Perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi ja ikääntyminen

LT, DI, geriatriaan erikoistuva lääkäri Eeva-Kaisa Schmidt

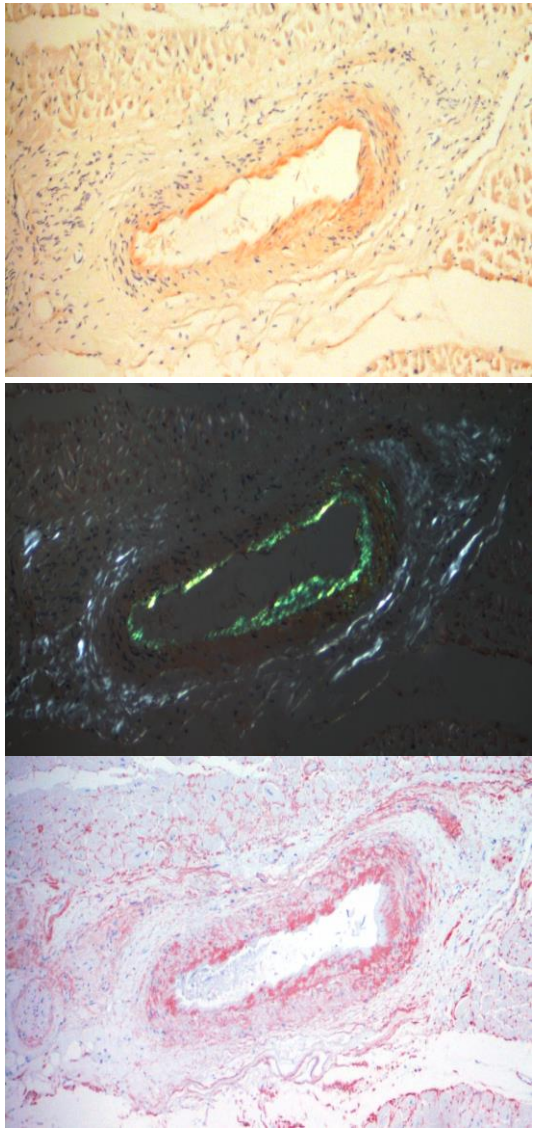
12.10.2024

Luennon aiheet

- **Amyloidoosi sairautena**
- Perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi
- Ikääntymiseen liittyvät muutokset
- Toimintakyvyn ylläpitäminen
- Loppupäätelmät

Amyloidoosi sairautena

- Rudolf Virchow 1854 “amyloid” tarkoittaen tärkkelyksen kaltaista
- Amyloidi on liukenematonta proteiinipitoista materiaalia
- Värjäytyy kongo-punalla, puna-vihreä kaksoistaittavuus
- Noin 37 erilaista tunnettua proteiinia, jotka voivat kertyä amyloidina
- Systeeminen tai paikallinen, perinnöllinen tai hankittu
- Moninainen oirekuva



Schmidt et al. Amyloid in parenchymal organs in gelsolin (AGel) amyloidosis. Amyloid. 2019;26(3):118-124.

37 amyloidogeenista proteiinia tunnistettu

Fibril protein	Precursor protein	Systemic (S), localised (L)
AL	Immunoglobulin light chain	S, L
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L
AA	(Apo) Serum amyloid A	S
ATTR	Transthyretin, wild type	S
	Transthyretin, variants	S
Aβ2M	β2-Microglobulin, wild type	S
	β2-Microglobulin, variant	S
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S
AApoCIII	Apolipoprotein C III, variants	S
AGel	Gelsolin, variants	S
ALys	Lysozyme, variants	S
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	S
AFib	Fibrinogen a, variants	S
ACys	Cystatin C, variants	S
ABri	ABriPP, variants	S
Adan	ADanPP, variants	L
Aβ	Aβ protein precursor, wild type	L
	Aβ protein precursor, variant	L
AαSyn	α-Synuclein	L
ATau	Tau	L
APrP	Prion protein, wild type	L
	Prion protein variants	L
	Prion protein variant	S

Schmidt, E. K. (2020). AGel amyloidosis: Genetic background and natural history.

Ei-perinnöllinen transtyretiiniamyloidoosi ATTRwt

- Ei-perinnöllinen transtyretiiniamyloidoosi, ennen ”seniili systeeminen amyloidoosi”
- Yli 80-vuotiaista 12-25 % ja yli 95 vuotiaista lähes 40 % obduktioaineistoissa
- Usein vähäoireinen sairaus, mutta voi johtaa fataaliin sydämen vajaatoimintaan, johtumishäiriöihin ja rytmihäiriöihin
- Tafamidiisi-lääke hyväksytty hiljattain (FDA, EMA) ATTRwt kardiomyopatian hoitoon

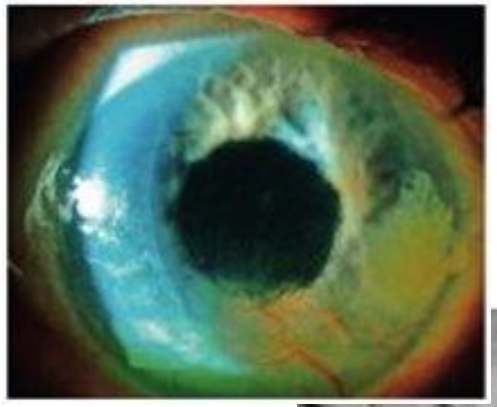
Tanskanen, Maarit, et al. "Senile systemic amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, and dementia in a very old Finnish population." *Amyloid* 13.3 (2006): 164-169.

