances in echocardiography and more frequent use of cardiac magnetic resonance imaging have improved the likelihood of diagnosing cardiac AL and transthyretin (ATTR) amyloidosis early in the disease course. Hereditary gelsolin (AGel) amyloidosis has its highest frequency in Finland, where the number of disease carriers has been estimated at almost 1000.

Demonstration of the characteristic green birefringence after Congo red staining of biopsied tissue remains the gold standard for diagnosing amyloidosis. After establishing the diagnosis, typing of the amyloid fibril is crucial, since it will determine therapy. The next steps are assessment of the underlying disorder in patients with AL or AA amyloidosis, determination of the extent of amyloidosis, and risk stratification and staging. In patients with AL amyloidosis, increased serum concentrations of pro-BNP and cardiac troponin T or I predict a short median survival.

The cornerstone in the treatment of systemic amyloidosis is a reduction in the circulating precursor proteins for amyloid fibrils. In AA amyloidosis the aim is to inhibit the acute phase reaction, with normalisation of the concentration of circulating serum amyloid A. For patients with chronic inflammatory diseases this is accomplished by anti-inflammatory and immunosuppressive drugs, including biological therapies. In AL amyloidosis, the treatment of choice for low risk patients is high-dose melphalan followed by autologous stem cell transplantation. Patients at intermediate and high risk are treated with various regimens of combination chemotherapy. Patients with AL amyloidosis who achieve complete or very good partial response defined by a reduction in serum and urine monoclonal protein concentrations have the best outcome. In younger patients with hereditary ATTR amyloidosis liver transplantation is the treatment of choice and ought to be performed early in the disease course. Novel therapies for hereditary ATTR amyloidosis include stabilisation of the tetrameric structure of transthyretin by diflunisal or tafamidis. Novel RNA-inhibiting therapies have also proved effective in ATTR amyloidosis. Other new therapeutic approaches in systemic amyloidosis include interference with the binding of glycosaminoglycans with amyloid fibrils by eprodisate and depletion of amyloid P component by small molecular drugs and antibodies.