

Systemiska amyloidoser – ny behandling gör tidig och exakt diagnos allt viktigare

PER WESTERMARK, professor,
överläkare, institutionen för
genetik och patologi, Rudbeck-

laboratoriet, Uppsala
universitet
per.westermark@genpat.uu.se



Amyloid och amyloidosis uppfattades länge som något tämligen sällsynt. För den svenska allmänheten var begreppen okända, om man bortser från området runt Skellefteå och Piteå, där bl a det arbete som patientföreningarna mot familjär amyloidosis utfört lett till större allmän kunskap. Situationen har sedermera ändrats radikalt, främst genom den ökande insikten att amyloidbildning med all sannolikhet är av avgörande betydelse för uppkomsten av Alzheimerdemens och för betacellsskadan vid typ 2-diabetes. Att amyloidbildning även sker i samband med de högaktuella prionsjukdomarna har ytterligare ökat intresset för amyloid.

Proteinfibrill med stor motståndskraft

Med begreppet amyloid omfattas en rad biokemiskt olika proteininlagringar med vissa gemensamma egenskaper. Kunskapen om dessa olika amyloidformer har under senare år ökat mycket kraftigt, och även om vi fortfarande endast fragmentariskt förstår uppkomstmekanismerna finns idag basal kännedom om hur de ingående molekylerna ger upphov till amyloid. Gemensamt för all amyloid är en fibrill bestående av ett protein, där de enskilda molekylerna är lagrade vinkelrätt mot fibrillriktningen och där framför allt vätebindningar mellan molekylerna ger stor stabilitet åt fibrillen (Figur 1).

Karakteristisk är den betastruktur som dominerar de ingående molekylerna. Genom denna uppbyggnad får fibrillen stor motståndskraft mot kroppens egna proteolytiska nedbrytningsmekanismer, något som kännetecknar alla amyloidsubstanser. Under de senaste åren har studier av hur amyloidfibrillen byggs upp och vilka egenskaper denna fibrill har dominerat all amyloidforskning [för översikt, se 1, 2].

Amyloidoser, alzheimer, diabetes och prionsjukdomar

Grovt kan man dela in amyloidformerna i sådana som ger upphov till bestämda amyloidosiser och sådana där amyloidinlagringar förekommer som en markör men där vi ännu inte vet deras exakta patogenetiska betydelse [1]. Till de senare hör de

nu mycket uppmärksamade amyloidformerna i hjärnan vid alzheimerdemens och vid prionsjukdomar [2] och i Langerhans öar vid typ 2-diabetes. Till de förra hör däremot de »klassiska» systemiska amyloidoserna och en del mer ovanliga familjära systemamyloidosiser (Tabell I) [för nomenklatur, se 1].

Amyloidinlagringar går att påverka

Amyloidinlagringar har ofta betraktats som stationära och opåverkbara. Nyare data har emellertid visat att det råder ett visserligen stillsamt men dynamiskt förhållande mellan proteinmolekyler i fibrillen och lösliga monomerer. Detta innebär bl a att om amyloidfibrillbildning upphör genom att tillgången på substrat minskar kommer befintliga amyloidfibriller långsamt att upplösas och försvinna. Det finns åtskilliga bevis på att denna uppfattning gäller i praktiken. Vid AA(sekundär)-amyloidosis har amyloidinlagringar, liksom symtom uppkomna därav, visats minska då den bakomliggande inflammatoriska aktiviteten tryckts ned eller försvunnit, beskrivet redan 1924 av H Waldenström [3]. Det finns också många fall av spontan regress av systemisk amyloidosis publicerade.

Levertransplantation stoppar progressen av sjukdomen hos majoriteten av patienterna med svensk familjär transthyretinamyloidosis, ett tillstånd där ett mutant protein syntetiseras i levern. Framgångsrik behandling av den klon plasmaceller som producerar den fibrillbildande lätta immunoglobulinkedjan vid systemisk AL-amyloidosis (primär eller myelomberoende amyloidosis) har också i många fall lett till att amyloidosisens progress hejds, även om behandlingsresultaten vid just denna sjukdom är mindre goda.