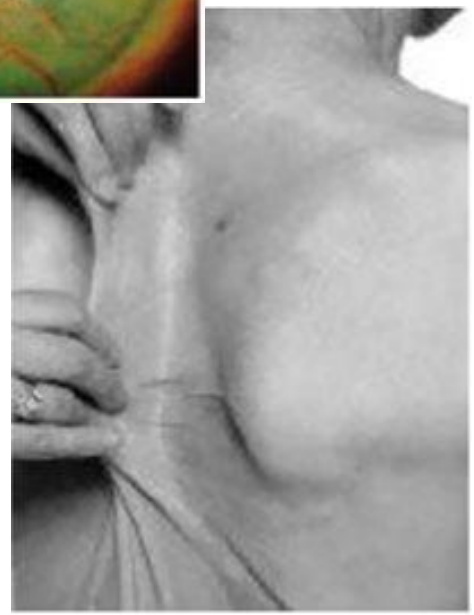
Luennon aiheet

- Amyloidoosi sairautena
- **Perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi**
- Ikääntymiseen liittyvät muutokset eli geriatriset jättiläiset
- Toimintakyvyn ylläpitäminen
- Loppupäätelmät

Perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi (AGel)

- AGel amyloidoosi, Meretojan tauti, Kymenlaakson syndrooma, perinnöllinen suomalainen polyneuropatia...
- Silmälääkäri Jouko Meretoja 1969
- Amyloidi peräisin gelsoliinista (1990)
- Gelsoliinigeenin mutaatio c. 640 G > A (1990)
  - Useita eri mutaatioita maailmalla
- Autosomissa vallitsevasti periytyvä sairaus
  - Penetranssi 100 %, jokainen geenin kantaja sairastuu
- Ilmenee hitaasti etenevinä silmien, ihon ja hermoston oireina



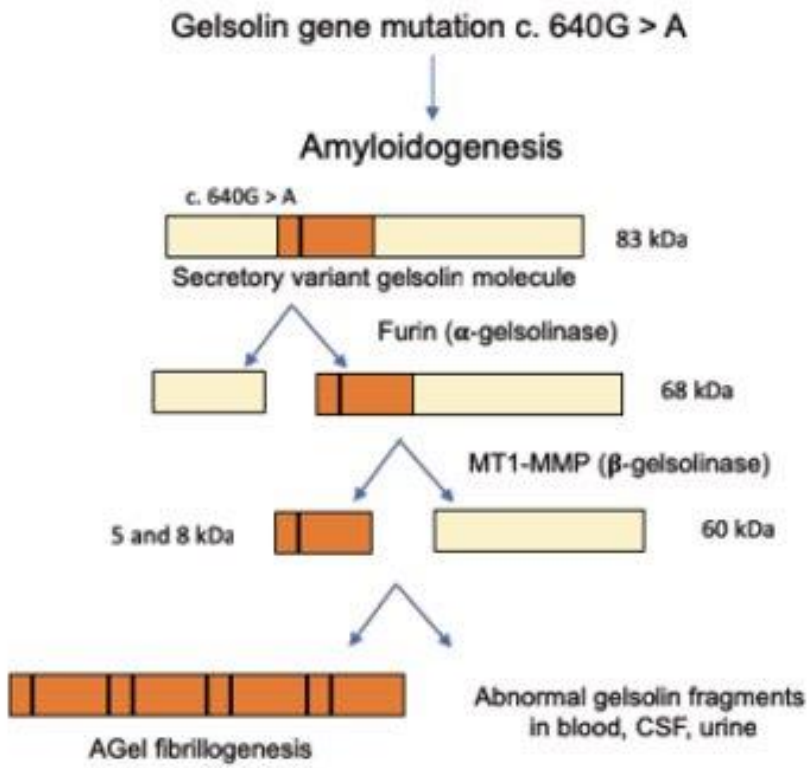


Kiuru-Enari & Haltia, 2010
Kiuru-Enari & Haltia, 2013

Mistä sairaus johtuu?

- Mutaatio johtaa gelsoliiniproteiinin virheelliseen pilkkoutumiseen
- Gelsoliinifragmentit kertyvät sisäelimiin, iholle, periferiseen hermostoon, sarveiskalvolle, verisuonen seinämiin...
- Oireita aiheutuvat:

