

# Immuunivälitteisten neuropatioiden hoito

Immuunivälitteiset neuropatiat ovat ääreishermoston sairauksia, joihin on olemassa spesifinen hoito. Guillain-Barrén polyradikuliitin hoidossa plasmafereesi ja laskimonsisäinen immunoglobuliini ovat yhtä tehokkaita, mutta vähäisempien haittavaikutuksien vuoksi viimeksi mainittua pidetään nykyään ensilinjan hoitona. Kroonisen tulehduksellisen demyelinoivan polyneuropatian hoidon valintaan vaikuttavat potilaan ikä, mahdolliset pitkäaikaissairaudet ja demyelinoivan polyneuropatian oirekuva. Laskimonsisäinen immunoglobuliini on ensisijainen hoitomuoto multifokaalisessa motorisessa neuropatiassa. Kortikosteroidit sen sijaan pahentavat tämän taudin kuvaa. Neuropatiat ovat myös paraproteinemioiden mahdollisia komplikaatioita; niistä vain osa edellyttää voimaperäistä immunoterapiaa.

Immuunivälitteisten mekanismien pohjalta syntyviin ääreishermoston sairauksiin kuuluvat Guillain-Barrén polyradikuliitti (GB), krooninen tulehduksellinen demyelinoiva neuropatia (CIDP), multifokaalinen hankinnainen demyelinoiva sensorimotorinen neuropatia (MADSAM), multifokaalinen hankinnainen sensorimotorinen neuropatia (MASAM), multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN), paraproteinemioihin liittyvät neuropatiat, POEMS-oireyhtymä ja vaskuliittineuropatiat. Vaikka näillä sairauksilla on monia yhteisiä piirteitä, niiden ilmiasu ja hoitokäytännöt poikkeavat merkittäväällä tavalla toisistaan. Keskeisellä sijalla ovat immunosuppressiiviset ja immunomodulatoriset hoidot, mutta myös oireenmukainen hoito on tärkeää erityisesti polyradikuliiteissa ja vaskuliittineuropatioissa.

## Guillain-Barrén polyradikuliitti

GB on akuutti ääreishermoston sairaus, jossa immuunihyökkäys kohdistuu joko myeliiniä tai aksonia vastaan. Taudista tunnetaan nykyään neljä

alaryhmää: akuutti inflammatorinen demyelinoiva polyneuropatia (AIDP), akuutti motorinen aksonaalinen neuropatia (AMAN), akuutti sensorimotorinen aksonaalinen neuropatia (AMSAN) ja Miller Fisherin oireyhtymä. AIDP on tunnetuin muoto. Sen keskeisin oire on alaraajoista alkava lihasvoiman heikkous, joka nousee ylöspäin ja etenee 1–4 viikon aikana. Miller Fisherin oireyhtymään kuuluvat ataksia, refleksien sammuminen ja oftalmoplegia, myös muita aivohermo-oireita voi esiintyä (Hughes ja Cornblath 2005). GB:n vuotuinen ilmaantuvuus on 1–2/100 000.

GB on usein vaikea sairaus. Noin neljännekselle potilaista kehittyy hengitysvaje, joka edellyttää respiraattorihoitoa ja tehostettua valvontaa. Osa potilaista kuolee tähän sairauteen; kuolleisuusluvut ovat eri tutkimuksissa vaihdelleet välillä 4–15 %. Vuoden kuluttua sairastumisesta jopa 20 %:lle on jäänyt merkittävä toimintakyvyn heikkous (Hughes ja Cornblath 2005). Vaikka motoriset toiminnat olisivat palautuneet ennalleen, jää 80 %:lle huomattava uupumusoire, fatiikki, joka voi kestää yli kymmenen vuotta (van Doorn 2005).