Metoder att medikamentellt lösa upp befintliga amyloidmassor finns ännu inte. Inte heller finns kliniskt verksamma inhibitorer som påverkar fibrillbildning, men den intensifierade alzheimerforskningen kan tänkas så småningom ge resultat som är applicerbara också på andra former av amyloidosis.

Den ökande kunskapen om olika amyloidformers biokemiska natur och deras patogenes har också lett till en rad behandlingsmetoder, som visserligen ännu är långtifrån tillräckliga men ändå i vissa fall hoppgivande. Då de nuvarande behandlingsformerna är fundamentalt olika för de skilda amyloidformerna är det uppenbart att det inte längre är tillräckligt att kunna ställa diagnosen systemisk amyloidosis.

De indirekta metoderna att bestämma typen av amyloid är osäkra och kan leda till felaktiga slutsatser. Exempelvis kan AL-amyloidosis uppkomma hos en individ med reumatoid artrit (där

SAMMANFATTAT

De systemiska amyloidosiser som förekommer i Sverige är främst AL-, AA- och transthyretinamyloidosis.

De nya behandlingsmetoderna för dessa sjukdomar är ofta drastiska och skiljer sig radikalt för de olika biokemiska formerna.

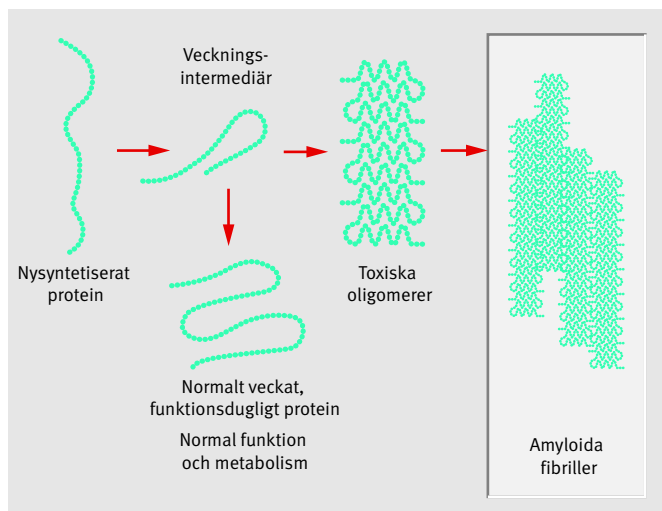
Tidig diagnos är en förutsättning för framgångsrik terapi och kräver sannolikt ett mer omfattande biopsitagande och dessutom bedömning av en erfaren patolog.

Diagnosen måste omfatta direkt typbestämning av amyloidformen, då bedömning

grundad på andra faktorer, t ex förekomst av M-komponent, kan leda fel.

Utförandet av denna typ av diagnostik bör begränsas till ett eller högst ett par laboratorier i landet, något som för övrigt gäller många andra ovanliga sjukdomar.

Med hänsyn till de systemiska amyloidosernas svårighetsgrad och relativa sällsynthet vore det även en klar fördel om typningsdiagnostiken kunde samordnas mellan flera länder, i första hand inom Norden.



Figur 1. Kärnan i amyloidfibrillen består av protein med betaflakstruktur. Ett flertal tunna filament aggregerar sidledes och bildar den slutliga, stabila fibrillen. Mindre proteinaggregat (toxiska oligomerer) anses vara patogenetiskt viktiga för cellskada vid de olika amyloidinlagringarna. Från Merlini et al [20].

AA-amyloidosis skulle förväntas). Även om det är ovanligt förekommer AA-amyloidosis ibland hos individer där ingen känd bakomliggande sjukdom finns. Därför är en exakt biokemisk artbestämning av amyloidformen nödvändig. En sådan kan i de flesta fall utföras med relativt enkla metoder.

Toxisk effekt ger celledöd

Det är uppenbart att stora amyloidmassor, som t ex vid AL-amyloidosis, rent mekaniskt kan påverka organfunktionen. Det är också lätt att inse att interstitiella inlagringar kan utgöra ett hinder för metabolt utbyte mellan celler och blodbana. Under senare år har emellertid ytterligare en mekanism blivit alltmer aktuell. Det har visat sig att aggregerat amyloidprotein kan utöva någon form av toxisk effekt på intilliggande celler och därigenom leda till celledöd. Härvid verkar det vara små proteinaggregat (oligomerer, ibland kallade protofibriller), på väg att bilda fibriller, som är toxiska (Figur 1).