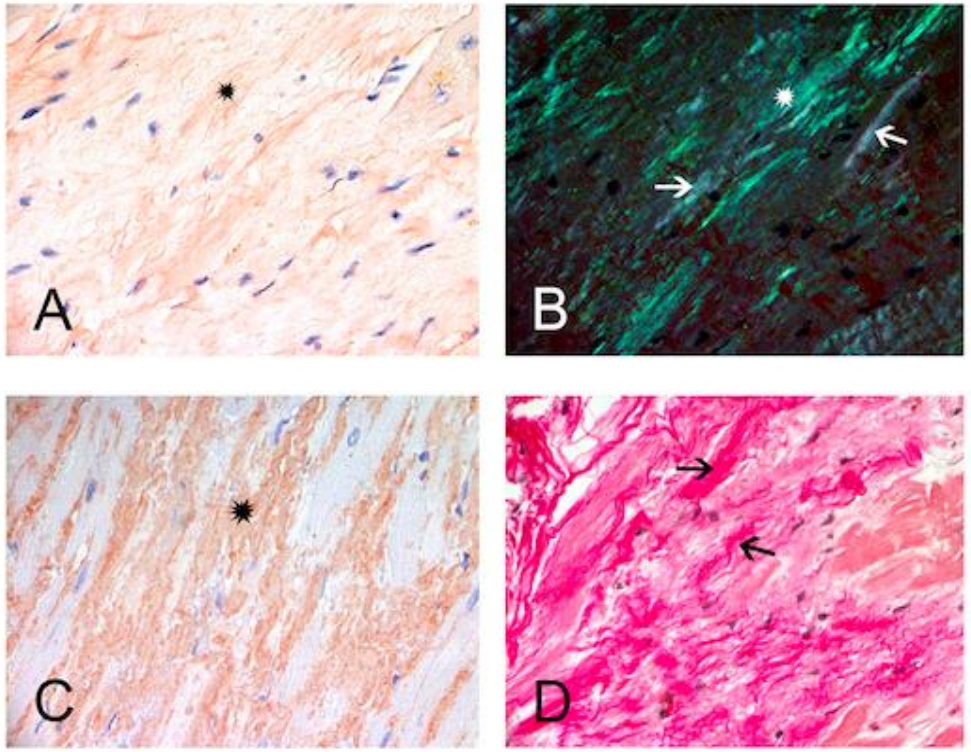
1) Amyloidikertymät, jotka muuttavat kudoksen rakennetta ja toimintaa
2) Amyloidikertymät ja niitä edeltävät oligomeerit voivat itsessään olla soluille ja proteiineille haitallisia



Schmidt, E. K. (2020). AGel amyloidosis: Genetic background and natural history.

Amyloidia löydettiin kaikista tutkituista sisäelimistä

	Sample (N)	Amyloid				
		Present				Not present
		N (%)	G1 N (%)	G2 N (%)	G3 N (%)	
Heart						
Parenchyma	25 (100%)	25 (100%)	18 (72.0%)	5 (20.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)
Blood vessels	25 (100%)	25 (100%)	7 (28.0%)	17 (68.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Kidney						
Parenchyma	22 (88.0%)	13 (59.1%)	12 (54.5%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	9 (40.9%)
Blood vessels	22 (88.0%)	17 (77.3%)	11 (50.0%)	6 (27.3%)	0 (0.0%)	5 (22.7%)
Other organs						
Lung	24 (96.0%)	20 (83.3%)	14 (58.3%)	5 (20.8%)	1 (4.2%)	4 (16.7%)
Liver	23 (92.0%)	15 (65.2%)	14 (60.9%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	12 (34.8%)
Pancreas	15 (60.0%)	5 (33.4%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	10 (66.7%)
Spleen	14 (56.0%)	8 (57.1%)	7 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	6 (42.9%)
Thyroid gland	8 (32.0%)	8 (100.0%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)



Myocardium. Congo red (A) with polarisation (B),
IHC against mutated gelsolin fragment (C), Herovichi (D)

G0: no amyloid, G1: small amount of amyloid in one or few locations/blood vessel walls,
G2: moderate amount of amyloid in several locations/blood vessels,
G3: large amount of amyloid throughout the specimen/in several blood vessels.

Schmidt EK, Kiuru-Enari S et al Amyloid in parenchymal organs in gelsolin (AGel) amyloidosis. Amyloid. 2019;26(3):11

FIN-GAR potilasrekisteri

- The Finnish Gelsolin Amyloidosis Patient Registry
- Perustettu 2013-2014, päivitetty 5 vuotta myöhemmin
- 261 suomalaisen potilaan tiedot kerätty kyselylomakkeilla ja puhelinhaastatteluilla

Sukupuolijakauma	183 (70%) naisia, 78 (30%) miehiä
Keski-ikä	62,7 vuotta (26-86)
Mediaani-ikä	64,7 vuotta
Ikä oireiden alkaessa	39 (12-68)
Ikä diagnoosivaiheessa	40 vuotta (10-69)
Geenitesti tehty	138 (53%)

