

**NIVELREUMAAN LIITTYVÄN AMYLOIDOOSIN ILMAANTU-
VUUS JA ENNUSTE PÄIJÄT-HÄMEEN ALUEELLA**

Anu Vormisto
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Elokuu 2012

TIIVISTELMÄ

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

ANU VORMISTO: NIVELREUMAAN LIITTYVÄN AMYLOIDOOSIN ILMAANTUVUUS JA ENNUSTE PÄIJÄT-HÄMEEN ALUEELLA

Kirjallinen työ, 15 s.

Ohjaaja: professori Markku Hakala, TaY, ja LT Kai Immonen, Pohjois-Karjalan keskussairaala

Elokuu 2012

Avainsanat: nivelreuma, amyloidoosi, ilmaantuvuus

Amyloidoosi liittyy kroonisiin tulehdussairauksiin, joissa tulehdusaktiiviteetti nostaa seerumin akuutin vaiheen proteiinin, amyloidin, pitoisuutta. Nivelreumapotilailla amyloidi kertyy useimmiten munuaisiin, mistä seuraa proteiurinen munuaisten vajaatoiminta. Nivelreumapotilaista jopa joka viidennen on todettu sairastavan amyloidoosia. Ennuste on huono, elinikää on arvioitu olevan 3-5 vuotta amyloidoosidiagnoosista. Nivelreuman lääkitys tehostui 1980-luvulla, mikä on näkynyt myös amyloidoosin ilmaantuvuuden laskuna.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää nivelreumaan liittyvän amyloidoosin ilmaantuvuutta ja ennustetta Päijät-Hämeen alueella. Aineisto (N = 75) kerättiin TAYS:n patologian osaston amyloidibiopsia-aineistosta vuosilta 1987 - 2002 sekä Reumasäätiön sairaalan poistoilmoitusrekisteristä vuosilta 1983 - 2002. Potilaista kerättiin tiedot potilasasiakirjoista Microsoft excell- taulukkoon ja tiedot analysoitiin STATA®- ohjelmalla.

Tutkimuksemme keskimääräinen vuosittainen ilmaantuvuus oli 2.5 (95 % CI: 2.0. - 3.2) /100 000 asukasta. Tässä tutkimuksessa todettiin amyloidoosin ilmaantuvuuden väheneminen. Vuosina 1987 - 1989 diagnosoitiin 23 uutta amyloidoositapausta, kun taas vastaava luku vuosina 2002 - 2004 oli vain 2. Viiden vuoden elossaolo-osuus oli 63 %. Tutkimuksen lopussa 77 % potilaista oli kuollut. Tässä tutkimuksessa dialyysihoitoon joutui kahdeksan, 11 %, potilasta ja kaksi, 3 %, sai munuais-siirte

SISÄLLYS

1 Johdanto	1
1.2 Nivelreuma.....	1
1.2 Amyloidoosi	2
2 Aineisto ja menetelmät	3
3 Tulokset	5
4 Pohdinta	10
Lähteet	13

JOHDANTO

1.1 Nivelreuma

Nivelreuma on systeeminen autoimmuunitauti, jonka laukaisee tuntematon aiheuttaja (1,2). Aiheuttajaksi on epäilty bakteeri- ja virusinfektiota, mutta niiden osuus nivelreuman aiheuttajana on yhä epäselvä (3). Niveltä ympäröi nivelpussi, joka koostuu nivelnestettä tuottavasta nivelkalvosta, membrana synovialiksesta, sekä kollageenipitoisesta syykalvosta, membrana fibrosasta (4,5,6). Luupintoja verhoaa huonosti uusiutuva nivelrusto, cartilago articularis, joka useimmiten on hyaliinirustoa (4,3,5,6,7). Luiden väliin jäävää nivelnesteen täyttämää tilaa kutsutaan nivelonteloksi, cavitas articularis (5,6). Autoimmuunivasteen aktivoituminen aiheuttaa niveliin kroonisen tulehduksen, synoviitin, jolloin nivelkalvo paksunee tulehdussolujen (T- ja B-solujen) infiltraation seurauksen, nivelnesteen määrä lisääntyy, nivelrusto vaurioituu sekä lopulta luuhun muodostuu eroosioita (1,3,8). Nivelen tulehdus ilmenee nivelen turpoamisena, kipeytymisenä sekä jäykistymisenä (3,9).

Vaikka nivelreuman aiheuttajaa ei tiedetä, niin taudin patogeneettiset mekanismit tunnetaan varsin yksityiskohtaisesti. Vieras antigeeni esitellään CD4⁺-T-soluille, mistä seuraa sytokiinien erityis makrofagien välityksellä, mikä aktivoi nivelkalvon fibroblastien jakautumista (8,10,3). Sytokiineistä, erityisesti tuumorinekroositekijä alfa (TNF-alfa) ja interleukiini-1 (IL-1), aiheuttavat fibroblastien, kondrosyyttien sekä synoviaalisolujen proliferaation, B-solujen ja makrofagien, ruston metalloproteinaasien (8,11) sekä osteoklastien aktivoitumisen (3). Aktivoituneet metalloproteinaasit tuhoavat nivelen rustoa (11). Luun vaurioitumisesta vastaavat osteoklastit, jotka aiheuttavat luuainekseen eroosioita (11,3).

