

Jussi Jaakkola, Joni Järvenpää, Markku Aaltonen ja Hannu Järveläinen

Systeminen kevytketjuamyloidoosi – diagnostinen haaste

Kevytketju- eli AL-amyloidoosi on harvinainen sairaus, jossa elimistöön kertyy monoklonaalisten plasmakompleksien tai B-lymfosyyttien tuottamien immunoglobuliinien kevytketjujen fragmenteista muodostuneita amyloidisäikeitä. Seurauksena on kohde-elinten vaurioituminen ja normaalin toiminnan häiriintyminen. AL-amyloidoosi voi ilmetä yhdessä tai useassa elimessä, joten taudinkuva on monimuotoinen. Diagnostiikka on sairauden harvinaisuuden ja vaihtelevan taudinkuvan vuoksi vaativaa ja perustuu amyloidisäikeiden osoittamiseen sekä esiasteproteiinin tyypittämiseen kudospäätteestä. Olennaista on muistaa amyloidoosin mahdollisuus, jos potilaalla esiintyy oireita ilman ilmeistä selitystä. Kuvaamme potilaan, jonka monimuotoisen oirekuvan aiheuttajaksi paljastui systeminen kevytketjuamyloidoosi.

Systeminen amyloidoosi käsittää ryhmän harvinaisia sairauksia, joissa elimistöön kertyy elimiä vaurioittavia ja niiden toimintaa häiritseviä amyloidisäikeitä (1–3). Amyloidisäikeet muodostuvat elimistössä luonnollisesti esiintyvien proteiinimolekyylien laskostuessa virheellisesti pitkiksi polymeereiksi ja säikeiksi, jotka kasaantuvat yhteen ja saostuvat kudoksiin (2).

Systemisen amyloidoosin kliiniset ilmenymät eroavat toisistaan esiasteproteiinin, kohde-elimen ja kliinisen kuvan osalta (1). Systemisen amyloidoosin ilmaantuvuudeksi on arvioitu Isossa-Britanniassa kahdeksan tapaus- ta 1 000 000 henkilövuotta kohti, ja niistä noin viisi on kevytketju- eli AL-amyloidoosia, mikä tekee siitä yleisimmän systemisen amyloidootaudin (4). Yhdysvalloissa AL-amyloidoosin ilmaantuvuudeksi on arvioitu 6–11 tapaus- ta 1 000 000 henkilövuotta kohti (5).

Ilmaantuvuus lisääntyy iän myötä, eikä tautia yleisesti ottaen esiinny alle 40-vuotiailla (5). AL-amyloidoosissa amyloidi muodostuu monoklonaalisten plasmakompleksien tai B-lymfosyyttien tuottamien immunoglobuliinien kevytketjujen fragmenteista. AL-amyloidoosi voi esiintyä yksinään tai multippelin myelooman, Waldenströmin makroglobulinemian, lym-

fooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian yhteydessä.

Aiemmin yleisin systemisen amyloidoosin muoto oli kroonista tulehdusta aiheuttavien sairauksien komplikaationa esiintyvä reaktiivinen eli AA-amyloidoosi, jossa amyloidi muodostuu akuutin vaiheen proteiinista, amyloidi A:sta. AA-amyloidoosin ilmaantuvuus on vuosien kuluessa vähentynyt muun muassa reumasairauksien ja kroonisten infektioiden tehokkuuden hoidon myötä. Sen ilmaantuvuus on nykyään 1–2 tapaus- ta 1 000 000 henkilövuotta kohti (4,6,7). Lisäksi tunnetaan perinnöllinen tai hankinnainen transtyretiinivälitteinen ATTR-amyloidoosi, jossa amyloidi muodostuu transtyretiinistä (TAULUKKO 1). Myös lukuisia geenimutaatioihin liittyviä perinnöllisiä systemisen amyloidoosin muotoja tunnetaan, esimerkiksi suomalaisen tautiperintöön kuuluva Meretojan tauti.

AL-amyloidoosi voi ilmetä yhdessä tai useassa elimessä, joten sen aiheuttamat oireet vaihtelevat (TAULUKKO 2). Diagnostiikka perustuu amyloidisäikeiden todentamiseen ja tyypittämiseen kudospäätteestä. Lisäksi tulee kartoittaa taudin levinneisyys ja määrittää etiologia (3). Proteiinurian mittaaminen, maksatutkimukset, EKG ja sydänmerkkiaineiden (troponiinit ja BNP tai

TAULUKKO 1. Yleisimmät amyloidoosit ja niiden tunnusmerkit (1).