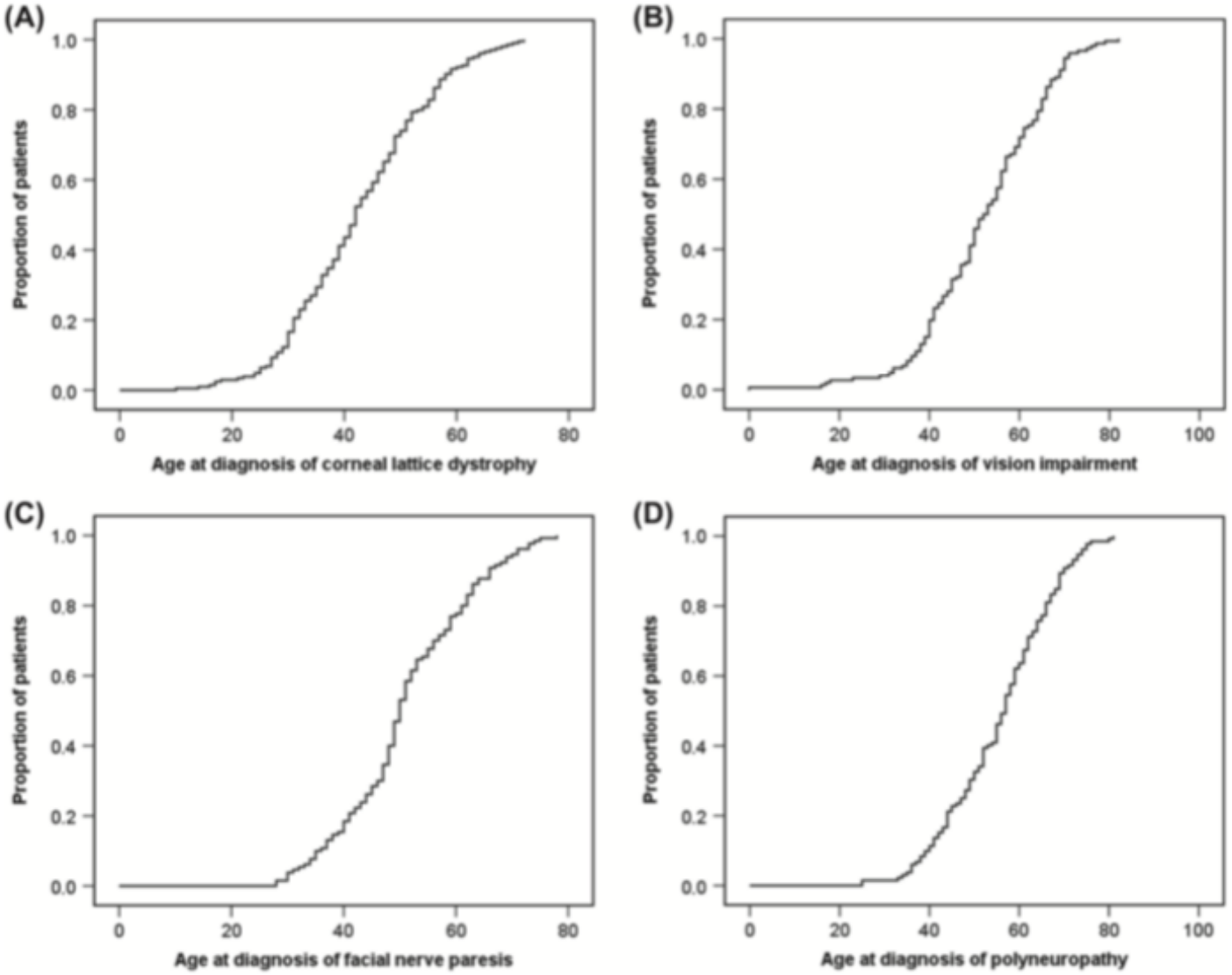
Schmidt EK, Mustonen T, Kiuru-Enari S, Kivelä T, Atula S. Finnish gelsolin amyloidosis causes significant disease burden but does not affect survival: FIN-GAR phase II study. Orphanet J Rare Dis. 2020;15.1: 19.

Gelsoliiniamyloidoosin tyypillinen oiretriadi

1) Silmäoireet
   - Kuivasilmäisyys 93%
   - Sarveiskalvon rappeuma (corneal lattice amyloidosis) 89%
   - Näön heikkeneminen, valonarkuus, kyynelehtiminen
   - Yleisin ensioire
2) Iho-oireet
   - Silmäluomien roikkumien 86%
   - Cutis laxa 84%
   - Kuivuus, haavat, mustelmat
3) Hermoston oireet
   - Molemminpuolinen kasvohermohalvaus 67%, myös muiden aivohermojen häiriöitä
   - Sensorinen polyneuropatia 75%
   - Autonomisen hermoston häiriöt

Nikoskinen, Tuuli, et al. "Meretojan taudista uutta tietoa kansallisen potilasrekisterin avulla." *Suomen lääkärilehti* (2016).