Tulehtuneen nivelkalvon hyperplastiset fibroblastit tunkeutuvat nivelruston puolelle ja muodostavat pannuksen (12,8). Muodostunut pannuskudos vapauttaa proteinaaseja, jotka tuhoavat rustoa sekä ekstrasellulaarista matriksia edistäen pannuksen invaasiota (5). Pannuksen leviäminen, ruston ja luun tuhoutuminen aiheuttavat lopulta nivelen jäykistymisen ja virheasentojen kehittymisen (3,8).

Suurin osa nivelreumapotilaista, 70 %, kärsii jatkuvasta tulehduksesta. Tulehtunut nivel on tyypillisesti turvonnut ja liikuteltaessa arka. (3) Ominaista nivelreumalle on vähitellen alkavat oireet. Nivel tulehdukset alkavat useimmiten ensimmäiseksi käsien MCP-nivelistä, PIP-nivelistä, ranteista tai MTP-nivelistä. Tyypillistä on saman nivelen tulehtuminen molemmin puolin kehoa ja kolmen tai useamman nivelen samanaikainen tulehdus. (3,13)

1.2 Amyloidoosi

Tulehdukselliset nivelsairaudet ovat yleisimpiä sekundaarisen AA amyloidoosin aiheuttajia (14,15). Suomessa nivelreumaa sairastaa noin 32 000 potilasta (1,3) ja amyloidoosia esiintyy 5-20 %:lla nivelreumapotilaista (14,16,17,18). Amyloidoositapausten todettiin vähentyneen 1987–1997 välisenä aikana 10,2 %:sta 5,1 %:tiin tulehduksellista nivelsairautta sairastavien potilaiden keskuudessa (19). Vähentyneen ilmaantuvuuden ajatellaan johtuvan tehostuneesta hoidosta, erityisesti metotrekstaatista tai sen ja muiden yhdistelmä lääkitysten käytöstä (1,19,20,21).

Kroonisissa tulehdustiloissa, kuten nivelreumassa, IL-1, IL-6 ja TNF-alfa indusoivat seerumin akuutin vaiheen proteiinin amyloidi A:n (SAA) tuotantoa maksasta (1,22,23). Eräillä yksilöillä SAA:n pilkkominen on monosyyteissä virheellistä ja ylituotettu SAA muuttuu kudoksissa liukene mattomiksi amyloidisäikeiksi, jotka kertyvät munuaisiin, maksaan, pernaan ja lisämunuaisiin (1,8,24). Amyloidikertymät saostuvat erityisesti munuaisiin, mikä ilmenee proteinurisena munuaisten vajaatoimintana (24,25,26).

Pitkään koholla ollut SAA-konsentraatio on merkittävin amyloidoosin riskitekijä (1,23,24). SAA on akuutin faasin proteiini ja sen taso korreloi C-reaktiivisen proteiinin (CRP) tason kanssa. Korkean tulehdusaktiiviteetin omaavilta pitkäaikaisnivelreumapotilailta tulisi aktiivisesti etsiä amyloidoosia (20). Koivuniemi ym. (2008) totesivat, että vain puolet munuaisamyloidoosia sairastavista nivelreumapotilaista oireilivat (20). Reumapotilailta proteinurian säännöllinen arvioiminen 4-6 kuukauden välein auttaa amyloidoosin aikaiseen diagnoosiin (24,21,27). Sekundaarista amyloidoosia sairastavien nivelreumapotilaiden ennustetta huonontavat korkea ikä, loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta sekä korkea SAA-konsentraatio (24) ja vastaavasti ennustetta parantavat

matala tulehdusaktiiviteetti ja matala SAA-konsentraatio (24,21,27). Huonoin ennuste on amyloidoosia sairastavilla seropositiivisilla nivelreumapotilailla (1).

Amyloidoosin on arvioitu aiheuttavan jopa 5 - 17 % nivelreumapotilaiden kuolemista (28,29,30,31,32) ja munuaisten vajaatoiminnasta johtuvista kuolemista jopa 43 % liitettiin amyloidoosiin (33). Nivelreumapotilaiden elinaika amyloidoosidiagnoosin jälkeen on ollut vain 3 - 5 vuotta (25,30). Myös dialyysihoidoissa käyvien amyloidoosia sairastavien nivelreumapotilaiden ennuste on todettu huonoksi useissa tutkimuksissa (1,34,35,36). Vuodesta 2000 lähtien dialyysihoidoihin tulevien amyloidoosipotilaiden määrä on vähentynyt huomattavasti, minkä ajatellaan johtuvan nivelreuman tehostuneesta hoidosta (34,35,37).