Den exakta strukturen hos aggregaten liksom hur dessa intervernerar med celler är fortfarande oklart. Mekanismen har framför allt diskuterats när det gäller lokala amyloidinlagringar i hjärnan vid Alzheimers sjukdom och i de langerhanska öarna vid typ 2-diabetes. Emellertid verkar oligomerbildning och toxisk effekt vara ett universellt fenomen hos amyloidfibrillproteiner (åtminstone in vitro) [4] och är antagligen förklaringen till den ganska omedelbara sänkningen av brain natriuretic factor (BNF) vid lyckad behandling av AL-amyloidosis [5].

De vanligaste systemiska amyloidoserna

Tabell I visar de vanligaste formerna av systemisk amyloidosis i Sverige.

AL-amyloidosis benämndes förr primär eller myelomassocierad amyloidosis. Vid den oftast snabbt dödande systemiska AL-amyloidosen (A = amyloid, L = immunoglobulin light chain) produceras i överskott en monoklonal lätt immunoglobulinkedja av en plasmacellsklon i benmärgen. Denna klon kan antingen vara malign (multipelt myelom) eller benign (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS). Den lätta immunoglobulinkedjan cirkulerar fritt med plasma och deponeras så småningom som amyloid i olika vävnader. Det deponerade

AL-proteinet är nästan alltid kluvet och saknar en stor del av det konstanta segmentet. Om klyvningen är en nödvändig händelse för fibrillbildningen är fortfarande oklart. Klart är emellertid att endast vissa lätta immunoglobulinkedjor är amyloidogena, dvs har förmåga att polymerisera till fibriller. Denna variation i benägenhet att bilda amyloid beror med all sannolikhet på subtila skillnader i aminosyrasekvens. Lätta immunoglobulinkedjor av lambdatyp ger oftare upphov till amyloid än kappakedjor. Särskilt amyloidogena är lambdakedjor tillhörande subgrupp VI.

AL-amyloidosis är i allmänhet systemisk. Mer sällsynt är en lokal, ofta tumörlik amyloidinlagring av samma biokemiska natur. Denna kan t ex uppträda i hud, urinblåsa, luftvägar, mamma eller hjärna. Här antas att en lokal plasmacellsklon producerar den amyloidogena lätta immunoglobulinkedjan.

De kliniska konsekvenserna av systemisk AL-amyloidosis beror till stor del av vilka vävnader och organ som amyloidinlagringarna drabbar. I vissa fall ses massiva inlagringar i myokardiet, ledande till hjärtförstoring och hjärtdöd, medan andra har små hjärtinlagringar men i stället lever-, mjält- och njurdepositioner. Ytterligare andra har svåra tarmvägginlagringar och kanske endast små amyloidmängder på andra ställen.

Alla tänkbara variationer förekommer, och symtomen blir därigenom mycket växlande och diagnosen därför ofta fördröjd. Orsaken till denna variabilitet är fullständigt okänd, men ett flertal olika faktorer kan vara av betydelse. En sådan är olika monoklonala lätta kedjors tänkbara reaktivitet med eller affinitet till skilda vävnadsfaktorer. Sådana kan vara basalmembran-komponenter eller proteoglykaner. Båda dessa grupper av substanser finns i olika omfattning påvisbara i alla amyloidinlagringar, inte bara vid AL-amyloidosis.

Prognosen är ytterst allvarlig. I de flesta fall avlider patienten inom få år efter diagnos, även om enstaka individer klarar sig betydligt längre. Behandlingen riktas mot den immunoglobulinproducerande plasmacellsklonen. Högdosbehandling med dexametason och melfalan rekommenderas av vissa centra som förstahandsval [6].

