

p-2 Avleiringsykdommer

Publisert: 23.05.2024
Tale Norbye Wien (T25.1)

Innhold

p-2.1	Amyloidose.....	s.1	p-2.1.1.2	Tabell 2. Aktuelle undersøkelser og tegn på organaffeksjon.....	s.10
p-2.1.1	Tabeller	s.7			
p-2.1.1.1	Tabell 1. Klassifisering av amyloidose....	s.7			

p-2.1. Amyloidose

Publisert: 23.05.2024
Tale Norbye Wien

Kort oppsummering

Amyloidose er en heterogen gruppe sykdommer som skyldes ekstracellulær avleiring av feilfoldet protein, amyloid. Symptombildet spenner fra avleiringer av minimal klinisk betydning til alvorlig, livstruende organsvikt. Bevissthet om sykdommen er avgjørende for riktig diagnostikk med typebestemmelse. Mange pasienter har sammensatte symptomer med affeksjon av flere organsystemer. Et godt tverrfaglig samarbeid i utredning, behandling og oppfølging er viktig. Tidlig igangsatt behandling er avgjørende for prognose og livskvalitet. De siste årenes nye diagnostiske verktøy og nye sykdomsmodifiserende terapeutiske muligheter har forbedret behandlingsmulighetene dramatisk for flere typer amyloidose.

Innledning

Amyloidose er en sykdom der et protein i kroppen folder seg feil og avleires i organer. Dette kan skje i ett organ (lokalisert amyloidose) eller i flere organer (systemisk amyloidose). Amyloidavleiring forstyrrer vevsstruktur og organfunksjon. Sykdommen forårsaker et vidt spekter av organmanifestasjoner og den kliniske presentasjon kan ligne mange andre sykdommer. Amyloidosene klassifiseres etter hvilket protein som avleires. Amyloidose kan være ervervet eller arvelig, og avleiringsmønster og prognose varierer mellom de forskjellige typene. For diagnostikk kreves i de fleste tilfeller biopsi av affisert organ, og videre typing av amyloidet. Behandlingen er typespesifikk og kan bedre livskvalitet og overlevelse.

Mer utfyllende informasjon om sykdommen finnes i en norsk [Veileder for diagnostikk og behandling av amyloidose](#) som er tilgjengelig på nettsidene til www.Helsebiblioteket.no og i flere terapikapitler i legemiddelhåndboka som omhandler amyloidose; [T2.2.12.2 AL-amyloidose](#); [T8.6.3 Kardial amyloidose](#) og [T24.2.1.7 Hjerteamyloidose med transtyretinavleiring](#).

Generelt

Begrepet amyloid betegner avleiring i vev av en proteinsubstans hvor hovedkomponenten er feilfoldet protein som danner såkalte amyloide fibriller. Amyloidose er sykdom forårsaket av amyloid som har aggregert ekstracellulært og forstyrrer vevsstruktur og funksjon. Amyloidose klassifiseres ut fra hvilket protein som danner de amyloide fibrillene, dvs. fibrilleproteinene (se Tabell 1 [Tabell 1. Klassifisering av amyloidose \(T25.1.1.1\)](#)). Per i dag kjenner vi til 42 ulike proteiner som danner amyloid i mennesket og hvert av disse proteinene kan gi opphav til en spesifikk type amyloidose. Det er, med sjeldne unntak, bare ett fibrilleprotein tilstede i hvert enkelt tilfelle av amyloidose. Amyloidtypen betegnes med stor A for amyloid, og deretter en forkortelse for det angjeldende fibrilleproteinene. For eksempel for AL-amyloidose er fibrilleproteinene AL, hvor «A» står for amyloid og «L» for lettjede (lette immunoglobulinkjeder). Videre klassifiseres amyloidosene ut fra avleiringsmønsteret; systemisk med affeksjon av flere organsystemer, eller lokalisert, med avleiringer kun i ett organsystem og dessuten ut fra om amyloidosen er ervervet eller arvelig (Tabell 1 [Klassifisering av amyloidose Tabell 1. Klassifisering av amyloidose \(T25.1.1.1\)](#)).

Ved systemisk amyloidose har fibrilleproteinene en forløper i sirkulasjonen, dvs. et serumprotein, og de vanligst forekommende systemiske amyloidosene er AL-, ATTR- og AA-amyloidose. Disse typene amyloidose er nærmere omtalt i avsnittet «Etiologi» under. Noen former for amyloidose, som AL-amyloidose, finnes i både lokalisert og systemisk variant med helt ulik prognose.

Lokalisert amyloidose kjennetegnes av avleiring i nærheten av fibrilleproteinets produksjonssted og har ikke en sirkulerende forløper. Det er verdt å merke seg at innenfor ett organsystem som f.eks. lunge eller urinveier kan

lokalisert amyloidose være multifokal og bilateral. Lokalisert amyloidose er ofte assosiert med aldring. Eksempler på dette er avleiring av atrial natriuretisk peptid som AANP i hjertets atrier, av semenogelin 1 som ASem i sædblæren og -protein i hjernes blodkar ved cerebral amyloid angiopati.