Nivelreuman tehostunut hoito on laskenut amyloidoosin ilmaantuvuutta (1,19,20,21). Huolimatta tehostuneesta lääkehoidosta potilailla, joiden tulehdusaktiiviteettia ei saada sammutettua nykyisillä lääkehoidoilla, on riski saada amyloidoosi (38). Diagnosoitujen munuaisamyloidoosien ennuste on edelleen erittäin huono (36), vaikka ilmaantuvuus onkin ollut laskussa (38). Tämän tutkimuksen tarkoitus oli selvittää nivelreumaan liittyvän amyloidoosin ilmaantuvuutta ja ennustetta Päijät-Hämeen alueella.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tämä tutkimus toteutettiin retrospektiivisesti. Aineisto perustui TAYS:n patologian osaston amyloidibiopsia-aineistoon, mikä käsitti kaikki Reumasäätien sairaalan 1987 - 2002 suoritettut biopsiat. Aineisto rajattiin Päijät-Hämeen alueelle, mikä edustaa 164.000 asukkaan väestöä. Tämän aineiston nivelreumapotilaat identifioitiin Reumasäätien sairaalan poistoilmoitusrekisteristä ICD-9 ja ICD-10 luokituksen nivelreumadiagnoosinumeroiden (7140, M05 ja M06) perusteella. Lisäksi aineistoa täydennettiin sairaalan poistoilmoitusrekisteristä vuosilta 1983 - 2004, mistä potilaita etsittiin sekä nivelreumadiagnoosi- että amyloidoosidiagnoosi-tunnusten, 2773B ja E85.3, perusteella. Tällä haulilla löytyi yhteensä 116 potilasta. Aineistosta karsittiin pois juveniilireuma-, nivelspsoriaasi-, selkä-

rankareumapotilaat sekä muut potilaat, jotka eivät sairastaneet nivelreumaa (n=33). Lisäksi aineistosta jätettiin pois potilaat, joiden potilaskansioita ei löytynyt (n=2), amyloidoosinegatiiviset (n=4), sekä seurannasta kadonneet (n=2). Karsinnan jälkeen tutkimukseen hyväksyttiin 75 potilasta.

Kaikista potilaista kerättiin tiedot tiedonkeruulomakkeelle potilasasiakirjoista. Esitiedoista kerättiin potilaiden syntymäaika, sukupuoli, paino ja pituus. Nivelreuman osalta selvitettiin, milloin potilaalle oli tullut nivelreumalle tyypilliset oireet ja milloin nivelreumadiagnoosi oli asetettu. Nivelreuma luokiteltiin seropositiiviseksi, kun reumatekijä oli kerran positiivinen. Polvi-, lonkka-, olkapää- ja kyynärpäähäproteesien lukumäärä ja operaatiopäivämäärä selvitettiin sekä nivelreuman komplikaatioista ihovaskuliitit, polyneuropatia, pleuriitti ja keuhkofibroosi. Amyloidoosista selvitettiin diagnoosipäivämäärä, amyloidoosinäytteenoton indikaatio, päivämäärä ja kohdekudos sekä munuaisbiopsian päivämäärä. Lisäksi ylös kirjattiin potilaan reumalääkitys ja laboratoriotulokset lasko, CRP, hemoglobiini, seerumin kreatiniini (S-krea), urea, albumiini, virtsan proteiinit ja erytrosyytit.

Tutkimuksessa munuaistoiminta jaoteltiin normaaliin, lievään vajaatoimintaan, kohtalaiseen vajaatoimintaan ja vaikeaan vajaatoimintaan glomerulussuodosnopeuden (GFR) mukaan. Jaottelu on tarkemmin selitetty taulukossa 1. GFR määritettiin Cockcroft-Gaultin kaavalla. Cockcroft-Gaultin kaavalla GFR lasketaan sukupuolen, seerumin kreatiniinin, iän ja painon mukaan. Tutkimuksessa GFR-arvot ovat laskettu terveystietojen laskurilla. Suomen Munuaistautirekisteristä selvitettiin, milloin ja ketkä potilaista olivat käyneet hemo- tai peritoneaaldialyysissä. Ennusteellisiksi päätetapah- tumiksi luokiteltiin dialyysi, munuaissiirto, kuolema ja elossaolo seuranta-ajan loppuessa. Kuolin- syyt ja -ajat, jotka eivät selvinneet potilasasiakirjoista, kysyttiin Tilastokeskuksesta. Seuranta ulottui joko kuolemaan tai vuoden 2004 loppuun.

Taulukko 1. Munuaistoiminnan jaottelu GFR-arvon perusteella

Munuaisten toiminta	GFR (ml/min/1,73 m ²)
Normaali munuaisten toiminta	≥ 90
Lievä munuaisten vajaatoiminta	60–89
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta	30–59
Vaikea munuaisten vajaatoiminta	15–29

Tiedot kerättiin Microsoft Excel- taulukkoon ja siirrettiin STATA®- ohjelmaan. Aineisto analysoitiin käyttäen STATA®- ohjelmaa, jolla kuvaajat ja taulukot laskettiin. Muuttujien riippuvuuksia tutkittiin ristiintaulukoinnilla. Kaplan- Meier- analyysiä käytettiin ennusteen selvittämiseen.