Transplantation kan vara effektiv i fall där inlagringarna drabbar främst ett organ. Sålunda har ibland hjärt- eller levertransplantation utförts med gott resultat åtminstone på kort sikt. Hos en selekterad grupp med begränsad sjukdom och med tidig diagnos görs perifer stamcellstransplantation [7]. Vissa centra har rapporterat goda framgångar med denna terapi [8], men tyvärr upptäckts AL-amyloidosis ofta först sent i sjukdomsförloppet.

AA-amyloidosis (sekundär systemisk amyloidosis) uppträder som en följd av en kronisk inflammatorisk sjukdom, i Sverige numera främst reumatoid artrit. AA-amyloidosis ses dock också emellanåt vid många andra inflammationssjukdomar, t ex morbus Bechterew, psoriasisartrit och Crohns sjukdom. Vid enstaka tillfällen kan ingen säker bakomliggande sjukdom påvisas.

Amyloidproteinet vid AA-amyloidosis är protein AA, ett N-terminalt proteolytiskt fragment av apolipoproteinet serum AA (SAA). SAA, som främst finns i HDL, är ett känsligt akutfasprotein. Det syntetiseras av levern och finns normalt i mycket låg koncentration i plasma. Vid akut inflammation ökar leverns SAA-syntes mycket snabbt under påverkan av olika interleukiner (IL-1, IL-6 och TNF α), och SAA-nivåerna kan stiga till >1 g/l. Långvarigt, kraftigt förhöjt SAA-värde i plasma är sannolikt den viktigaste patogenetiska faktorn vid AA-amyloidosis. Då långt ifrån alla med hög SAA-koncentration i plasma får AA-amyloidosis måste också andra patogenetiska mekanismer spela roll. SAA är ett protein med flera isoformer. Hos mus bildar en-

TABELL 1. De viktigaste systemiska amyloidosformerna. Asterisk markerar sådan som hittills med säkerhet påträffats i Sverige.

Amyloidprotein	Prekursor	Amyloidsjukdom	Vanligaste manifestation	Exempel på behandling
AA	Serum AA (SAA)	Sekundär (reaktiv)*	Nefropati	Antiinflammatorisk
AL	Lätt IG-kedja	Primär och myelomassocierad*	Nefropati, kardiomyopati, polyneuropati m m	Cytostatika eller stamcellstransplantation
A β 2M	β 2-mikroglobulin	Dialysassocierad*	Artropati m m	Njurtransplantation
ATTR	Transtyretin (vildtyp)	Senil*	Kardiomyopati	–
ATTR	Transtyretin (mutant)	Familjär*	Polyneuropati, kardiomyopati (nefropati)	Levertransplantation
AGel	Gelsolin	Familjär*	Finsk typ (polyneuropati, nefropati)	–
AFib	Fibrinogen α -kedja	Familjär	Nefropati m m	Levertransplantation
AApoA-I	Apolipoprotein A-I	Familjär*	Nefropati m m	
ALys	Lysozym	Familjär	Nefropati m m	
ACys	Cystatin C	Familjär	Isländsk typ (CNS-blödning)	

dast en isoform amyloid, och det är möjligt att det också hos människa finns isoformer med särskild benägenhet för amyloidbildning. Detta är dock sannolikt endast en bidragande faktor; flera olika isoformer har visats ge upphov till amyloidos hos människa.

Medan inlagringarnas fördelning växlar ytterst starkt vid AL-amyloidos har AA-amyloidos ett mer uniformt inlagringsmönster. De enorma inlagringar som ibland kan föreligga vid AL-amyloidos ses nästan aldrig. Symtomgivande depositioner finns främst i njurar, där glomerulära inlagringar leder till proteinuri i de flesta fall och nefrotiskt syndrom hos somliga individer. Det finns en mindre känd AA-amyloidosvariant utan glomerulusinlagringar men med mycket utpräglat vaskulärt engagemang [9]. Diagnosen hos dessa patienter missas inte sällan. Progredierande njurinsufficiens är vid båda typerna ofta följden om inte tillståndet hejdas i sin utveckling. Inlagringar i mjälte och binjurar är regel, men sällan symtomgivande. Tyreoideainlagringar kan ge amyloid struma, något som sällan ses hos oss men som är vanligt inom vissa andra geografiska områden. Kärninlagringar kan ge kärlskörhet i tex urinblåsa och tarm.