Oireet alkavat n. 40 vuotiaana ja esiintyvyys lisääntyy ikääntyessä



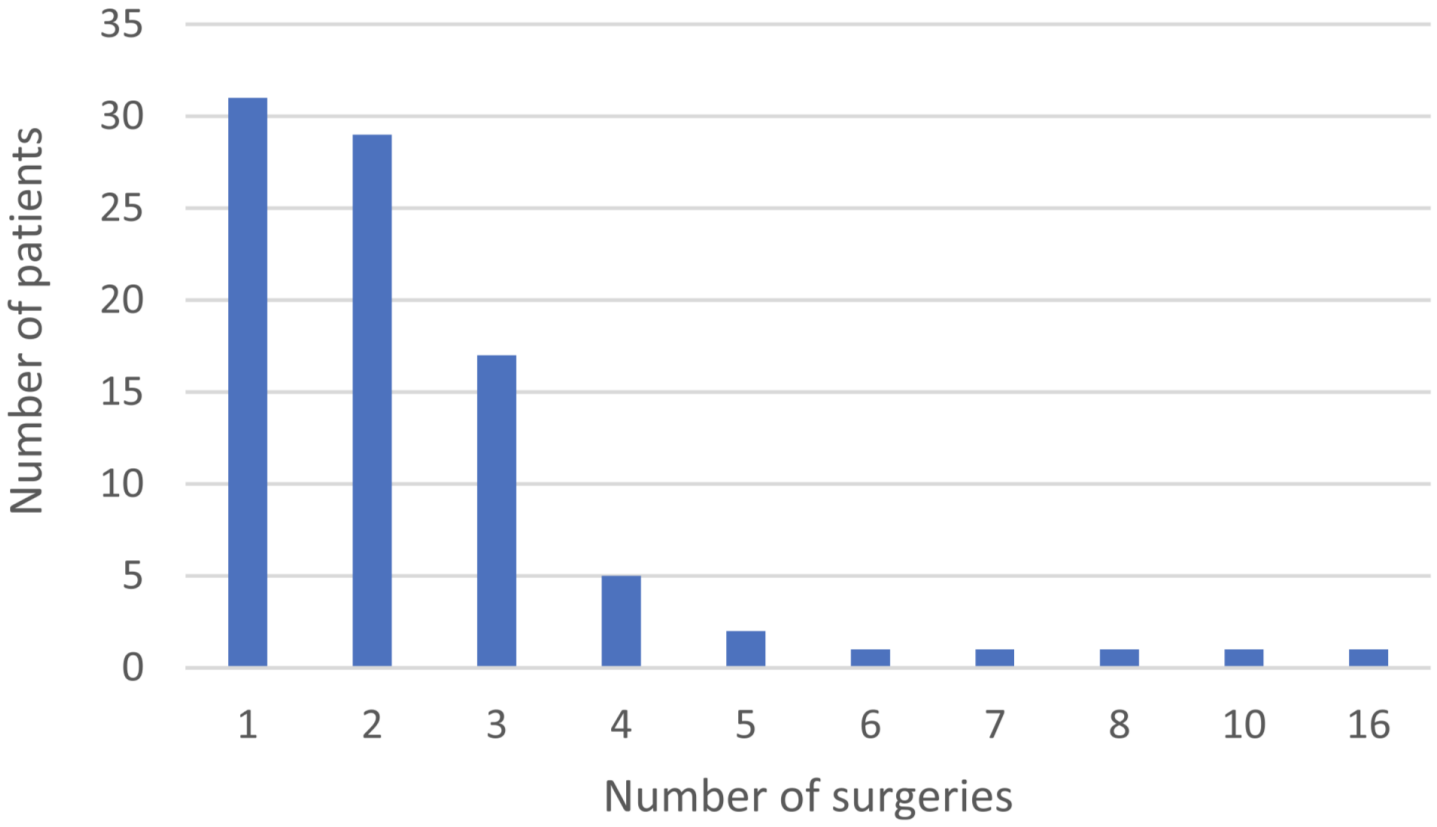
Nikoskinen T, Schmidt EK, Strbian D, Kiuru-Enari S, Atula S. Natural course of Finnish gelsolin amyloidosis. Ann Med. 2015;47(6):506-11.

Oireenmukainen hoito

Kosteuttavat voiteet	85 %
Iho- ja pehmytkudosoperaatiot	65 %
Silmien kostutustipat	46 %
Rannekanavaoperaatio	26 %
Kaihileikkaus	24 %
Sydämentahdistin	5 %
Siirtomunuainen	2 %
Dialyysi	1 %

Schmidt EK, Mustonen T et al. Finnish gelsolin amyloidosis causes significant disease burden but does not affect survival: FIN-GAR phase II study. Orphanet J Rare Dis. 2020;15.1: 19.

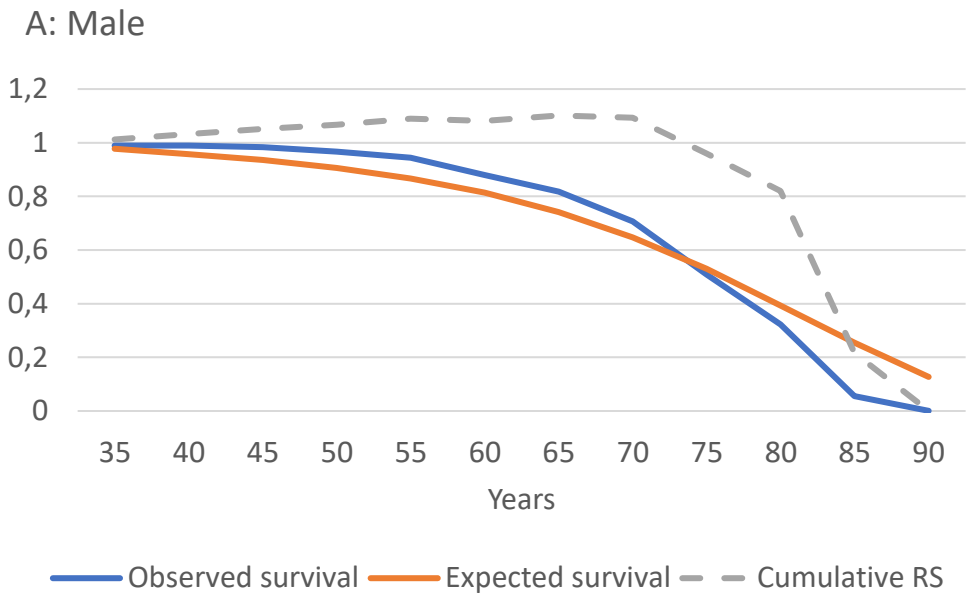
Suuri määrä plastiikkakirurgisia operaatioita