Tutkimussuunnitelman ”Sekundaarinen (reaktiivinen) amyloidoosi tulehduksellisissa reumasairauksissa” muutos, mihin tämän syventävien opintojen suorittaja lisättiin uutena tutkijana, hyväksyttiin Päijät-Hämeen sosiaali- ja terveydenhuollon kuntayhtymän eettisessä toimikunnassa 17.6.2009. Potilastietojen käyttöön saatiin lupa Reumasäätiön sairaalaan johtajaylilääkäriltä. Henkilötietojen salaamiseksi tiedonkeruukaavakkeissa käytettiin tunnisteena juoksevaa koodinumeroa.

3 TULOKSET

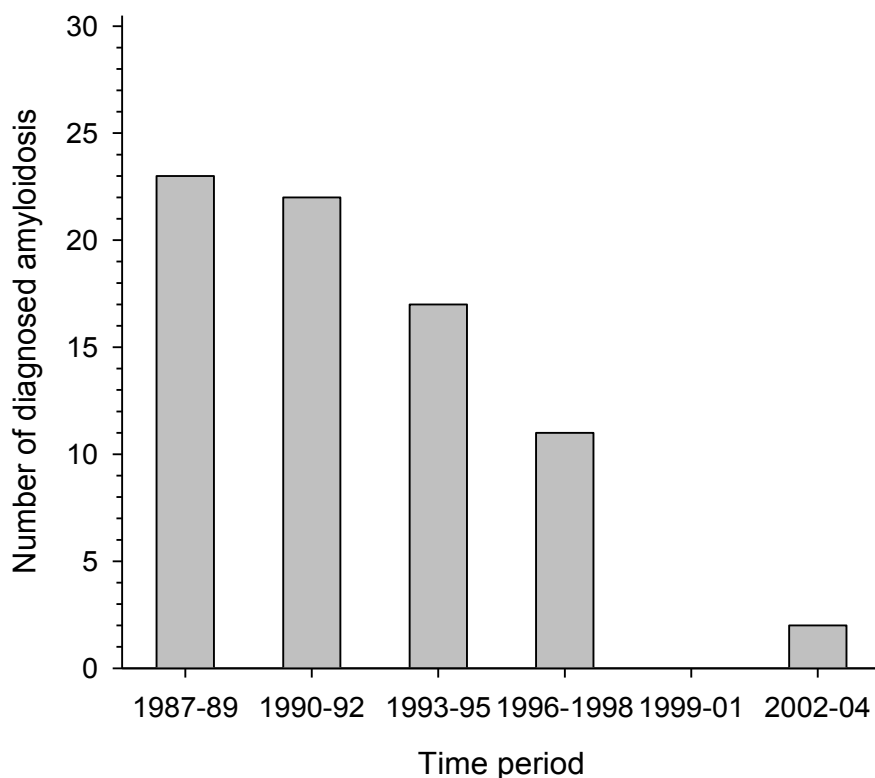
Tutkimuksen potilaista suurin osa, 83 %, (n=62), oli naisia. Kaikista potilaista 72 (96 %) sairasti seropositiivista nivelreumaa. Keskimääräinen sairastumisikä oli 45 vuotta (hajontaväli 21–76). Amyloidoosi diagnosoitiin keskimäärin 64-vuotiaana (hajontaväli 30–84) ja nivelreumaa oli sairastettu siinä vaiheessa keskimäärin (SD) 20 vuotta (10,2). Aineistossa keskimääräinen GFR amyloidoosin diagnoosihetkellä oli 59 ml/min/1,73 m². Amyloidoosin diagnoosihetkellä keskimääräinen (SD) CRP oli 40,7 mg/l (30,4) ja lasko 56,1 mm/h (27,4). Aineiston demografisia suureita ja taudin piirteitä eri sukupuolilla on kuvattu taulukossa 2.

Taulukko 2. Aineiston kuvaus.

	Naiset N=62	Miehet N=13
Nivelreuman diagnoosin keski-ikä (SD) (vuosina)	46 (16)	45 (10)
Amyloidoosidiagnoosin keski-ikä (SD) (vuosina)	65 (10)	63 (13)
Sairauden kesto amyloidoosidiagnoosin tekohetkellä, keski-arvo (SD), vuosina	20 (11)	19 (9)
Reumafaktori positiivisia n (%)	59 (95)	13 (100)
CRP amyloidoosin diagnoosihetkellä, keski-arvo (SD), mg/L	42 (32)	35 (22)
GFR (glomerular filtration rate), amyloidoosin diagnoosihetkellä keski-arvo (SD), (ml/min/1,73 m²)	56 (23)	74 (35)

Aktiivinen nivelreuma oli yleisin indikaatio amyloidinäytteelle, n=36. Amyloidinäytteitä oli otettu lisäksi munuaisten vajaatoiminnan vuoksi, n=18, ja proteiinurian vuoksi, n=9. Indikaationa oli useampi edellä mainittu syy kuudessa näytteenotossa. Suurin osa amyloidinäytteistä oli otettu subkutaanisella rasva-aspiraationäytteellä, n=71 (95 %). Näytteitä oli otettu myös munuaisista (n=3), suolesta (n=7) ja ikenestä (n=2). Kahdeltatoista potilaalta oli otettu useampi biopsia.