AA-amyloidos verkar ha blivit ovanligare under senare år. Mest sannolikt beror detta på en betydligt aggressivare behandling av reumatoid artrit, vilket leder till lägre SAA-koncentration i plasma. Prognosen vid AA-amyloidos är bättre än vid AL-amyloidos. Många patienter lever tio år och mer med diagnoserad sjukdom. Amyloidinlagringarna kan inte påverkas direkt terapeutiskt men intensiv behandling av grundsjukdomen, som trycker ned SAA-produktionen, kan stoppa sjukdomens progress. Det finns också klara belegg för att befintlig amyloid i sådana fall med tiden löses upp, och även förbättrad njurfunktion har kunnat påvisas. Här har moderna TNF α -hämmare en plats. Njurtransplantation kan utföras med gott resultat i fall där njurskadan är irreversibel.

Transtyretinderiverad amyloidos. Transtyretin (TTR; tidigare prealbumin) är ett av främst levern producerat plasmaprotein. Systemamyloidos av TTR-natur finns dels i familjär form, dels som icke-ärförlig senil systemamyloidos. Vid den vanliga svenska familjära formen, känd som familjär amyloidotisk polyneuropati (FAP), föreligger en punktmutation i TTR-genen, ledande till ett utbyte av aminosyran valin i position 30 mot metionin. Denna lilla förändring gör TTR, som normalt är en homotetramer, något mindre stabil och därför benägen att dissociera till monomerer. Detta tycks vara ett avgörande steg för amyloidfibrillbildning, som sannolikt sker från monomerer.

Exakt hur detta går till är dock inte känt, och ytterligare faktorer medverkar sannolikt, eftersom endast ett fåtal av dem som bär den muterade TTR-genen utvecklar sjukdomen [10]. Det bör påpekas att TTR-amyloidos beroende på andra mutationer också påträffats i Sverige.

Den vanliga svenska FAP-formen ger sig i allmänhet till känna i medelåldern och startar oftast som en progressiv perifer polyneuropati. De nedre extremiteterna drabbas vanligen först, men polyneuropatin blir så småningom mer omfattande och engagerar även det autonoma nervsystemet med impotens, tarm- och blåsrubbning samt ortostatisk hypotension som följd. Även andra organ blir sårbara för amyloidinlagringar, och hjärtsymtom av olika slag förekommer hos många. Ögonproblem beroende på amyloidutfällningar i glaskroppen är vanliga och kan förekomma isolerat. Sjukdomens förlopp varierar men är hos många svårt invalidiserande och leder till döden inom 10–15 år.

Vissa former av TTR-amyloidos kan idag behandlas med levertransplantation, då man alltså avlägsnar den huvudsakliga producenten av det muterade proteinet och ersätter den med ett organ som ger normalt protein. Förhoppningen är att sjukdomens progress stoppas då mycket lite mutant protein produceras (liten produktion finns i korioidea, plexus chorioideus och pankreasöarnas glukagonceller), och resultaten talar för att sjukdomen stoppar upp och överlevnaden förlängs, framför allt vid transplantation tidigt i sjukdomsförloppet [11]. Levertransplantation har kommit att bli en relativ standardbehandling runt om i världen. Eftersom destabilisering av TTR-tetrameren är en nyckelhändelse i amyloidutvecklingen pågår det nu kliniska försök med substanser som kan stabilisera molekylen [12].

Många andra mutationer i TTR-genen med amyloidos som följd finns publicerade och nya upptäcks årligen. Kliniken varierar hos dessa, och vissa är förknippade med progressiv kardiomyopati. En sådan variant är sedan länge känd från Danmark [13]. Familjer med andra mutationer med kardiomyopati som huvudsymtom har nu beskrivits också från Sverige.