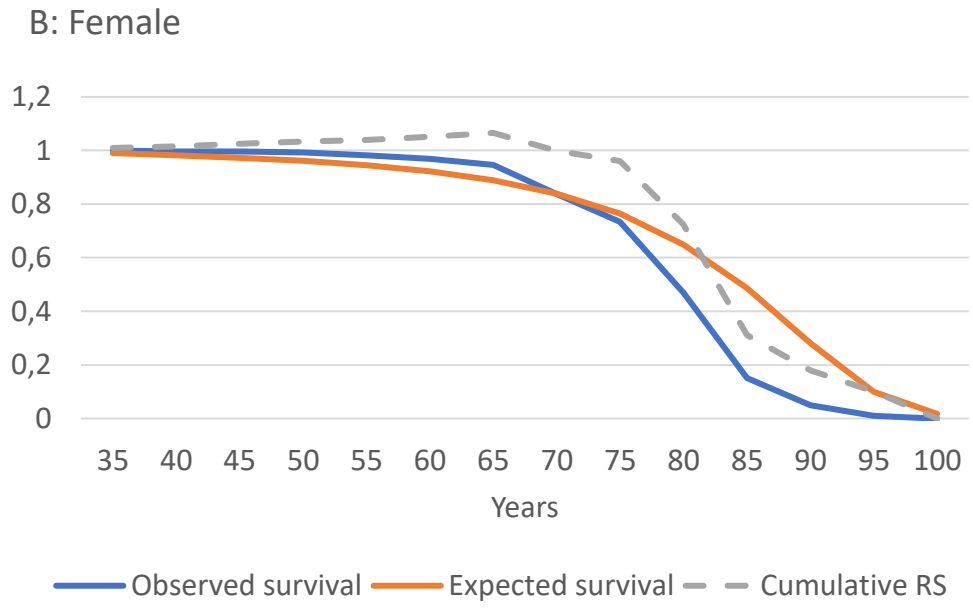


Schmidt EK, Mustonen T et al. Finnish gelsolin amyloidosis causes significant disease burden but does not affect survival: FIN-GAR phase II study. Orphanet J Rare Dis. 2020;15.1: 19.

Kuolinsyyt ja elinikä

- Peruskuolinsyy gelsoliiniamyloidoosi 20 % potilaista
- Munuaissairaudet yliedustettuina välittöminä kuolinsyinä
- Syövät kuolinsyinä harvinaisempia kuin muussa väestössä
- Keuhkokuume, sydänsairaudet ja aivoverisuonisairaudet eivät olleet yliedustettuina kuolinsyinä
- Elinikä vastaa vertailuväestön elinikää ainakin 70-74 vuotiaaksi saakka





Schmidt, Eeva-Kaisa, et al. "Causes of death and life span in Finnish gelsolin amyloidosis." *Annals of Medicine* 48.5 (2016): 352-358.
Schmidt EK, Mustonen T et al. Finnish gelsolin amyloidosis causes significant disease burden but does not affect survival: FIN-GAR phase II study. Orphanet J Rare Dis. 2020;15.1: 19.

Luennon aiheet

- Amyloidoosi sairautena
- Perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi
- **Ikääntymiseen liittyvät muutokset eli geriatriset jättiläiset**
- Toimintakyvyn ylläpitäminen
- Loppupäätelmät

Geriatriset jättiläiset uhkaavat ikäihmisen toimintakykyä ja elämänlaatua

- Sydän- ja verisuonisairaudet
- Liikuntakyvyn heikkeneminen
- Aliravitsemus ja hauraus-raihnausoireyhtymä eli gerastenia
- Kaatumiset ja murtumat
- Yksinäisyys, masennus
- Muistisairaudet

TOIMINTAVAJE, AVUNTARVE, ELÄMÄNLAADUN HEIKKENEMINEN

Luennon aiheet

- Amyloidoosi sairautena
- Perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi
- Ikääntymiseen liittyvät muutokset eli geriatriset jättiläiset
- **Toimintakyvyn ylläpitäminen**
- Loppupäätelmät

Sydän- ja verisuonisairaudet tulee hoitaa hyvin

- Verenpaineen tehokas hoito kannattaa aloittaa vielä yli 80-vuotiaanakin
  - Vähentää sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuutta ja kokonaiskuolleisuutta
  - Edelleen verisuonitapahtumat ja kokonaiskuolleisuus laskevat kolmanneksalla, kun systolinen verenpaine lasketaan 140 mmHg -> 120 mmHg
    - Kaatumiset eivät verenpaineen tehokkaan hoidon myötä lisääntyneet
- Korkean kolesterolin hoitaminen
  - Vähentävät kokonaiskuolleisuutta 15 % ja kuolleisuutta verisuonitautitapahtumiin 25%
  - Statiinit eivät tutkimusten mukaan lisää toimintavajeita
- Eteisvärinän tunnistaminen ja hoito puolittaa aivoinfarktiriskin
- Sydän- ja verisuonisairaudet ovat merkittäviä muistisairauksien riskitekijöitä!
- Perinnöllisessä gelsoliiniamyloidoosissa ei merkittävästi kohonnutta riskiä

Pitkälä, K., & Strandberg, T. (2018). Sairauksien ehkäisy kannattaa vielä vanhanakin. *Duodecim*, *134*(11), 1141-1148.

Liikuntakyvyn tukeminen

- Liikunnan vaikuttavuudesta vahvaa näyttöä ikääntyneiden kaatumisten, toiminnanvajeiden ja -rajoitusten ehkäisyssä
  - Jatkuva kestävyys- ja voimaharjoittelu parantaa ikääntyneiden lihasvoimaa, kävelynopeutta ja toimintakykyä sekä vähentää toiminnanrajoituksia
  - Liikunta vähentää muistisairaiden, laitoksissa asuvien ja sairaalapotilaiden kaatumisia
  - Säännöllinen liikunta pitää yllä kognitiota
- Liikunnan lihasvoiman heikkenemistä ehkäiseviä vaikutuksia voidaan todennäköisesti tehostaa proteiinilisäravinteilla
- Pidä kiinni säännöllisestä liikuntaharrastuksesta!

Pitkälä, K., & Strandberg, T. (2018). Sairauksien ehkäisy kannattaa vielä vanhanakin. *Duodecim*, *134*(11), 1141-1148.