Päijähämäläisillä nivelreumapotilailla amyloidoosin vuosittainen ilmaantuvuus oli 2.5 (95 % CI: 2.0 – 3.2) /100 000 asukasta. Amyloidoosin ilmaantuvuuden väheneminen näkyy kaaviossa 3. Uusia amyloidoositapauksia diagnosoitiin 2000-luvulla vain kaksi.



Kaavio 3. Uusien amyloidoositapausten ilmaantuminen.

Päätetapahtumat dialyysi, munuaissiirto ja kuolema ovat listattu taulukkoon 4 jaoteltuna amyloidoosin diagnoosijankohdan munuaistoiminnan mukaan. Munuaistoiminnan perusteella jaettujen ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa päätetapahtuminen suhteen ($p > 0.05$). Amyloidoosin diagnoosihetkellä munuaisten toiminta oli normaali 10 (13 %) potilaalla. Seuranta-ajan lopussa näistä potilaista oli kuollut 6 (64 %). Lievä munuaisten vajaatoiminta todettiin seuranta-ajan alussa 30 (40 %) potilaalla. Näistä potilaista 21 (70 %) oli kuollut, 4 (13 %) oli käynyt dialyysissä ja yksi (3 %) oli saanut munuaissiirteen seuranta-ajan lopussa. Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta oli 25 (33 %) potilaalla ja vaikea munuaisten vajaatoiminta 10 (13 %) potilaalla amyloidoosin diagnoosihetkellä. Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista seuranta-ajan lopussa oli kuollut 22 (88 %) potilasta ja dialyysissä oli käynyt 2 (8 %) potilasta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneista seuranta-ajan lopussa oli kuollut 9 (90 %) potilasta, dialyysissä oli käynyt 2 (20 %) potilaista. Dialyysissä käyneistä potilaista toinen oli saanut munuaissiirteen ja oli elossa seuranta-ajan lopussa. Seuranta-ajan loppussa 75:sta potilaasta 58 (77 %) oli kuollut. Kuolleista potilaista 81 % oli naisia. Keskimääräinen kuolinikä oli 73 (hajontaväli 53 - 88) vuotta. Koko aineiston kuolemista nivelreuma oli aiheuttajana 26 %:ssa ($n=15$).

Seuranta-ajan lopussa elossa oli 17 potilasta, joiden keskimääräinen seuranta-aika (SD) oli 10 (5) vuotta. Heidän munuaistoimintansa on kuvattu taulukossa 5. Kaikkiaan seuranta-ajan lopussa munuaisten toiminta oli normaali vain kolmella (4 %) potilaalla. Lievä munuaisten vajaatoiminta oli 18 (24 %), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta 30 (40 %), vaikea munuaisten vajaatoiminta 12 (16 %) ja loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta 5 (7 %) potilaalla. Dialyysihoidossa kävi 8 (11 %) potilasta ja näistä 2 (3 %) oli saanut munuaissiirteen.

Aineiston 5 vuoden elossaolo-osuus oli 63 %. Kuvaajasta 6 näkyvät elossaolo-osuudet 10 vuoden ajalta. Naisten 5 vuoden elossaolo-osuus oli 64 % ja miesten 53 %.

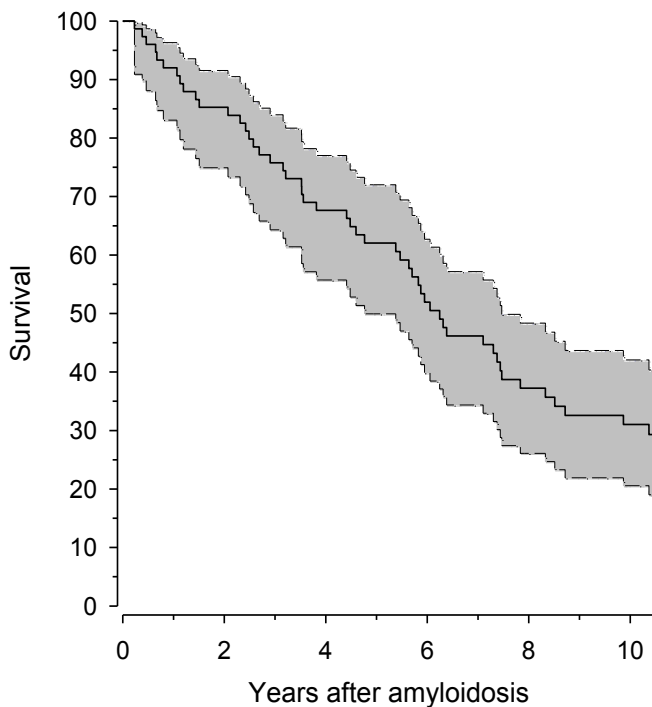
Taulukko 4. Munuaistoiminta ja päätetapahtumat