	Osuus ¹	Etiologia	Prekursoriproteiini	Kohde-elin				Hoito
				Sydän	Munuaiset	Maksa	Hermot (neuropatia)	
AL	68 %	Plasmasoludyskrasia (monoklonaalinen gammapatia)	Monoklonaalinen Ig-kevytketju	+++	+++	++	+	Kemoterapia, autologinen kantasolusiirto
AA	12 %	Krooniset tulehdussairaudet	Amyloidi A	-/+	+++	+	-	Perussairauden hoito
ATTR	3,2 %	Hankinnainen muoto	Normaali valtamuodon transtyretiini	+++	-	-	-	Sydämen vajaatoiminnan hoito
	6,6 %	Perinnöllinen muoto	Mutatoitunut transtyretiini	++	-	-	+++	Lääkehoito (mm. diflunisaali), harvoin maksansiirto
AFib	1,7 %	Perinnöllinen	Mutatoitunut fibrinogeeni	-	+++	-/+	-	Munuaisten vajaatoiminnan hoito, munuaisensiirto
ALect2	0,3 %	Tuntematon	Leukosyyttien kemoaktiivinen tekijä 2	-	+++	++	-	Munuaisten vajaatoiminnan hoito
AApoA1	0,8 %	Perinnöllinen	Mutatoitunut apolipoproteiini A1	+	++	++	+	Munuaisten vajaatoiminnan hoito, elinsiirto
ALys	0,3 %	Perinnöllinen	Mutatoitunut lysozymi	-	+	++	-	Oireenmukainen
AGel	0,1 %	Perinnöllinen	Mutatoitunut gelsoliini	-	-/+	-	++	Oireenmukainen
Aβ2M	1,8 %	Pitkäkestoinen dialyysihoito	Beeta ₂ -mikroglobuliini	-	-	-	-	Oireenmukainen, munuaisensiirto

¹Osuus Ison-Britannian National Amyloidosis Centerin (UK-NAC) potilaista (n = 5 100)

TAULUKKO 2. Kevytketjuamyloidoosiin viittaavia oireita ja löydöksiä (8).

Sydämen vajaatoiminta (aluksi normaali ejektiofraktio, seinämähypertrofia ja matalavoltainen EKG)
Nefroottinen oireyhtymä ja etenevä munuaisten vajaatoiminta
Hepatomegalia, kolestaasi
Verenpainetaudin "paraneminen"
(Ortostaattinen) hypotensio ja pyörtyily
Erektiohäiriö
Perifeerinen neuropatia (nouseva, symmetrinen, ohuiden säikeiden tai aksonaalinen tauti)
Ruoansulatuskanavan liikehäiriö
Väsymys
Painon väheneminen
Periorbitaalipurppura
Makroglossia (kielen suureneminen)
Suurentuneet sylkirauhaset

proBNP) määritykset ovat perustutkimuksia.

Sydäntä voidaan tutkia kaiku- ja magneettikuvauksella (8). Magneettikuvaus on näistä spesifisempi ja myös näyttää amyloidoosin var-

hemmin (9,10). Mikäli potilaalla ei ole tiedossa olevaa M-komponenttia (paraproteiini) ja sen syytä, tulee tutkia seerumin ja virtsan proteiinifraktiot ja seerumin immunoglobuliinien vapaat kevytketjut, ottaa luuydinnäyte sekä tehdä luustokuvaukset (8).

Amyloidi voidaan aluksi yrittää osoittaa vatsarasvasta joko aspiroimalla ohutneulanäyte tai mieluummin ottamalla veitsellä biopsia, josta voidaan tehdä myös tyyppitys. Kiinteän vatsarasvabiopsian herkkyys AL-amyloidoosin yhteydessä on jopa 79 % (11). Amyloidia voidaan etsiä myös esimerkiksi luuytimen trepanaationäytteestä tai sylkirauhasesta, jolloin herkkyys on 70–80 % (8). Mikäli nämä näytteet jäävät negatiivisiksi, edetään oireilevan kohde-elimien biopsiaan.