Lokalisert amyloidavleiring er også en del av patofysiologien i noen tilstander som vanligvis ikke klassifiseres som amyloidose, herunder avleiring av -protein og tau ved Alzheimers sykdom, -synuclein (Syn) ved Parkinsons sykdom og Islet amyloid polypeptid (IAPP) ved type 2 diabetes. Disse sykdommene blir ikke nærmere omtalt i denne oversikten.

Etiologi

Det er ikke fullt ut forstått hvorfor proteiner danner fibriller og avleires som amyloid. For noen typer amyloidose forutsetter fibrilledannelse at en viss kritisk konsentrasjon av proteinet er oversteget. Dette sees f.eks. ved tilstander med langvarig inflammasjon som gir økt produksjon av akutfaseprotein serum amyloid (SAA) som er fibrilleprotein ved AA-amyloidose. Tilsvarende sees A2M- amyloidose ved sviktende utskillelse av beta 2 mikroglobulin (2M) ved alvorlig (dialysekrevene) nyresvikt som gir opphopning av A2M.

Strukturen til de amyloide fibrilleproteinene spiller også en rolle i fibrilledannelse. At risikoen for amyloidose øker med alderen tror man skyldes aldersavhengig svikt i kontrollsystemer for proteinfolding. Bestemte punktmutasjoner i genet som endrer proteinets tredimensjonale struktur og forandringer i det proteolytiske miljøet som resulterer i en annen type degradering er kjent fra flere typer av amyloidose. De fleste arvelige amyloidosene er resultat av punktmutasjoner i genet som koder for de respektive fibrilleproteinene. Feilfolding eller proteolytisk spalting av proteinet kan eksponere ellers skjulte regioner av polypeptidkjeden. Dette disponerer for interaksjon med andre molekyler og aggregering. Avleiringen av amyloid er en dynamisk prosess som kan ha en viss reversibilitet, men kan gi irreversibel organskade.

AL-amyloidose er en B-cellesykdom og er nærmere omtalt i eget kapittel ([T2.2.12.2 AL-amyloidose](#)). Fibrilleproteinene er lette immunglobulinkjeder kappa eller lambda og forekommer som systemisk og lokalisert form. I sjeldne tilfeller er fibrilleproteinene tunge immunglobulinkjeder og sykdommen betegnes da AH-amyloidose (H for «heavy chain»). De fleste immunglobulin lette eller tunge kjeder vil ikke danne amyloid, men utredning for systemisk amyloidose bør gjøres hos alle som får påvist klonal B-cellesykdom, jfr. under, i avsnitt om diagnostikk. Ved lokalisert AL-amyloidose har man ikke en underliggende systemisk plasmacellesykdom, men ekstramedullær klonal plasmacellereaksjon, ofte som respons til en lokal inflammatorisk prosess, f.eks. i hud, luftveier eller urinveier. Lokalisert AL-amyloidose er ofte nodulær, og kan være et funn ved tumorutredning. Uavhengig av lokalisasjon krever påvisning av AL i biopsi utredning med tanke på systemisk sykdom, jfr. under, i avsnitt om diagnostikk.

Ved **ATTR-amyloidose** er fibrilleproteinene transtyrelin (TTR). Proteinene er betegnet ut fra sin normalfunksjon som transportprotein i serum for tyroksin og retinol og produseres hovedsakelig av leveren. Transtyrelin sirkulerer som en tetramer, og ved ATTR-amyloidose blir tetramerstrukturen ustabil og dissosierer til TTR-monomerer som danner amyloidfibriller. ATTR-amyloidose forekommer både i en ervervet form som rammer særlig eldre (ATTRwt) og i en sjeldnere forekommende arvelig form (ATTRv). Den ervervede formen skyldes aldersrelatert ustabilitet i TTR, mens den arvelige skyldes punktmutasjon i genet for transtyrelin. Vi kjenner til over 130 ulike slike punktmutasjoner, hvor de fleste er assosiert med ATTR-amyloidose. De vanligste mutasjonene affiserer særlig perifere og autonome nerver samt hjertet. Hjertereffeksjon er hovedmanifestasjon ved ervervet ATTRwt, men den ervervede formen har også ekstrakardiale manifestasjoner, og er nærmere omtalt i eget kapittel om hjerTEAMYLOIDOSE, [T8.6.3 Kardial amyloidose](#) og i kapittel om nukleærmedisinsk diagnostikk [T24.2.1.7 HjerTEAMYLOIDOSE med transtyrelinavleiring](#)).

Ved **AA-amyloidose** er det akutfase-protein serum amyloid A (SAA) som danner fibrillene, og denne formen for amyloidose sees som komplikasjon til kroniske inflammatoriske tilstander med langvarig akutfasereaksjon over flere år. Mens kroniske infeksjonssykdommer inkludert tuberkulose er vanligste årsaker i utviklingsland, har revmatiske sykdommer og kronisk inflammatorisk tarmsykdom vært de vanligste årsakene til AA-amyloidose i industrialiserte land. Med bedre behandling av både infeksjoner og autoinflammatoriske sykdommer, er insidensen av AA-amyloidose som komplikasjon til disse sykdommene fallende. Nye grupper med AA-amyloidose vi har sett de siste årene er personer med svær overvekt; da fettvevet også kan produsere også SAA, og personer som injiserer rusmidler og har hyppige og kroniske infeksjoner i hud og bløtvev. Siden behandling av AA-amyloidose rettes mot grunnsykdommen som forårsaker økt produksjon av SAA, må man alltid søke etter bakenforliggende årsak. I tilfeller hvor man tross grundig utredning ikke finner årsak til AA-amyloidose kaller man sykdommen idiopatisk. Mer om utredning for årsaker til AA-amyloidose i kapittel om AA-amyloidose i [Veileder for diagnostikk og behandling av amyloidose](#).