Muuttujat	GFR (ml/min/1,73 m ²)				P-arvo*
	≥ 90 N=10	60–89 N=30	30–59 N=25	15–29 N=10	
Dialyysi, n (%)	0 (0)	4 (13)	2 (8)	2 (20)	0.51
Munuaissiirto, n (%)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (10)	0.57
Kuolleet, n (%)	6 (60)	21 (70)	22 (88)	9 (90)	0.19
Kuolinsyy, n (%)					
Nivelreuma	2 (20)	4 (13)	7 (28)	2 (20)	0.84
Munuaissairaus	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	
Muu	4 (40)	16 (53)	14 (56)	7 (70)	

*Fisher-Freeman-Halton testi

Taulukko 5. Elossa olevien potilaiden (N=17) munuaistilanne amyloidoosidiagnoosihetkellä ja seurannan lopussa

Munuaisten toiminta	Amyloidoosidiagnoosi- hetkellä	Seurannan lopussa
Normaali	4	0
Lievä munuaisten vaja- toiminta	9	6
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta	3	8
Vaikea munuaisten va- jaatoiminta	1	1
GFR < 10	0	2



Kuvaaja 6. Koko aineiston elossaolo-osuudet (Kaplan-Meierin menetelmä)

4 POHDINTA

Amyloidoosin ilmaantuvuuden on todettu laskevan tehostuneen kombinaatiolääkehoidon johdosta (19,34,35,37,38,39). Tiitisen ym. tutkimuksessa 74 potilasta seurattiin taudin alusta 1975 alkaen 15 vuoden ajan ja amyloidoosin ilmaantuvuudeksi saatiin 8.1 % (1). Myöhemmin Kainuun keskussairaalaassa tehdyssä tutkimuksessa reumapotilaiden keskuudessa amyloidoosin keskimääräiseksi vuosittaiseksi ilmaantuvuudeksi väestössä saatiin 1.8. (95 % CI 1.1 – 2.8) /100 000 asukasta vuosina 1993 - 2007 (38). Tutkimuksemme keskimääräinen vuosittainen ilmaantuvuus oli 2.5 (95 % CI: 2.0. – 3.2) /100 000 asukasta.

Tässä tutkimuksessa todettiin amyloidoositapausten väheneminen, uusia amyloidoositapauksia diagnosoitiin vuosina 2002 – 2004 enää vain 2. Amyloidoositapausten vähentyminen on todettu myös Vasalan ym. (2010) ja Laihon ym. (1999) tutkimuksissa. Vasalan ym. keskussairaala-aineistosta tehdyssä Kainuun 68 000 asukkaan väestöä edustavassa tutkimuksessa amyloidoosidiagnoosin sai vuosina 1993 – 1997 11 potilasta kun vastaava luku seuraavina 5-vuotisjaksoina oli 3-5 (38). Reumasäätiön sairaalan aineistossa ja positiivisten amyloidoosibiopsioiden määrä laski vuosien 1987 – 1997 välillä 10.2 %:sta 3 %:iin (19). Lastenreumaa sairastavien potilaiden keskuudessa uusia amyloidoositapauksia ei ole todettu 15 vuoteen (39).

Vasalan ym. tutkimuksessa 21 %:lla oli normaali munuaisten toiminta amyloidoosin toteamisvaiheessa (38). Tässä tutkimuksessa vastaava luku oli 13 %. Immosen ym. koko maata käsittävässä tutkimuksessa todettiin dialyysihoitoihin hakeutuvien amyloidoosipositiivisten reumapotilaiden määrän vähentyneen vuosittain, vuodesta 2002 eteenpäin vuosittainen määrä oli noin 10 potilasta, kun luku vuoteen 2000 saakka oli 20 – 37 (40). Tässä tutkimuksessa vuosina 2001 – 2004 dialyysissa kävi kolme potilasta. Immosen ym. lastenreumaa koskevassa tutkimuksessa 29 % potilaista joutui dialyysihoitoon 12 vuoden kuluttua amyloidoosidiagnoosista, näistä neljä kuoli (42). 24 potilaasta kolme sai munuaissiirteen (42). Vasalan ym. tutkimuksessa dialyysihoitoihin joutui 26 % potilaista. Kolme 19 potilaasta sai munuaissiirteen. (38) Tässä tutkimuksessa dialyysihoitoon joutui kahdeksan, 11 %, potilasta ja kaksi, 3 %, sai munuaissiirteen. Munuaistoiminnan aste amyloidoosin diagnoosihetkellä näytti ennustavan päätetapahtumia, ennen kaikkea kuolleisuutta, vaikkakaan mu-

nuaistoimintaryhmien välille ei saatu tilastollisesti merkitsevää eroa mitä ilmeisimmin aineiston pienen koon vuoksi.