Proteiinipitoinen ruokavalio auttaa ylläpitämään lihasmassaa ja painoa

- Proteiinin tarve on yllättävän suuri 1,2-1,4 g/painokilo
  - Jokaisella aterialla ja välipalalla on hyvä olla proteiinia (lihaa, kalaa, kanaa, munaa, maitotuotteita)
- Lisäksi tärkeitä pehmeät rasvat, riittävä kuitu (viljat, kasvikset)
- Ikäihmisen ei yleensä kuulu laihduttaa tai laihtua!

Paino	Proteiinintarve/vrk
60 kg	72 g – 84 g
70 kg	84 g – 98 g
80 kg	96 g – 112 g
90 kg	108 g – 126 g

Ruokavirasto: Ravitsemusopas ikääntyneille https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/teemat/terveytta-edistava-ruokavalio/kuluttaja-ja-ammattilaismateriaali/julkaisut/ravitsemusopas_ikaantyneille_web.pdf

Kaatumisten ja murtumien ehkäisy

- Lonkkamurtumiin liittyy Suomessa 15-21% kuolleisuus vuoden sisällä tapahtumasta
- Lihasten ja tasapainon vahvistaminen, säännöllinen liikunta
- Tarvittaessa liikkumisen apuväline käyttöön, liukkailla nastakengät
- Alkoholinkäytön vähentäminen
- D-vitamiina suositellaan luiden vahvistamiseksi ympäri vuoden kaikille yli 60-vuotiaille
  - D-vitamiini ehkäisee ikääntyneiden murtumia ja mahdollisesti kaatumisiakin
- Kalsiumin saantisuositus 800-1000 mg/vrk
  - 2 dl maitoa tai jogurttia tai 2-3 ohutta siivua juustoa sisältää 200 mg kalsiumia
  - Tarvittaessa kalsium-D-vitamiinilisä käyttöön
- Tarvittaessa osteoporoositutkimukset ja lääkehoito

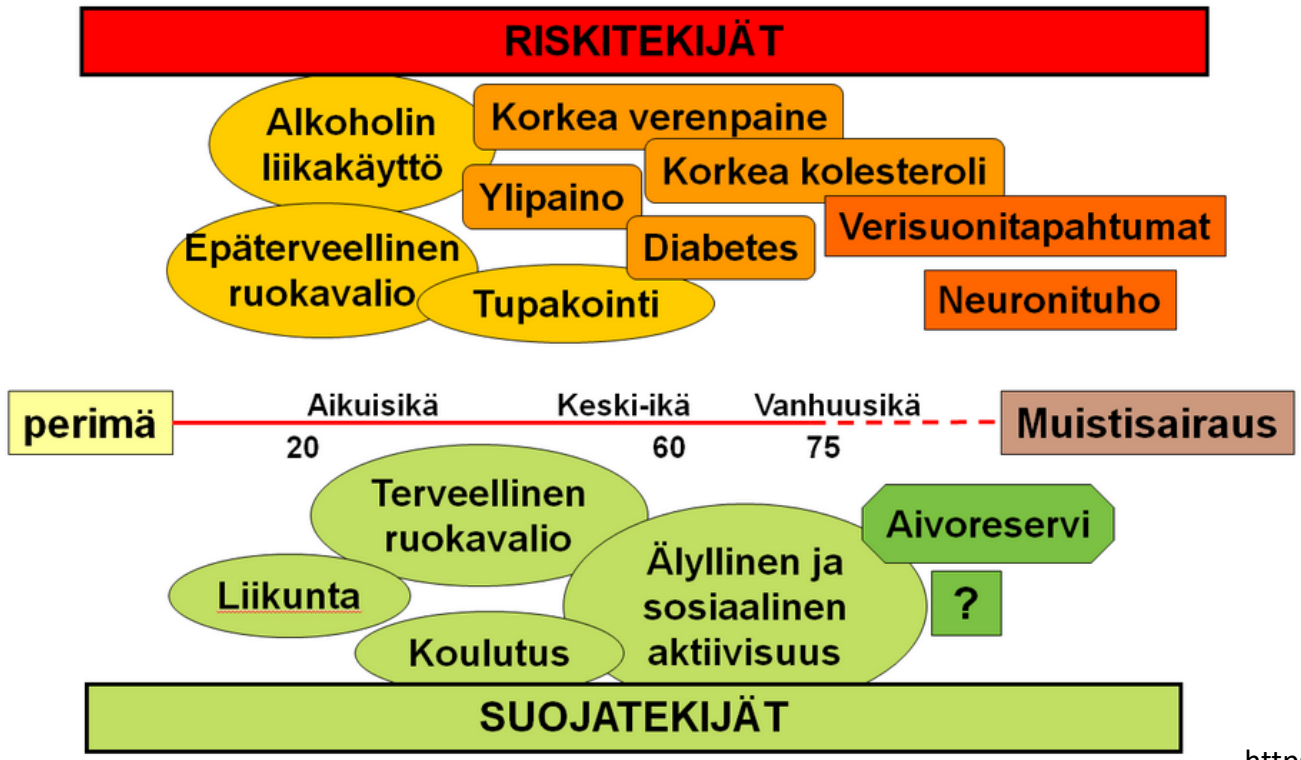
Vältä yksinäisyyttä, hae apua masennukseen

- Yksinäisyys on keskeinen ikääntyneiden terveyttä, toimintakykyä ja kognitiota uhkaava riskitekijä
  - Vähentää n. 6 toimintakykyistä elinvuotta ja olevan siten riskitekijänä tupakoinnin veroinen!
  - Oleellista näyttäisi olevan kokemus yksinäisyydestä sekä mielekkäiden roolien puute ennemmin kuin sosiaalisen verkoston koko
- Miellyttävät sosiaaliset tilanteet ylläpitävät myös muistisairaan kognitiota
- **On hienoa, että olette mukana yhdistystoiminnassa!!**

Pitkälä, K., & Strandberg, T. (2018). Sairauksien ehkäisy kannattaa vielä vanhanakin. *Duodecim*, *134*(11), 1141-1148.