Symptomer

Symptomene på amyloidose avhenger av hvilke organer som er rammet (Tabell 1. [Tabell 1. Klassifisering av amyloidose \(T25.1.1.1\)](#)) og grad av organeffeksjon. Organsvikten er imidlertid ikke alltid direkte korrelert med mengde amyloid. Avleiringen av amyloid forårsaker organsvikt både ved å fortrenge vevets normale

komponenter og funksjoner og via direkte toksiske effekter. Den toksiske effekten knyttes særlig til fibrillenes forstadier (prefibrillære aggregater).

Ved systemisk amyloidose er symptombildet heterogent og ofte uspesifikt. De første symptomene kan være tretthet eller vektapp, og ettersom avleiringene øker på tilkommer symptomer og tegn på organsvikt. Nyre og hjerte er hyppigst affisert; dernest lever, mage- og tarmkanalen og perifere nerver. Affeksjon av lunger, lymfeknuter, endokrine organer og muskler forekommer, men er mindre vanlig. Flere typer amyloidose kan affisere samme organ (Tabell 1 [Tabell 1. Klassifisering av amyloidose \(T25.1.1.1\)](#)), slik at *typing av amyloidosen er obligat*, selv om fenotypen kan gi hint til hvilke typer man primært vil mistenke.

Hjerteaffeksjon er vanlig ved ATTR- og AL-amyloidose og kan gi symptomer som ødemer, tungpust, ortostatisk hypotensjon, restriktiv kardiomyopati og hjerterytmeforstyrrelser. Den ervervede formen for ATTR, ATTRwt-amyloidose, gir typisk hjerteaffeksjon hos eldre menn. Mange med ATTRwt har hatt karpaltunnelsyndrom flere år forut for hjertesykdommen. Andre ekstrakardiale symptomer ved ATTRwt er spinal stenose, perifer nevropati og bicepseneruptur, og disse symptomene betegnes ofte som «røde flagg» for ATTRwt. Ved avleiring av amyloid i muskler og skjelett mistenkes gjerne AL- og A2M-amyloidose, mens amyloid nevropati taler for AL-, A2M- eller ATTR-amyloidose.

Ved nyreaffeksjon sees vanligvis proteinuri med eller uten nyresvikt. Nyreaffeksjon forekommer hyppigst ved AA og AL, og er karakteristisk for de sjeldnere forekommende amyloidosene ALECT2, AFib, AApoA1, AApoA2 og AApoA4-amyloidose. AA-amyloidose sees oftest etter mangeårig inflammatorisk sykdom som revmatoid artritt eller kronisk inflammatorisk tarmsykdom.

Amyloidose som årsak til polynevropati mistenkes spesielt ved idiopatisk progressiv aksonal polynevropati, særlig hvis det er assosiert karpaltunnelsyndrom, autonom dysfunksjon eller samtidig andre tegn til systemisk amyloidose, som hjerte- eller nyreaffeksjon. Autonom nevropati er tidlig symptom ved både AL og ATTRv-amyloidose og kan blant annet gi ortostatisk hypotensjon, gastrointestinal dysmotilitet, alternerende obstipasjon og diare, vannlatingsplager med pollakisuri og urinretensjon, erektil dysfunksjon, svetteforstyrrelser og forstyrret øyemotilitet.

Noen typiske klinisk scenarier hvor systemisk amyloidose bør vurderes er:

- Tegn på målorgansykdom ved monoklonal gammopati/unormal kappa/lambda-ratio
- Nefrotisk proteinuri/nefrotisk syndrom
- Fortykket venstre ventrikkelvegg (septum 12 mm), spesielt i fravær av hypertensjon
- Sensorisk eller sensorimotorisk nevropati og /eller autonom nevropati i fravær av diabetes
- Bilateral karpaltunnelsyndrom, spesielt hos menn over 60 år
- Uforklart hepatomegali
- Multiorgansykdom uten kjent årsak

Når fastlegen finner symptomer og tegn som kan gi mistanke om amyloidose anbefales konferering med eller henvisning til lokalsykehus for videre utredning. I henvisningen tas med resultat av klinisk undersøkelse med symptomer og ev. tegn på organsvikt, inkludert mer uspesifikke symptomer som tretthet, tungpustighet og vektapp. Undersøkelse for monoklonal komponent med tanke på AL samt blodprøver og urinprøve med tanke på affeksjon av hjerte, nyre og lever bør være med (Tabell 2 [Tabell 2. Aktuelle undersøkelser og tegn på organaffeksjon \(T25.1.1.2\)](#)). Hvilken avdeling man kontakter vil avhenge av organfunn, som hematolog for monoklonal gammopati, nyrelege for proteinuri, kardiolog for hjertesvikt osv.