Senil systemamyloidos är, åtminstone hos oss, den vanligaste av alla systemamyloidosformer och drabbar upp till 25 procent av individer >70 år. Här är det normalt (inte muterat) TTR som ger upphov till fibriller. Symtomgivande senil systemamyloidos förekommer främst hos män över 80 års ålder [14]. Även om inlagringar finns i många vävnader är det nästan enbart hjärtinlagringarna som kan ge konsekvenser. Massiv hjärtamyloidos med kraftig hjärtförstoring utvecklas hos en del [15]. Trots detta är överlevnaden betydligt bättre än vid motsvarande grad av

amyloidinlagring vid AL-amyloidos. Senil systemamyloidos är ett starkt underdiagnostiserat tillstånd som i de allra flesta fall upptäcks vid obduktion – om sjukdomen över huvud taget upptäcks. Ingen kausal terapi finns.

Andra familjära amyloidosformer. Finsk systemisk amyloidos med bl a facial polyneuropati (Meretoja) beror på en mutation i genen för gelsolin, vilket här är det fibrillbildande proteinet. Gelsolinamyloidos finns också på andra håll i världen. Ovanliga familjära amyloidosformer, alla beroende på punktmutationer, utgår från apolipoprotein A-I, apolipoprotein A-II, fibrinogen α -kedja eller lysozym [16]. Av dessa finns endast amyloidos i samband med mutation i apolipoprotein A-I-genen beskriven från Sverige. Ytterligare några extremt sällsynta familjära systemamyloidosformer finns beskrivna.

Amyloidos av beta-2-mikroglobulin är en form av systemisk amyloidos som nästan enbart drabbar individer som behandlas med kronisk hemodialys och är ovanlig i Sverige. Beta-2-mikroglobulin, som är den korta kedjan i MHC klass I, har strukturell likhet med den konstanta delen av lätt immunglobulinkedja. Vid hemodialys, åtminstone med äldre typ av filter, kan plasmakoncentrationen av beta-2-mikroglobulin öka, och därmed föreligger risk för amyloidutveckling. Inlagringarna kan drabba många organ, men distributionen av denna amyloidosform är ovanlig med predilektion för ben och leder.

Diagnostik: misstanken måste finnas

Den viktigaste faktorn för korrekt diagnos är att komma på misstanken om amyloidos. Denna misstanke dyker alltför ofta upp först efter en lång tids utredande, vilket är olyckligt då möjligheten till framgång i terapin kan vara helt avhängig av tidig diagnos [17]. När misstanken väl finns utförs en biopsi för histologisk analys, som fortfarande är den enda säkra metoden att uppnå diagnos. Vid de systemiska amyloidoserna kan en biopsi tas från ett symtomgivande organ, t ex njure eller hjärta, men det är i allmänhet bättre att starta med provtagning från en vävnad där amyloid brukar finnas.

Det vanligaste biopsistället var tidigare rektums slemhinna, eftersom amyloid vid alla systemiska former brukar finnas i gastrointestinala kärlväggar. Också subkutis brukar innehålla amyloidinlagringar, både i kärlväggar och runt enskilda fettceller. Biopsi från subkutis över bukväggen rekommenderas numera, då den är komplikationsfri, enkel, snabb och lika tillförlitlig som den något mer krångliga och för patienten otrevliga rektalbiopsin [18].

Bukfettbiopsi kan utföras med finnålsinstrumentarium men med förhållandevis grov nål, gärna med 1 mm i diameter. Den aspirerade fettvävnaden stryks ut på objektglas, vilka sedan skickas till patologilaboratoriet för specialfärgning och analys. Tekniken kräver träning, och om inte tillräckligt material erhålls blir den otillförlitlig. Många skär därför i stället ut en liten bit subkutan fettvävnad för analys. En grov stansbiopsi som också omfattar fettvävnad är ett alternativ, som många gånger visat sig fungera. Fördelen med sådant material är också att det går att använda för typbestämning (se nedan).

Diagnostiska begränsningar

Bukfettbiopsins enkelhet gör att den är billig och kan utföras generöst även vid ringa misstanke. Som alltid finns diagnostiska begränsningar. I enstaka fall finns endast obetydliga amyloidinlagringar i fettvävnad, varför negativ biopsi vid stark misstanke alltid bör föranleda ombiopsi, eventuellt på annan lokal. De vanligaste felkällorna är emellertid mänskliga och tyvärr inser man inte alltid hur viktig en korrekt amyloiddiagnos är. Bi-

FAKTA 1. Exempel på feldiagnoser

Patient 1. 65-årig kvinna, anlagsbärare för familjär amyloidos (TTRV30M), med symtom men med upprepade negativa biopsier.