Plasmafereesi on ollut kultainen standardi GB:n hoidossa jo yli 20 vuotta. Sen ajatellaan poistavan humoraalisia tekijöitä, jotka osallistuvat taudin immunopatogeneesiin. Hoito vähentää respiraattorin tarvetta merkittävästi ja mahdollistaa itsenäisen liikkumisen kuukautta aikaisemmin verrattuna hoidotta jäämiseen (Fergusson ym. 2005). Yleinen käytäntö on tehdä

**Kortikosteroideista  
ei ole hyötyä  
Guillain-Barrén poly-  
radikuliitin hoidossa.**

viisi plasmafereesia 1–2 viikon kuluessa. Kerralla vaihdetaan 3–5 litraa plasmaa (tai 50 ml/kg). Plasmanvaihdossa voidaan käyttää joko ultrafiltraatio- tai soluseparaatiotekniikoita, ja korvausliuoksena käytetään yleensä albumiinia. Plasmafereesin vasta-aiheita ovat sepsis, tuore sydäninfarkti ja verenkiertoelimistön epävaka toiminta. Paras vaste saavutetaan, kun hoito aloitetaan viikon kuluessa oireiden alusta.

Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa 1990-luvulla osoitettiin, että suomensisäinen immunoglobuliini (IVIG) on yhtä tehokas kuin plasmafereesi GB:n hoidossa (Fergusson ym. 2005). Nykyään sitä pidetään ensisijaisena hoitomuotona, koska sen käyttöön liittyy vähemmän komplikaatioita kuin plasmanvaihtoon. Käytän yleistä IVIG:n annosta 0,4 g/kg viitenä peräkkäisenä päivänä. Hoito voidaan myös toteuttaa antamalla 1 g/kg kahtena peräkkäisenä päivänä. Kokemukseni mukaan tämä tuo vasteen hieman nopeammin, mutta siihen näyttää liittyvän enemmän haittavaikutuksia. IVIG:n ja plasmafereesin yhdistäminen ei tuo lisähyötyä. Myös IVIG-hoito tulee aloittaa kahden viikon kuluessa oireiden alusta. Sen vasta-aiheita ovat munuaisvaurio, sairastettu aivo- tai sydäninfarkti tai muu tromboottinen tila ja IgA-puutos (anafylaktisen reaktion vaara) (Elovaara ym. 2001).

Hoitoihin valitaan vain ne potilaat, joilla on kohtalaisen vaikea tai vaikea etenevä velttohalvaus, jotka ovat menettämässä kävelykyvyn tai ovat joutumassa respiraattoriin. Sekä plasmafereesi että IVIG tuottavat vasteen keskimäärin 6–27 vuorokauden kuluessa, joten oireiden korjaantumisen viive hoidon jälkeen ei merkitse, että hoito oli tehotonta. Näin ollen ei pidä aloit-

taa paniikissa uusia hoitoja. Noin 10 %:lla GB-potilaista oireet lisääntyvät ja kokonaistilanne heikkenee alun suotuisan hoitovasteen jälkeen. Jos hoito on aloitettu IVIG:llä, se on syytä uusia tällaisissa tapauksissa (van Doorn 2005). Lievä taudinkuva on noin 5–14 %:lla potilaista (van Doorn 2005). Näitä tapauksia ei pidä hoitaa IVIG:llä eikä plasmanvaihdolla. Käytännön nyrkkisääntö on, että lievät oireet ovat pahimmillaan kahdeksan vuorokauden kuluttua oireiden alusta, eli jos potilas on tähän saakka säilyttänyt kävelykykynsä, ei myöhemminkään ilmaannu tarvetta erikoishoidoille. On muistettava, että osalla potilaista tauti paranee itsestään. Kortikosteroideista ei ole hyötyä GB:n hoidossa (Hughes ja van der Meché 2000). Hollantilaiset käyttävät kortikosteroideja yhdessä IVIG:n kanssa, jos taudinkuva on poikkeuksellisen raju alkuvaiheessa (van Doorn 2005). Tämän yhdistelmän tehosta ei ole kuitenkaan vakuuttavaa tieteellistä näyttöä.