Diagnostikk

Diagnostikk av amyloidose innebærer fire trinn: 1) Mistanke om amyloidose, 2) Verifisering av amyloid, 3) Etiologisk diagnose, dvs. typing og 4) Avgjøre organutbredelse. For mer utfyllende informasjon om diagnostikk vises eget kapittel om dette i [Veileder for diagnostikk og behandling av amyloidose](#).

- 1) **Mistanke om amyloidose:** Den største utfordringen ved amyloidose er tidlig og riktig diagnostikk. Første bud for å stille diagnosen er å mistenke amyloidose der det er relevant. Diagnostisk forsinkelse er dessverre et utbredt problem. Symptomene er ofte uspesifikke og overlappende med andre tilstander. Vanlige symptomer og tegn som bør gi klinisk mistanke om amyloidose er nevnt i avsnittet om symptomer over. *Spesielt for AL-amyloidose:* Ved påvisning av en monoklonal gammopati må man alltid vurdere om pasienten kan ha AL-amyloidose eller annen B-cellessykdom, og ved påvist amyloid alltid undersøke om sykdommen er systemisk. Hos alle pasienter hvor AL-amyloidose mistenkes skal man gjøre *serum proteinelektroforese med immunfiksasjon og kvantitere serum frie lette kjeder kappa og lambda (se-FLC)*. Dersom se-FLC -ratio er utenfor referanseområdet, og spesielt hvis >4,0 eller <0,05 tyder dette på en sterkt økt produksjon av den ene lettjedytypen forenlig med en monoklonal gammopati. Urinelektroforese med immunfiksasjon kan hos enkelte pasienter være nødvendig for å påvise den monoklonale komponenten der man ved måling av frie lette kjeder i blodet ikke har påvist monoklonalitet. Påvisning av en monoklonal

gammopati samtidig med funn av amyloid i biopsi, er imidlertid ikke tilstrekkelig til å konkludere med AL-amyloidose; typing av biopsien er obligat.

- 2) For å **verifisere amyloid** kreves som regel vevsprøve av affisert organ. Man kan ikke stille diagnosen utfra noen enkel blodprøve; selv om blod- og urinprøver er viktige i utredningen med tanke på monoklonal sykdom og på organutbredelse.

Vevsprøve fra det organ man mistenker er affisert er mest sensitivt og bør være førstevalg i verifisering av amyloid. Ved systemisk amyloidose kan indirekte biopsi fra andre organer noen ganger vurderes pga. lettere tilgjengelighet, men på bekostning av sensitivitet. Kirurgisk fettvevsbiopsi av subkutan fettvev på abdomen har vist sensitivitet opptil 80-90% for AL, men under 15-20% for ATTR, avhengig av sykdomsutbredelse. Ved klinisk mistanke om amyloidose bør en negativ indirekte biopsi etterfølges av biopsi av affisert organ. Gullstandard for verifisering av amyloid i vevsprøve er farging med kongorødt. Uavhengig av fibrilleprotein, har de amyloide fibrillene en felles ultrastruktur, som kan påvises ved elektronmikroskopi og de har felles egenskap i å binde kongorødt.

Spesielt for ATTR-amyloidose: Det eneste unntaket for vevsprøve for verifisering av amyloidose er ved ATTR hjerteamyloidose, hvor man i de tilfeller hvor AL-amyloidose er utelukket (i fravær av monoklonal komponent og med normal lettjederadio), kan stille diagnosen ved en nukleærmedisinsk undersøkelse (amyloidose-skjelettscintigrafi), nærmere beskrevet i kapitlet [T24.2.1.7 Hjerteamyloidose med transtyretinavleiring](#). Denne metoden er de siste årene godt etablert i diagnostikken av ATTR-hjerteamyloidose og er nå tilgjengelig i alle helseregioner for utredning av mistenkt hjerteamyloidose. Husk at amyloidose-skjelettscintigrafien kan være positiv også ved AL, så biopsi er obligat ved tilstedeværelse av monoklonalitet.

- 3) **Etiologisk diagnose:** Når amyloid er påvist må det typebestemmes. Typing av amyloidet basert på immunhistokjemi gjøres ved flere norske patologilaboratorier, stort sett begrenset til AA, AL (kappa og lambda) og evt. ATTR. Antistofftyping for AA-amyloidose har høy sensitivitet og spesifisitet. Tolkning av immuntypingen for AL og ATTR kan være utfordrende; særlig for AL hvor falske negative forkommer relativt hyppig, og for ATTR hvor uspesifikk bakgrunnsfarging kan gi falske positive. Ved tvil skal utvidet typing gjøres. Avdeling for patologi ved Oslo universitetssykehus tar nå imot vevsprøver fra hele landet for utvidet typing som innebærer lasermikrodisseksjon med påfølgende massespektrometri (LMD-MS) og deretter proteindatabasesøk for å identifisere proteinene i prøven. Denne teknikken muliggjør identifisering av alle amyloidtyper; men metoden har begrensninger i forhold til mengden amyloid tilstede.

Genetikk: Arvelig amyloidose bør vurderes hos alle pasienter med systemisk amyloidose som ikke har entydig verifisert AA- eller AL amyloidose, også ved manglende familiehistorie. Sykdommen kan ha inkomplett penetrans, være udiagnostisert i familien eller være en de novo mutasjon. Flere arvelige amyloidoser affiserer samme organer som de vanligst forekommende ervervede formene for amyloidose. Trekk som kan gi særlig mistanke om arvelige former er perifer eller autonom nevropati eller nyreaffeksjon i fravær av monoklonal gammopati og kronisk inflammasjon i sykehistorien.