- Kirurgisk bukfettbiopsi visar rikligt med amyloid, som typbestäms till TTR-amyloidos.

Exempel på underdiagnostik.

Patient 2. 66-årig kvinna, som enlångt anamnes har »PAD-diagnostiserad leveramyloidos, för övrigt väsentligen frisk«, kommer nu med stigande levervärden och leverinsufficiens.

- Leverbiopsi visar portal hepatit. Ingen amyloid.
- Eftergranskning av tidigare

biopsi från 1990-talet visar överfärgade snitt, ingen amyloid.

Sålunda överdiagnostik. Som tur är behandlades patienten aldrig för sin felaktiga diagnos.

Patient 3. 80-årig kvinna med ekkymoser.

- Bukfettbiopsi med finnål visar ingen amyloid.
- Senare hudbiopsi innehåller amyloid i övre dermis, och eftergranskning visar att finnålsbiopsin i verkligheten var positiv.

Kirurgisk fettbiopsi med typning visar systemisk AL-amyloidos av lambdatyp.

opsimaterialet måste innehålla vävnadsfragment, inte bara fett droppar. Ännu oftare görs misstagen på patologilaboratoriet. Amyloiddiagnostik är inte helt trivial. Både över- och underdiagnostik är mycket vanligt förekommande, vilket illustreras av några tämligen färsk patientfall (Fakta 1).

Att bedöma amyloidprov kräver sålunda träning, som vanligtvis inte uppnås genom studier av det blandade material som når våra laboratorier. Säkerheten i diagnostiken ökar betydligt om biopsier för amyloiddiagnostik vid större laboratorier koncentreras till en eller två diagnostiker.

Det finns ett antal vanliga felkällor, som man som patolog bör känna till. I tunna snitt framgår ofta inte den för diagnosen nödvändiga gröna dubbelbrytningen efter kongorödfärgning. Vi brukar därför till denna diagnostik använda 10 μ m tjocka snitt. I stället för att bädda in fettvävnad och framställa snitt gör vi egna utstrykspreparat, vilket ger tjockare partiklar, som är betydligt bättre att bedöma.

Den kongorödfärgning som används på de flesta laboratorier innebär också problem, eftersom den lätt leder till överfärgning. Vi har därför utvecklat en egen, svagare och därmed specifik färgningsvariant (recept kan fås från oss). Slutligen är långtifrån alla mikroskop lämpliga för amyloiddiagnostik.

Exakt typbestämning krävs idag

Idag räcker det inte med diagnosen amyloidos utan en exakt biokemisk typning skall krävas. Att gå efter de kliniska fynden kan leda fel. Lachmann och medarbetare [16] fann att nästan 10 procent av 350 konsekutivt undersökta patienter, som remitterats under diagnosen AL-amyloidos, i verkligheten hade familjär amyloidos, i deras material oftast av fibrinogenursprung. Ett flertal av dessa initialt feldiagnostiserade patienter hade också monoklonalt protein (MGUS) i plasma.

Immunhistokemisk bestämning av amyloidtyp går för vissa former men är ofta osäker, då lämpliga kommersiellt tillgängliga antisera saknas. Vi har därför utvecklat en metod som bygger på Western blot, där vi använder egna primära antisera, huvudsakligen framställda i kanin [19]. Metoden erfordrar en liten kirurgisk biopsi från subkutan fettvävnad, som inte får läggas i formalin utan insänds ofixerad. Efter avfettning av biopsin extraheras denna med ett denaturerande medel som löser amyloidfibriller, och vi kan sedan direkt utföra analysen.

För denna bestämningsmetod har vi tagit fram en rad speci-

fika antikroppar mot de i Sverige vanliga typerna av systemisk amyloid (AA, AL-kappa och AL-lambda samt TTR). Hos majoriteten av patienter med systemamyloidosis kan på detta sätt sjukdomen bestämmas till sin natur. Undantagen utgör de mindre än 10 procent av patienterna som saknar eller har mycket liten mängd amyloid i fettvävnaden. Dit hör de fåtaliga fallen med beta-2-mikroglobulinamyloid och enstaka individer med AL-amyloidosis.