Muistisairaudet

- Muistisairauksilta suojaavat tekijät ovat suurelta osin samoja kuin muutakin terveyttä edistävät tekijät!

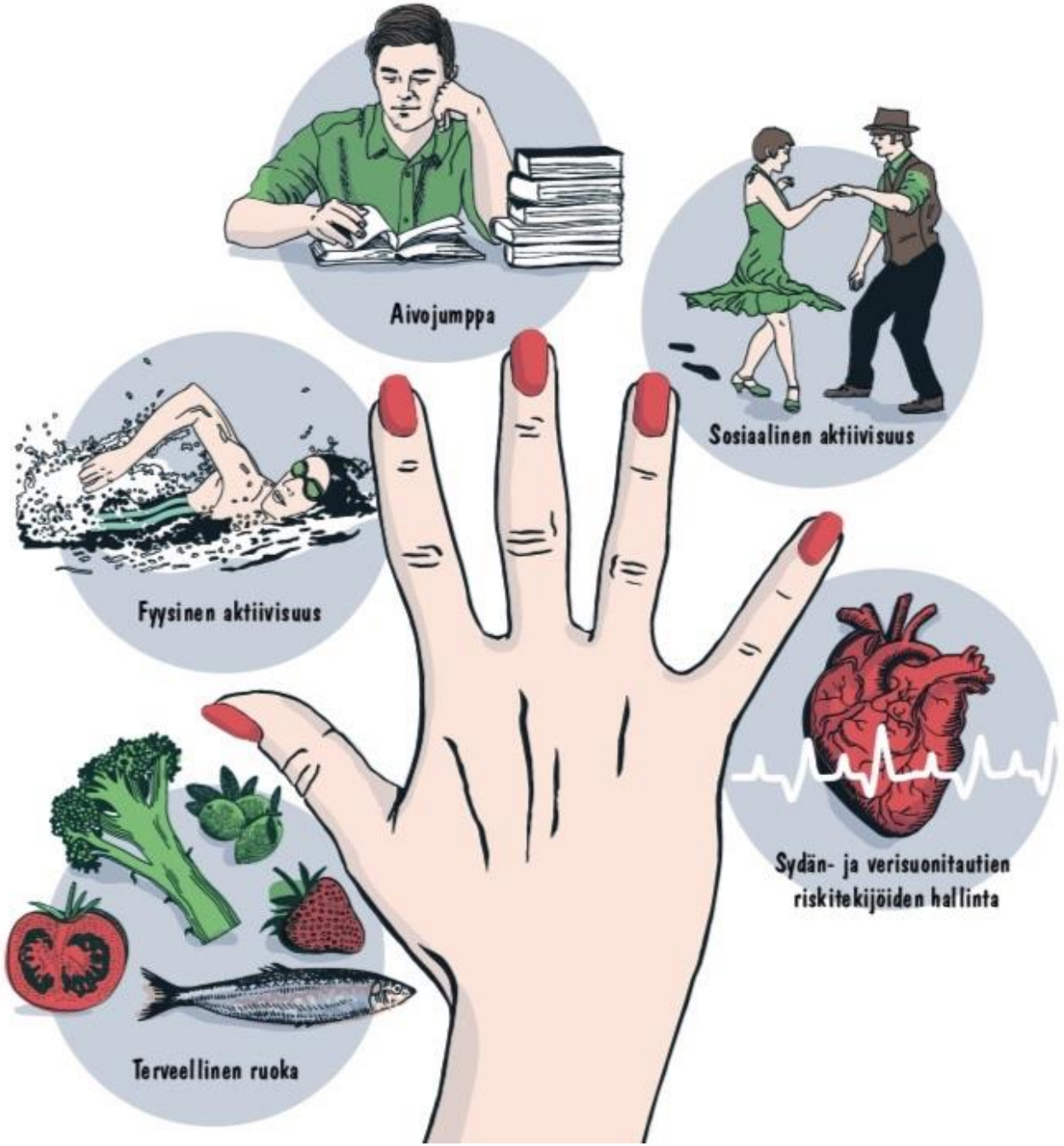


https://thl.fi/aiheet/kansantaudit/muistisairaudet/muistisairauksien-riskitekijat

Muista viisi asiaa!

- Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy/hoito
- Liikuntaharrastus
- Terveellinen, proteiinipitoinen ruokavalio
- Aivojumppa
- Sosiaalinen aktiivisuus

www.thl.fi/finger



Loppupäätelmät

- AGel amyloidoosin oireet alkavat tyypillisesti n. 40 vuoden iässä ja niiden esiintyvyys ja mahd. myös vaikeus-aste lisääntyvät ikääntyessä
- AGel-potilaat eivät valitettavasti ole suojassa muiltakaan ikääntymismuutoksilta
- Ikääntyessä keskeisintä on toimintakyvyn ja elämänlaadun ylläpitäminen
- Oma aktiivinen elämäntapa on paras keino tukea toimintakykyistä vanhuutta

Toimintakykyistä syksyn jatkoa!