- 4) **Organutbredelse:** Utredning med henblikk på organaffeksjon: Man må alltid undersøke om amyloidosen er lokalisert eller systemisk, og hvilke organer som er involvert. Typisk avleiringsmønster for noen av de vanligste amyloidosene er summert i tabell 1. Man må gjøre en god anamnese og klinisk undersøkelse med tanke på organaffeksjon, familiehistorie og tidligere sykdommer. Husk ortostatisk hypotensjon, karpaltunnelsyndrom, perifer nevropati og tarm- blære- og ereksjonsfunksjonsforstyrrelser, ødemer og tegn til kronisk inflammasjon og/eller infeksjon. Flere kliniske undersøkelser samt blod- og urinprøver som indikerer organaffeksjon er summert i tabell 2 - [Tabell 2. Aktuelle undersøkelser og tegn på organaffeksjon \(T25.1.1.2\)](#).

Behandling

Det er tre hovedprinsipper for behandling:

- ?) Organstøttende, symptomreducerende behandling
- ?) Redusere tilgangen av det amyloiddannende protein
- ?) Øke nedbryting av deponert amyloid

Organstøttende, eller symptomatisk behandling er ikke spesifikk for amyloidose og blir kort nevnt i avsnittet om Kontroll og oppfølging under. Behandling som kan bryte ned eller løse opp deponerte fibriller er per i dag ikke tilgjengelig, men er under utprøving. Behandling rettet mot å redusere mengde av det proteinet som danner amyloid er typespesifikk og tilgjengelig for flere, men ikke alle typer amyloidose. Slik behandling er vist å bremse videre fibrilledannelse og amyloidavleiring, og prinsippene skisseres for utvalgte typer amyloidose her.

AL-amyloidose: Her rettes behandlingen mot den underliggende B-celleplasia ved bruk av kjemo- og immunterapiregimer for å bremse og helst stanse produksjonen av de amyloiddannende frie lette kjedene. Uten behandling har systemisk AL-amyloidose svært dårlig prognose, mens moderne og risikostratifisert behandling kan øke overlevelsen dramatisk. Behandling av AL-amyloidose har mye til felles med behandling av myelomatose, og er nærmere beskrevet i kapitlet [T2.2.12.2 AL-amyloidose ...](#) og i eget handlingsprogram for AL-amyloidose på nettsidene til [Norsk hematologisk selskap](#).

For **ATTR-amyloidose (ATTR)** vises til kapittel om hjerteamyloidose T8.6.3 Kardial amyloidose - [Kardial amyloidose \(T8.6.3\)](#), T24.2.1.7 Hjerteamyloidose med transtyretinavleiring - [Hjerteamyloidose med transtyretinavleiring \(T24.2.1.7\)](#). For ATTR kan tilgangen av det amyloiddannende protein bremses ved en såkalt konformasjonsstabiliserende behandling. Transtyretin sirkulerer som en tetramer og dissosiasjon til transtyretin-monomerer er det hastighetsbegrensende trinnet i fibrilledannelsen. Behandling som stabiliserer tetramerstrukturen er omtalt i kapitlet L8.16.1 [Tafamidis \(L8.16.1\)](#). I senere år er det også utviklet medikamenter som kan hemme syntese av transtyretin på gennivå. Flere slike medikamenter er godkjent i Europa ([European Medicines Agency/amyloidosis](#)), men ingen er hittil registrert i Norge.

AA-amyloidose behandles ved å redusere inflammatorisk aktivitet, da SAA er et akutfaseprotein. Behandling varierer derfor med hvilken underliggende sykdom det er snakk om som; fra antiinfektiv behandling ved kroniske infeksjoner som tuberkulose, til spesifikk sykdomsmodifiserende behandling ved autoinflammatoriske sykdommer som revmatoid artritt. Kolkisin er godt etablert som forebygging ved den arvelige autoinflammatoriske sykdommen familiær middelhavsfeber (FMF).

Arvelige amyloidoser kan behandles med levertransplantasjon i de tilfeller der leveren er ansvarlig for syntese av variant form av det fibrilledannende protein. Med de siste årenes utvikling av medikamentell behandling for ATTR-amyloidose, jfr over, har man nå stort sett gått bort fra levertransplantasjon, for ATTRv, som er den hyppigst forekommende arvelige systemiske amyloidosen.

Lokalisert amyloidose progredierer svært sjelden til systemisk amyloidose, men kan residivere lokalt. I enkelte tilfeller kan kirurgi være nødvendig dersom avleiringene forårsaker obstruksjon av luftveier eller urinveier.

Kontroll og oppfølging

Oppfølging av pasienter med amyloidose avhenger av typen amyloidose og hvilke organer som er rammet. Fordi amyloidose kan ramme flere organer, er det viktig med et godt samarbeid mellom ulike spesialister i behandlingen av pasienter med denne sykdommen.