Amyloidoosin toteaminen vaikuttaa merkittävästi reumaa sairastavan potilaan ennusteeseen. Kuolinsyynä on usein reumasairaus, käytännössä amyloidoosi tai sen komplikaatio, munuaisten vajaatoiminta tai infektio. Sihvonen ym. totesivat, että verrattaessa normaaliväestöön amyloidoosipositivisilla nivelreumaatikoilla on kaksinkertainen kuolleisuusriski (36). Lastenreumapotilailla amyloidoosin on todettu aiheuttavan jopa 17 % kuolemista (43). Vasalan ym. tutkimuksessa amyloidoosi aiheutti 33 % kuolemista reumapotilailla (38). Keskimäärin potilaat elivät kuusi vuotta amyloidoosidiagnoosin jälkeen (38). Immosen ym. tutkimuksessa lastenreuma aiheutti jopa 90 % kuolemista (40). Yleisin kuolinsyy tässä tutkimuksessa oli nivelreuma, 26 %. Vasalan tutkimuksessa 5-vuoden elossaolo-osuus oli 67 % (38). Immosen ym. tutkimuksessa lastenreumaa sairastavilla potilailla 5 vuoden elossaolo-osuus oli 88 % (42). Tässä tutkimuksessa 5 vuoden elossaolo-osuus oli 63 %.

Vaikka amyloidoosin keskimääräinen vuosittainen ilmaantuvuus oli 2.5 (95 % CI: 2.0. – 3.2) /100 000 asukasta, oli tutkimuksessamme korkea, niin seuranta-aikana todettiin amyloidoosin ilmaantuvuuden väheneminen. Keskimääräistä ilmaantuvuutta nosti todetut 47 amyloidoositapausta vuosina 1987 - 1992, jolloin kombinaatiolääkehoidon käyttö oli vähäistä (19). Kun vuosina 1987 – 1989 diagnosoitiin 23 uutta amyloidoositapausta, niin taas vastaava luku vuosina 2002 – 2004 oli vain kaksi tapausta.

Ennusteen voidaan todeta olevan huono, 5 vuoden elossaolo-osuus oli 63 %. Tutkimuksen lopussa 77 % potilaista oli kuollut. Amyloidoosin diagnoosihetkellä munuaisten toiminta oli normaali vain 13 % potilaalla, mikä on huono lähtökohta vaikuttaa tavanomaisella reumalääkehoidolla ennusteeseen. Nykyinen tavoite onkin pyrkiä mahdollisimman varhaiseen amyloidoosidiagnosiin.

Metotreksaatti ja muut yhdistelmä-lääkitykset ovat vähentäneet amyloidoosin ilmaantuvuutta ja osin tästä syystä myös vaikeimmat nivelreumatapaukset ovat vähentyneet ja nivelreuman ennuste on parantunut (1,19,20,21,44,45). Tehokas nivelreuman hoito vähentää taudin aktiviteettia ja se on yhteydessä amyloidoosin ilmaantuvuuden laskuun (1,19,20,21). Nivelreuman nykyisen tehokkaan

hoitosuosituksen ja uusien biologisten lääkkeiden voidaan ajatella laskevan amyloidoosin ilmaantuvuutta nykyisestään.

LÄHTEET

1. Tiitinen S. Clinical studies on amyloidosis in rheumatoid arthritis. Väitöskirja. Tampereen yliopisto 2005.
2. Kaipainen-Seppänen O. Nivelreuman epidemiologia. *Duodecim* 2004;120:283–7.
3. Hakala M, Kauppi M. Nivelreuma. Kirjassa: Martio J, Karjalainen A, Kauppi M, Kukkurainen ML, Kyngäs H. toim. Reuma. 1. Painos. Kustannus Oy Duodecim 2007, s.321-340.
4. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically oriented anatomy. 6. painos. Lippincott Williams and Wilkins 2009.
5. Drake RL, Vogl W, Mitchell A. Gray's anatomy for students. 1. painos. Elsevier inc 2005.
6. Putz R, Pabst R. Sobotta, Atlas of Human Anatomy Volume 2. 14. painos. Elsevier Urban & Fischer 2006.
7. Roberts PJ, Alhava E, Höckerstedt K, Leppäniemi A. Kirurgia. 2. painos. Kustannus Oy Duodecim 2010.
8. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic basis of disease. 7.painos. W.B Saunders Company 2004.
9. Puolakka K, Kautiainen H, Pekurinen M, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M ym. Monetary value of lost productivity over a five year follow up in early rheumatoid arthritis estimated on the basis of official register data on patients' sickness absence and gross income: experience from the FIN-RACo trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65:899-904.
10. Sawai H., Park YW, He X, Goronzy JJ, Weyand CM. Fractalkine mediates T cell-dependent proliferation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;10:3215-3225.
11. Ainola M. Pannus invasion into cartilage and bone in rheumatoid arthritis. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 2009.
12. Kuuliala K. Innate immunity and its control in the pathogenesis of inflammatory rheumatic diseases. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 2007.
13. Nivelreuma [verkkodokumentti]. Käypähoito – suositus. Suomen lääkäriseuran duodecimien ja Suomen reumatologisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2009 [päivitetty 18.9.2009]. www.kaypahoito.fi. tekstiviite: (Nivelreuma: Käypähoito - suositus 2009)
14. Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Kautinen H, Isomäki H. Amyloidosis - incidence and early risk factors in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993;22:158-61.
15. Gertz MA and Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: Response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:246-256
16. El Mansoury TM, Hazenberg BP, El Badawy SA, Ahmed AH, Bijzet J, Limburg PC, van Rijswijk MH. Screening for amyloid in subcutaneous fat tissue of Egyptian patients with rheumatoid arthritis: clinical and laboratory characteristics. *Ann Rheum Dis* 2002;61:42–47.
17. Ishii W, Matsuda M, Nakamura A, Nakamura N, Suzuki A, Ikeda S. Abdominal fat aspiration biopsy and genotyping of serum amyloid A contribute to early diagnosis of reactive AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2003;42:800–805.
18. Gomez-Casanovas E, Sanmarti R, Sole M, Canete JD, Munoz- Gomez J. The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis: a systematic long-term followup study using abdominal fat aspiration. *Arthritis Rheum* 2001;44:66–72.
19. Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Isomäki H. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol* 1999;18:122-123.
20. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Törnroth T, Leirisalo-Repo M. Amyloid is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2008;4:262-268.