Förbättrad diagnostik genom specialverksamhet

Typbestämning av amyloid är en svår och ännu inte fullständigt utvecklad specialverksamhet. Antalet bestämningar är begränsat och säkerheten skulle bli kraftigt förbättrad om typbestämningarna koncentrerades till ett eller möjligen ett fåtal laboratorier. Det är en verksamhet som man med fördel skulle kunna samordna inom de nordiska länderna.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda SI, et al. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2005;2:1-4.
2. Ingelsson M, Nilsson L, Basun H, Aquilonius SM, Lannfelt L. Konformationsförändrade proteiner orsakar neurodegenerativa sjukdomar. *Läkartidningen*. 2005;47:3542-51.
3. Waldenström J. Reversibility and constancy of amyloidosis. In: Wegelius O, Pasternack A, editors. *Amyloidosis*. London: Academic Press; 1976. p. 543-8.
4. Kaye R, Head E, Thompson JL, McIntire TM, Milton SC, Cotman CW, et al. Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science*. 2003;300:486-9.
5. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, Perlini S, Perfetti V, Bosoni T, et al. Circulating free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL amyloidosis. *Blood*. 2006;107:3854-8.
6. Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood*. 2004;103:2936-8.
7. Mollee PN, Wechalekar AD, Pereira DL, Franke N, Reece D, Chen C, et al. Autologous stem cell transplantation in primary systemic amyloidosis: the impact of selection criteria on outcome. *Bone Marrow Transpl*. 2004;33:271-7.
8. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Therneau TM, Larson DR, Plevak MF, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case control study. *Blood*. 2004;103:3960-3.
9. Westermark GT, Sletten K, Westermark P. Massive vascular AA-amyloidosis. A histologically and biochemically distinctive subtype of reactive systemic amyloidosis. *Scand J Immunol*. 1989;30:605-13.
10. Suhr OB, Svendsen IH, Andersson R, Danielsson A, Holmgren G, Rånöf PJ. Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. *J Intern Med*. 2003;254:225-35.
11. Suhr OB, Friman S, Ericzon BG. Early liver transplantation improves familial amyloidotic polyneuropathy patients' survival. *Amyloid*. 2005;12:233-8.
12. Johnson SM, Wiseman RL, Sekijima Y, Green NS, Adamski-Werner SL, Kelly JW. Native state kinetic stabilization as a strategy to ameliorate protein folding diseases: a focus on the transthyretin amyloidosis. *Acc Chem Res*. 2005;38:911-21.
13. Rånöf I, Alves IL, Rånöf PJ, Husby G, Costa PP, Saraiva MJ. A Danish kindred with familial amyloid cardiomyopathy revisited: identification of a mutant transthyretin-methionine111 variant in serum from patients and carriers. *Am J Med*. 1992;93:3-8.
14. Pitkänen P, Westermark P, Cornell GG III. Senile systemic amyloidosis. *Am J Pathol*. 1984;117:391-9.
15. Johansson B, Westermark P. Senile systemic amyloidosis: a clinicopathological study of twelve patients with massive amyloid infiltration. *Int J Cardiol*. 1991;32:83-92.
16. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med*. 2002;346:1786-91.
17. Merlini G. Treatment of primary amyloidosis. *Sem Hematol*. 1995;32:60-79.
18. Westermark P. Diagnosing amyloidosis. *Scand J Rheumatol*. 1995;24:327-9.
19. Westermark P, Davey E, Lindbom K, Engqvist S. Subcutaneous fat tissue for diagnosis and studies of systemic amyloidosis. *Acta Histochem*. 2006;108:209-13.
20. Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidosis: clearer understanding of the molecular mechanisms offer hope for more effective therapies. *J Intern Med*. 2004;255:159-78.

Läkartidningens nya jobbsajt

Genom www.lakartidningen.se och www.internetmedicin.se ökar vi trafiken till Sveriges största annonsplats för lediga läkartjänster, den nya jobbsajten Karriär&Arbete.

Utmanande saklig

Läkartidningen