Symptomatisk behandling for *hjerteamyloidose* er omtalt i eget kapittel om hjerteamyloidose, [T8.6.3 Kardial amyloidose](#). Først og fremst handler det om saltrestriksjon og diuretika for lindring av tegn og symptomer på overbelastning ved hjertesvikt, nærmere beskrevet i kapittel [T8.6.1 Kronisk hjertesvikt](#). Hovedprinsippet er å finne en balanse mellom høye fylningstrykk, slagvolum og frekvens. Pasienter med hjerteamyloidose kan være utfordrende å balansere hemodynamisk og bør følges tett.

Symptomreducerende tiltak for *nyreamyloidose* skiller seg ikke fra behandling ved andre årsaker til nyresvikten, og det vises til kapittel [T13.4.3 Kronisk nyresykdom | Legemiddelhåndboka \(legemiddelhandboka.no\)](#). Nyretransplantasjon er førstevalg som nyreerstattende behandling også ved amyloidose.

For amyloid i *mage-tarm-kanalen* er forebygging og overvåking for å forhindre mangeltilstander en viktig del av behandlingen. I kostveiledning anbefales små og hyppige måltider. Ved behov for å stimulere ventrikkeltømming kan Metoklopramid [L19.3.1 Metoklopramid | Legemiddelhåndboka \(legemiddelhandboka.no\)](#) være aktuelt. Ved kvalme, kan antiemetika uten prokinetiske egenskaper benyttes, for eksempel ondansetron [L19.1.2 Ondansetron | Legemiddelhåndboka \(legemiddelhandboka.no\)](#). Diare eller obstipasjon behandles på vanlig måte med tarmregulerende midler; og vær også oppmerksom på bakteriell overvekst [T12.7.2 Bakterieovervekst i tynntarm | Legemiddelhåndboka \(legemiddelhandboka.no\)](#).

Nevropati behandles symptomatisk som for andre årsaker til nevropati. Regelmessig fotstell er viktig, da det er økt risiko for sår som gror dårlig. Ortoser kan være gode hjelpemidler ved uttalt motorisk nevropati med droppfot. For smertebehandling vises til kapitel [T20.1.2 Nevropatiske smerter | Legemiddelhåndboka \(legemiddelhandboka.no\)](#). Blærepåse som følge av autonom nevropati behandles med selvkateterisering [T13.2.5 Nevrogene blæreforstyrrelser | Legemiddelhåndboka \(legemiddelhandboka.no\)](#), og nevrogen erektil dysfunksjon kan behandles med fosfodiesterase 5-hemmere [T13.3.1 Erektile dysfunksjon | Legemiddelhåndboka \(legemiddelhandboka.no\)](#).

Epidemiologi

Amyloidose har vært regnet som en sjelden sykdom, med insidens av systemisk amyloidose på ca. 1-2/100,000 personer/år. Da har man ikke regnet med den vanligste typen systemisk amyloidose, ervervet, aldersrelatert ATTRwt, som i autopsistudier er påvist hos opptil 25 % av befolkningen over 80 års alder, men som langt sjeldnere gir klinisk sykdom. Økende insidens av systemisk amyloidose internasjonalt de siste årene antas å skyldes økende oppmerksomhet om sykdommen, og spesielt for hjerteaffeksjon ved ATTR-amyloidose enklere diagnostikk med et nukleærmedisinsk, non-invasivt diagnostisk alternativ til biopsi [T24.2.1.7 Hjerteamyloidose med transtyretinavleiring](#).

Insidensen av systemisk AL-amyloidose er ca. 1-1,4/100 000 personer/år. Prevalensen har økt fra 2007 til 2015 på 1,6 til 4,1/100 000 personer/år. Dette er trolig relatert til bedre behandlingsmuligheter. Insidensen av AA-

amyloidose varierer med forekomsten av underliggende inflammatoriske sykdommer og behandlingen av disse, og har derfor hatt betydelig geografisk variasjon. Ettersom inflammatorisk revmatisk sykdom og inflammatorisk tarmsykdom har vært hovedårsaker til AA-amyloidose i Norge og vestlige land, har insidensen av AA-amyloidose gått ned når disse gruppen de senere år har fått mer effektiv antiinflammatorisk behandling mot sin grunnsykdom. Kroniske infeksjoner som følge av injisering av rusmidler har vært en økende årsak til AA-amyloidose i Norge de siste 20 årene.

Arvelige amyloidoser har vært lite undersøkt i Norge, men enkelttilfeller av ulike typer arvelig amyloidose er kjent. For innvandrerbefolkningen skal man være oppmerksom på at flere av de arvelige amyloidosene har endemiske områder, f.eks. ATTRv (Val30Met), som er endemisk blant annet i Nord-Sverige og i Portugal.

Epidemiologiske data for lokaliserte amyloidoser er lite kjent. Det er kritisk å skille lokalisert fra systemisk AL amyloidose, fordi den systemiske formen har en svært alvorlig prognose ubehandlet. Klinisk ubetydelige lesjoner ved lokalisert amyloidose kan være tilfeldig funn eller kan etterligne malignitet, f.eks. i lunge og urinblære.

Differensialdiagnoser

Amyloidose kan forveksles med andre sykdommer, da den har et variert symptombilde. Pasienter med systemisk amyloidose har ofte uspesifikke symptomer som tretthet, tungpustenhet og ødemer, som er overlappende med andre mer hyppig forekommende tilstander.