Amyloidisäikeet näkyvät kahtaistaittuvuutensa vuoksi polaroidussa valossa vihreinä kongonpunavärjäyksen jälkeen (1–3). Kun amyloidi on osoitettu, täsmälliseen diagnoosiin pääsemiseksi tarvitaan amyloidin esiasteproteiinin tyyppitys, joka tehdään yleensä immu-

nohistokemiallisesti spesifisten vasta-aineiden avulla (1,3). Kuvaamme potilaan, jonka monimuotoisen oirekuvan aiheuttajaksi paljastui kevytketjuamyloidoosi.

Oma potilas

Potilaamme on 68-vuotias mies, jolle oli kahdesti aiemmin tehty kohtauksittaisen eteisvärinän vuoksi ablaatio-toimenpide. Häntä oli hoidettu virtsarakkokarsinooman ja spinaalisten osin vuoksi, ja hänelle oli tehty lanne- ja rangan leikkaustoimenpide.

Ruokahaluttomuuden, pahoinvoinnin ja laihtumisen vuoksi hänelle oli tehty gastroskopia ja kolonoskopia, joissa ei ilmennyt makroskooppisesti poikkeavaa. Jatkokäytöksinä tehdyssä vartalon tietokonetomografiassa (TT) ei todettu pahanlaatuisen eikä tulehdussellisen sairautteen viittaavia löydöksiä. Vartalon positroniemissiotomografia-TT:ssä (PET-TT) nähtiin ainoastaan epäspesifistä, läiskittäistä kertymää paksusuolen alueella.

Tutkimusten ollessa kesken potilas joutui teho-osastolle keuhkokuumeen vuoksi. Tuolloin ongelmina olivat hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta. Tehohoitojakson jälkeen potilaan verenpaine pysyi alhaisena ja hänellä ilmeni lihasvoimien ehtymistä sekä kaatuilua, joiden vuoksi hän tarvitsi liikkumisensa tueksi keppiä ja rollaattoria.

Kolme kuukautta keuhkokuumeen jälkeen potilas joutui sairaalahoitoon ruusuinfektion vuoksi. Toipumista rajoitti vaikea ortostaattinen hypotensio. Hypokortisolismi suljettiin pois kortisoli- ja kortikotropiini (ACTH)-määrityksin. Selkäläikkauksen jälkeen ilmaantuneiden ala- ja yläraajojen puutumisen ja voimattomuuden vuoksi potilaalle tehtiin raajojen ENMG-tutkimus, jossa havaittiin käsin ja jalkojen voimakas distaalinen sensorinen polyneuropatia.

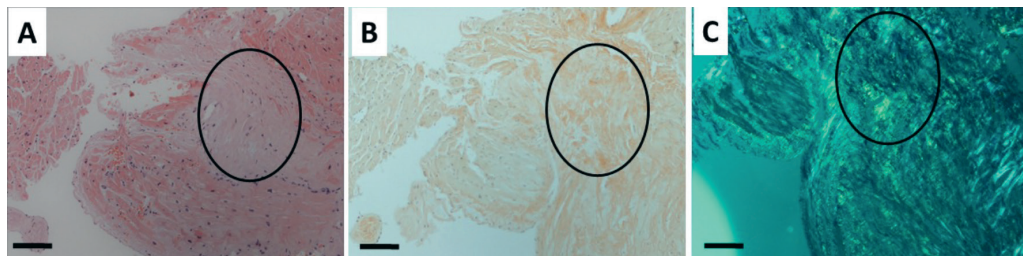
Virtsankarkailun ja kävelyvaikeuksien vuoksi tehdyssä pään magneettikuvauksessa ei todettu poikkeavaa.

Voimakkaan perifeerisen turvotuksen vuoksi tehdyssä sydämen kaikukuvauksessa havaittiin selvä vasemman kammion hypertrofia sekä diastolinen ja systolinen sydämen vajaatoiminta. EKG:ssa huomio kiinnittyi hypertrofialöydökseen nähden mataliin QRS-komplekseihin. Plasman troponiini I:n ja B-tyyppin natriureettisen peptidin pitoisuudet olivat lievästi suurentuneita. Laboratoriotutkimuksissa potilaalla todettiin myös normosyyttinen anemia ja munuaisten vajaatoiminta.