21. Berglund K, Thysell H, Keller C. Results, principles and pitfalls in the management of renal AA-amyloidosis; a 10-21 year followup of 16 patients with rheumatic disease treated with alkylating cytostatics. *J Rheumatol* 1993;20:2051-7.
22. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Current Opin Hematol* 2000;1:64-69.
23. Thorn CF, Lu Z-Y, Whitehead AS. Regulation of the human acute phase serum amyloid a genes by tumour necrosis factor-alfa, interleukin-6 and glucocorticoids in hepatic and epithelial cell lines. *Scand J Immunol* 2004;59:152-158.
24. Lachmann HJ, Goodman JB, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD ym. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2361-2371.
25. Hazenberg BPC, van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:661-90.
26. Joss N, McLaughlin K, Simpson K and Boulton-Jones JM: Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *Q J Med* 2000;93: 535-542.
27. Falck HM, Törnroth T, Wegelius O: Predominantly vascular amyloid deposition in the kidney in patients with minimal or no proteinuria. *Clin Nephrol* 1983;19: 137-142.
28. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Leirisalo-Repo M. Amyloidosis as a cause of death in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;3:408-13.
29. Myllykangas-Luosujärvi R., Aho K., Kautiainen H, Isomäki HA. Shortening of life span and causes of excess mortality in a population-based series of subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:149-153.
30. Myllykangas-Luosujärvi R., Aho K., Kautiainen H., Hakala M.. Amyloidosis in a nationwide series of 166 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. *Rheumatology* 1999;38:499-503.
33. Mutru O, Laakso M, Isomäki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1985;290:1797.
31. Boers M, Croonen AM, Dijkmans BAC, Breedveld, FC, Eulerink F, Ats A, Weening J. Renal findings in rheumatoid arthritis: Clinical aspects of 132 necropsies. *Ann Rheum Dis* 1987;46:658–63.
32. Koota K, Isomäki H, Mutru O. Death rate and causes of death during 5 years. *Scand J Rheumatol* 1977;6:241–4.
34. Immonen K, Finne P, Hakala M, Kautiainen H, Pettersson T, Grönhagen-Riska C. No improvement in survival of patients with amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases – data from the Finnish national registry for kidney diseases. *J Rheumatol* 2008;357:1334-8.
35. Kaipainen-Seppänen O, Myllykangas-Luosujärvi R, Lampainen E, Ikäheimo R. Intensive treatment of rheumatoid arthritis reduces need for dialysis due to secondary amyloidosis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:232-5.
36. Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Laippala P, Pasternack A. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. *Nephron Clin Pract* 2004;96:c107-c114.
37. Suomen munuaistautirekisteri. Vuosiraportti 2008.
http://www.musili.fi/document.php?DOC_ID=382&SEC=d457769a48c4f17521bd13841908a2c8&SID=1#raportti2008.pdf
38. Vasala M, Immonen K, Hakala M. More evidence of declining incidence of amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 2010;39:461-5.
39. Immonen K, Savolainen HA, Hakala M. Why can we no longer find juvenile idiopathic arthritis-associated amyloidosis in childhood or in adolescence in Finland. *Scand J Rheumatol* 2007;36:402-9.
40. Immonen K, Finne P, Grönhagen-Riska C, Pettersson T, Klaukka T, Kautiainen H, Hakala M. 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(1):25-8.

41. Koivuniemi R, Paimela L, Leirisalo-Repo M. Causes of death in patients with rheumatoid arthritis from 1971 to 1991 with special reference to autopsy. *Clin Rheumatol* 2009;28_1443-7.
42. Immonen K, Savolainen A, Kautiainen H, Hakala M. Longterm outcome of amyloidosis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:907-12.
43. Savolainen HA, Isomaki HA. Decrease in the number of deaths from secondary amyloidosis in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1201-3.
44. Aho K, Kaipiainen-Seppänen O, Heliövaara M, Klaukka T. Seminars in Arthritis & Rheumatism. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:325-34.
45. Kaipiainen-Seppänen O, Kautiainen H. Declining trend in the incidence of rheumatoid factor-positive rheumatoid arthritis in Finland 1980-2000. *J Rheumatol* 2006;33:2132-8.