Når det gjelder påvisning av amyloid i vevsprøve er det viktig at Kongofargingen er korrekt utført i laboratoriet. Spesielt for amyloid i nyre skal man være klar over differensialdiagnostikk til andre fibrillære avleiringer av non-amyloid type.

Prognose

Prognose avhenger av type amyloidose, hvor langt sykdommen er kommet ved diagnosetidspunkt og av behandling. Det er viktig å komme til med behandling før irreversibel organsvikt har inntrådt. Forsinkelser i diagnostikk og igangsetting av behandling er de viktigste faktorer som svekker prognosen. For de hyppigst forekommende systemiske amyloidosene er prognosen av ubehandlet systemisk amyloidose dokumentert i eldre studier; med median overlevelse etter diagnose for AL-amyloidose på 6-12 mnd, AA amyloidose og ATTRwt 3-4 år. Tidligere diagnose og tilgang til senere års fremskritt i behandling har forbedret prognosen betydelig. En amerikansk studie fra Staron og medarbeidere med over to tusen pasienter med AL-amyloidose viste økt 5-årsoverlevelse fra 15% til 48% fra perioden 1980-1989 til 2010-2019. Den samme studien viste > 70% 5-årsoverlevelse i det siste tiåret i den selekterte gruppen som ble behandlet med høydose melfalan og autolog stamcelletransplantasjon. Omfanget av hjerte- og nyreaffeksjon er vanligvis viktigst for prognosen ved systemisk amyloidose. For lokalisert amyloidose utenfor sentralnervesystemet er prognosen generelt svært god.

Informasjon til pasient

Amyloidose er navn på en hel gruppe sykdommer som har til felles at ulike proteiner folder seg galt og avleires i ulike organer. Amyloidosene har navn etter hvilket protein det er som avleires og vi skiller mellom lokaliserte amyloidoser som kun rammer ett organ og systemiske amyloidoser som rammer flere organsystemer. Symptomer, prognose og behandling avhenger av type amyloidose og av hvilke organer som er rammet. For å påvise sykdommen kreves i de fleste tilfeller en vevsprøve (biopsi) av et organ med amyloidavleiring, deretter videre undersøkelser av vevsprøven for å avgjøre hvilken type amyloidose det dreier seg om. Behandlingsmulighetene er betydelig bedret i senere år og for flere typer amyloidose finnes det behandling som kan bedre livskvalitet og levestsikter.

Se også

[T2.2.12.2 AL-amyloidose](#)

[T8.6.3 Kardial amyloidose](#)

[T24.2.1.7 Hjerteamyloidose med transtyretinavleiring.](#)

Aktuelle nettressurser

Veileder for diagnostikk og behandling av amyloidose. 2021.Oslo: Helsebibioteket.no; [oppdatert 31. des 2021].

AL amyloidose handlingsprogram. 2021 (sist faglig oppdatert 11. mars 2021).

Kilder

Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. JAMA. 2020 Jul 7;324(1):79-89. doi: 10.1001/jama.2020.5493. PMID: [32633805](#).

Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, Westermarck P. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of

Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. Amyloid. 2022 Dec;29(4):213-219. doi: 10.1080/13506129.2022.2147636. Epub 2022 Nov 24. PMID: [36420821](#).

Taylor MS, Sidiqi H, Hare J, Kwok F, Choi B, Lee D, Baumwol J, Carroll AS, Vucic S, Neely P, Korczyk D, Thomas L, Mollee P, Stewart GJ, Gibbs SDJ. Current approaches to the diagnosis and management of amyloidosis. Intern Med J. 2022 Dec;52(12):2046-2067. doi: 10.1111/imj.15974. Epub 2022 Dec 7. PMID: [36478370](#).

Brunger AF, Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. Amyloid. 2020 Mar;27(1):1-12. doi: 10.1080/13506129.2019.1693359. Epub 2019 Nov 25. PMID: [31766892](#).

Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, Dember LM, Frantz JG, Hershberger RE, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Sanchorawala V, Sheikh FH. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2023 Mar 21;81(11):1076-1126. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.022. Epub 2023 Jan 23. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2023 Mar 21;81(11):1135. PMID: [36697326](#).

Schulman A, Connors LH, Weinberg J, Mendelson LM, Joshi T, Shelton AC, Sanchorawala V. Patient outcomes in light chain (AL) amyloidosis: The clock is ticking from symptoms to diagnosis. Eur J Haematol. 2020 Oct;105(4):495-501. doi: 10.1111/ejh.13472. Epub 2020 Jul 20. PMID: [32564450](#).

Kourelis TV, Kyle RA, Dingli D, Buadi FK, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Kapoor P, Go RS, Gonsalves WI, Warsame R, Lust JA, Hayman SR, Rajkumar SV, Zeldenrust SR, Russell SJ, Lin Y, Leung N, Dispenzieri A. Presentation and Outcomes of Localized Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: The Mayo Clinic Experience. Mayo Clin Proc. 2017 Jun;92(6):908-917. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.02.016. Epub 2017 May 5. PMID: [28483059](#).

Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2024 update on diagnosis, prognosis, and treatment. American journal of hematology. 2024;99(2):309-24. DOI: [10.1002/ajh.27177](#).