Monimuotoinen oireisto herätti epäilyn systeemisestä amyloidoosista, jonka selvittämiseksi ihonalaisesta rasvasta otettiin aspiraationäyte. Se jäi kuitenkin epäedustavaksi. Seerumin proteiinelektroforeesissa ei todettu M-komponenttia, mutta vuorokausivirtsan proteiinelektroforeesissa ja immunofiksaatioissa paljastui hento löydös tyyppiä vapaa lambda. Seerumin kappa- ja lambda-ketjujen suhde oli poikkeava, 0,27 (viiteväli 0,52–1,40), ja lambda-ketjujen pitoisuus oli suurentunut, 122 mg/l (viiteväli 8,6–26,5 mg/l).

Luuydinbiopsiassa ei todettu amyloidia eikä immunofenotyyppityksessä plasmasolulyimää, mutta plasmasoluista 75 % oli immunotyypiltään poikkeavia, ja CD45/CD19-plasmasoluista 85 % ilmensi lambda-ketjuja. Lopulta potilaasta otettiin sydänlihaskudosbiopsia, jonka amyloidivärijäys osoittautui positiiviseksi (KUVA). Immunohistokemiallisessa tutkimuksessa immuunikultavärijäyksen avulla amyloidin todettiin koostuvan lambda-ketjuista, mikä varmensi AL-amyloidoosin diagnoosin.

Myeloomaa potilaalla ei todettu, sillä luytimen plasmasolujen määrä oli pieni. Suuren tautitaakan ja potilaan iän vuoksi autogeeninen kantasolusiirto ei tullut kyseeseen. Täten potilaalle aloitettiin melfalaanideksametasoniyhdistelmähoito. Lambda-ketjujen pitoisuus seerumissa oli hoidon alkaessa 184 mg/l ja hoidon aikana pienimmillään 110 mg/l. Potilaan oireet eivät kuitenkaan helpottaneet. Puolen vuoden kuluttua diagnoosista hän menehtyi ollessaan sairaalahoitossa eteisvärinän sekä sydämen ja munuaisten vajaatoiminnan vuoksi.



KUVA. Amyloidin todentaminen sydänlihaksesta otetussa biopsianäytteessä. **A.** Ympyröidyn alueen sisällä oleva homogeeninen alue on amyloidin osalta epäilyttävä hematoksyliini-eosiinivärijäyksessä. **B.** Ympyröity alue vastaa kuvan A ympyröityä aluetta, joka kongonpunavärijäyksessä värjäytyy amyloidille tyypillisellä tavalla. **C.** Kongonpunavärijäyksessä biopsianäytteessä ympäröidyllä alueella tulee esille kahtaistaittavassa valossa amyloidin sopiva vihertävä väri. Amyloidikertymää on laajasti myös ympyröidyn alueen ulkopuolella. Vaakaviiva paneeleissa A–C vastaa 0,1 millimetriä.

Pohdinta

Potilaallamme oli monia AL-amyloidoosille tyypillisiä oireita ja löydöksiä. Perifeerisen polyneuropatian lisäksi hänellä todettiin autonomiseen neuropatiaan sopivaa ortostatistia ja virtsankarkailua. Sydämen kaikukuvauksessa havaittiin sydänlihaksen hypertrofia. Löydöksestä huolimatta EKG:ssä QRS-kompleksien voltit olivat matalat, mikä on sydänamyloidoosille tyypillinen löydös (1). Potilaalla esiintyi myös lukuisia muita poikkeavuuksia, kuten munuaisten vajaatoimintaa, anemiaa, ripulia ja laihtumista.

Amyloidoosin diagnosoinnissa haasteena ovat taudinkuvan moninaisuus ja erityisesti se, että monet huomattavasti yleisemmät sairaudet aiheuttavat yksittäisissä elinjärjestelmissä samoja oireita. Keskeistä on muistaa amyloidoosin mahdollisuus yhtenä vaihtoehtona, jos potilaan oireille ei löydy selitystä. Vatsarasvan biopsianäyte on amyloidoosin diagnosoinnissa ensisijainen tutkimus. Se on helppo toteuttaa, joten kynnyksen sen ottamiseen tulisi olla matala.