Staron A, Zheng L, Doros G, Connors LH, Mendelson LM, Joshi T, Sanchorawala V. Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study. Blood Cancer J. 2021 Aug 4;11(8):139. doi: 10.1038/s41408-021-00529-w. PMID: [34349108](#); PMCID: PMC8338947.

Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. Blood Adv. 2018 May 22;2(10):1046-1053. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016402. PMID: [29748430](#); PMCID: PMC5965052.

p-2.1.1. Tabeller

p-2.1.1.1. Tabell 1. Klassifisering av amyloidose

Publisert: 23.05.2024

Utvalgte amyloid fibrilleproteiner og deres målorganer.

Se fullstendig oversikt over fibrilleproteiner [Buxbaum et al 2022](#) og for mer om organmanifestasjoner [Gertz et al 2020](#), [Wien et al 2021](#) og [Taylor et al 2022](#).

Sykdom	Fibrilleprotein	S/L	E/A	Målorganer						
				Hjerte	Nyre	Lever	GI	PNS	SNS	Annet
AL	Immunoglobulin lett kjeder	S/L	E	+++	+++	+++	+	++	-	Alle organer unntatt SNS. Makroglossi.

Sykdom	Fibrilloretein	S/L	E/A	Målorganer						
				Hjerte	Nyre	Lever	GI	PNS	SNS	Annet
AA	(Apo) Serum amyloid A	S	E	-	+++	+++	+	-	-	Alle organer unntatt SNS
ATTRwt	Transtyretin, villtype	S	E	+++	-	-	+	+	-	Karpaltunnelsyndrom, spinalstenose, sener, lunge. Autonome nerver, øye, leptomeninger
ATTRv	Transtyretin, varianter	S	A	+++	+	-	++	+++	-	
ALECT2	Leukocyt kjemotaktisk faktor 2	S	E	-	+++	++	-	-	-	
AFib	Fibrinogen varianter	S	A	-	+++	+	-	-	-	
AApoAI	Apolipoprotein A1	S	A	++	+++	++	+	+	-	Larynx, hud, testis
AApoAIV	Apolipoprotein A4, varianter	S	E	++	++	-	-	-	-	Nyremedula
AGel	Gelsolin varianter	S	A	-	+	-	-	+++	-	Øye: hornhinne
A2M	2-mikroglobulin, villtype og variant	S	E/A	-	-	-	-	-	-	Bencyster, muskel (dialyse assosiert)

Sykdom	Fibrilleprotein	S/L	E/A	Målorganer						
				Hjerte	Nyre	Lever	GI	PNS	SNS	Annet
A	A protein prekursor, villtype og varianter	L	E/A	-	-	-	-	-	+++	Alzheimers, cerebra l amyloid angiopati
ATau	Tau	L	E	-	-	-	-	-	+++	Alzheimers
APrP	Prion protein, villtype og varianter	L	E/A	-	-	-	-	+	+++	Creutzfeldt Jacobs, fatal insomni
ASyn	- Synuclein	L	E	-	-	-	-	+	+++	Parkinsons
AANP	Atrial natriuretisk peptid	L	E	+++	-	-	-	-	-	Hjertets atrier, aldersrelatert
AIAPP	Islet amyloid polypeptid (Amylin)	L	E	-	-	-	-	-	-	Langerhanske øyer, insulinom
AIns	Insulin	L	E	-	-	-	-	-	-	Iatrogen, lokal injeksjon i hud
AMed	Laktadherin	L	E	-	-	-	-	-	-	Aorta-media, aldersrelatert
AKer	Keratopitelin	L	E/A	-	-	-	-	-	-	Øye: Hornhinne
ALac	Laktoferrin	L	E	-	-	-	-	-	-	Øye: Hornhinne

Sykdom	Fibrill epr otin	S/L	E/A	Målorganer						
				Hjerte	Nyre	Lever	GI	PNS	SNS	Annet
ASem1	Semen ogelin 1	L	E	-	-	-	-	-	-	Vesikul a seminal is

S= systemisk, L= lokalisert, E = ervervet (sporadisk), A = arvelig, GI =gastrointestinaltraktus, PNS= perifere nervesystem, SNS= sentralnervesystemet.

Grove estimater for affeksjon av målorganer: +++ > 50%, ++ 25-50%, + < 25%, - sjelden eller aldri involvert.

p-2.1.1.2. Tabell 2. Aktuelle undersøkelser og tegn på organaffeksjon

Publisert: 23.05.2024

Organ	Undersøkelser og tegn
Hjerte	NTproBNP, troponiner, EKG, ekkokardiografi, amyloidose-skjelettscintigrafi
Nyre	Kreatinin, albumin, Urin: albumin/kreatinin ratio, totalprotein/kreatinin ratio
Lever	Leverstørrelse (klinisk/bilediagnostisk), ALP
Lunge	Respirasjonssymptomer + interstitielle forandringer på røntgen eller CT/MR thorax
Bløtvev	Makroglossi, karpaltunnelsyndrom, lumbal spinal stenose, bicepseneruptur, kjeveklaudikasjon, periorbital ekkymose
Perifer nevropati	Klinisk, symmetrisk, nevropati i underekstremitetene
Autonom nevropati	Motilitetsforstyrrelser i gastrointestinaltraktus (alternerende diare og obstipasjon, dysfagi, vektapp), ortostatisk hypotensjon, blære – og ereksjonsforstyrrelser