Vaativan diagnoosin vuoksi AL-amyloidoosi todetaan usein myöhään, ja pitkälle edenneen taudin ennuste on huono (8). Etenkin sydämen tautitaakka huonontaa ennustetta, ja vaikeaa sydänamyloidoosia sairastavien elinajan odote on vain kuukausia (12). Amyloidoosi saattaa olla todettavissa varhainkin, mikäli potilaalla on ennestään tiedossa oleva M-komponentti. Hoidon ensitavoitteena on monoklonaalisen

kevytketjuerityksen nopea vähentäminen, elin-
oireet saattavat lievitä vasta viiveellä (8).

AL-amyloidoosin hoitoon käytetään myeloomaan kehitettyjä lääkehoitoja. Potilaat jae-
taan ennakoitujen hoitotoksisuuden perusteella
riskiryhmiin. Hoito aloitetaan usein bortetso-
mibilla, johon tyypillisesti yhdistetään deksa-
metasoni ja syklofosfamidi (1,8). Tämän lääke-
yhdistelmän tehoa voidaan lisätä plasmasolujen
CD38-pintaproteiiniin kohdistuvalla monoklo-
naalisella vasta-aineella, daratumumabilla (13).

Kun potilaan riski on pieni, voidaan edetä
intensiiviseen melfalaanihoitoon, joka yhdis-
tetään autologiseen kantasolusiirtoon. Tällöin
potilaiden elinajan odotteen mediaani on yli
kymmenen vuotta. Vain 20 % potilaista so-
veltuu diagnoosivaiheessa kantasolusiirtoon
(1,8). Yhdistelmähoitoja tulee keventää, jos
potilaan riski on suuri (8). Vaikeaa neuropat-
tiaa sairastaville suun kautta otettava melfalaa-
ni tai lenalidomidi ovat vaihtoehtoisia hoitoja
(1,8).

Lopuksi

Systeeminen amyloidoosi käsittää joukon
harvinaisia sairauksia, joissa amyloidisäikei-
tä kertyy elimistöön. Amyloidoosi voi ilmetä
yhdessä tai useassa elimessä, joten sen aiheut-
tamat oireet ovat hyvin moninaisia ja eroavat
merkittävästi potilaasta toiseen. Amyloidoosin
diagnostiikassa tärkeintä on osata epäillä sen
mahdollisuutta, kun potilaan oireiden syyksi ei
löydy ilmeistä selitystä. ■

JUSSI JAAKKOLA, kardiologiaan erikoistuva lääkäri
Satasairaala, Pori

JONI JÄRVENPÄÄ, sisätauteihin erikoistuva lääkäri
Satasairaala, Pori

MARKKU AALTONEN, patologian erikoislääkäri
Satasairaala, Pori

HANNU JÄRVELÄINEN, sisätautiopin professori
Turun yliopisto, Turku ja Satasairaala, Pori

VASTUUTOIMITTAJA
Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Jussi Jaakkola: Ei sidonnaisuuksia

Joni Järvenpää: Ei sidonnaisuuksia

Markku Aaltonen: Ei sidonnaisuuksia

Hannu Järveläinen: Luentopalkkiot (AstraZeneca, Boehringer
Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Mehiläinen), korvaukset kong-
ressimatkojen kuluista (AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo
Nordisk, Sanofi)

KIRJALLISUUTTA

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387:2641–54.
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583–96.
3. Pettersson T. Edistystä systeemisen amyloidoosin diagnostiikassa ja hoidossa. *Suom Lääkäril* 2017;72:1353–8.
4. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, ym. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013;161:525–32.
5. 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.
6. Lane T, Pinney JH, Gilbertson JA, ym. Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid* 2017;24:162–6.
7. Hemminki K, Li X, Försti A, ym. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health* 2012;12:974. doi:10.1186/1471-2458-12-974
8. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood* 2020;136:2620–7.
9. Holkeri A, Pettersson T, Mustonen T, ym. Sydänamyloidoosi. *Duodecim* 2019;135:2291–9.
10. Sharpley FA, Fontana M, Martinez-Naharro A ym. Cardiac biomarkers are prognostic in systemic light chain amyloidosis with no cardiac involvement by standard criteria. *Haematologica* 2020;105:1405–13.
11. Garcia Y, Collins AB, Stone JR. Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Hum Pathol* 2018;72:71–9.
12. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, ym. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013;121:3420–7.
13. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, ym. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:46–58.