Potilaat on hoidettava sairaalassa, jossa on valmiudet respiraattorihoitoon, koska hengitysvajaus voi kehittyä tunneissa. Autonomisen hermoston vaurioituminen aiheuttaa potilaille vaikeita, jopa kuolemaan johtavia hemodynaamisia häiriöitä, jotka edellyttävät usein valvontaa ja monitorointia teho-osastolla. Takyarytmiat kaipaavat harvoin mitään hoitoa, mutta bradykardiaan suositellaan atropiinia. Hankalat rytmihäiriöt voivat edellyttää tilapäisen sydämentahdistimen asentamista. Hypotensio hoidetaan laskimonsisäisellä nesteytyksellä, ja hypertensiosta suositellaan hoidettavaksi diureeteilla tai nitroprussidilla. Vitaalikapasiteettia tulee seurata 4–6 tunnin välein, ja potilas on syytä intuboida, jos nopea vitaalikapasiteetti pienenee arvoon 15 ml/kg, maksimaalinen sisäänhengityspaine on alle 30 cmH<sub>2</sub>O tai maksimaalinen uloshengityspaine jää alle 40 cmH<sub>2</sub>O:n. Myös hikoiluhäiriöt, paralyttinen ileus ja virtsarakon toimintahäiriö voivat kehittyä autonomisen neuropatian seurauksena. Sairauden muita komplikaatioita ovat keuhkokuume, atelektiisi ja laskimotromboosi. Fysikaalinen hoito aloitetaan heti taudin etenevän pysähdyttyä. Halvaantuneelle potilaalle aloitetaan laskimotromboosiprofylaksi ja painehaavojen estohoito.

Polyradikuliittipotilailla voi esiintyä vaikeita muskuloskeletaalisia ja neuropaattisia kiputiloja. Lihaskivut ovat yleensä hyvänlaatuisia ja ohimeneviä ja hoituvat käytännössä tulehduskivunlääkkeillä, mutta joskus potilailla on samanaikainen polyyomyosiitti, joka edellyttää immunosuppressiivisen hoidon tehostusta. Neuropaattisen kivun hoidossa voidaan kokeilla trisyklisiä mielialalääkkeitä (amitriptyliini, nortriptyliini), venlafaksiinia ja gabapentinoideja (gabapentiini ja pregabaliini). Psykkinen tuki sairauden alusta saakka on ensiarvoisen tärkeää.

### Krooninen inflammatorinen demyelinoiva polyneuropatia

Krooninen inflammatorinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP) on ikään kuin MS-tauti ääreishermostossa: sen kulku on vaihteleva ja oireet ovat monimuotoisia. Noin kahdella kolmasosalla pahenemis- ja paranemisvaiheet vuorottelevat aaltomaisesti; loppuilla sairaus etenee tasaisesti tai portaittain. Oireiden taustalla on multifokaalinen myeliinikato, joka kohdistuu erityisesti hermojuuriin, hermopunoksiin ja proksimaalisiin hermorunkoihin. CIDP:n diagnostiset kriteerit edellyttävät, että oireiden kehittymiskaari on vähintään kaksi kuukautta. Klassisen eli symmetrisen sensorimotorisen CIDP:n yleisimpiä alkuoireita ovat raajojen sekä tyviettä kärkeisiin painottuva lihasheikkous (esiintyvyys 78–94 %), parestesiät (esiintyvyys 64–79 %) ja neuropaattinen kipu (esiintyvyys 20–35 %) (Said 2006). Vakaan tilan keskeiset oireet ja niiden esiintyvyys on lueteltu taulukossa 1. Myös ataksia ja virtsaamishäiriöt ovat mahdollisia oireita. Puhdas motorinen taudinkuva on noin 10 %:lla potilaista ja puhdas sensorinen oireisto 8–17 %:lla.

CIDP:n esiintyvyys on 1–1,9/100 000. Prevalenssihuippu (6,7/100 000) ajoittuu ikäryhmään 70–79 v. Taudin arvioitu vuotuinen ilmaantuvuus on 0,15/100 000 (McLeod ym. 1999). On arvioitu, että CIDP on alidiagnosoitu sairaus ja että sen osuus kaikista neuropatioista olisi jopa 5 %.

Taulukossa 2 on esitetty sekä tieteelliseen näyttöön perustuvat hoidot että hoidot, joiden

**TAULUKKO 1.** Kroonisen inflammatorisen demyelinoivan polyneuropatian neurologiset ilmenemismuodot ja niiden esiintyvyys taudinkuvan vakauduttua (Said 2006).

Ilmentymä	%
Motorinen heikkous	83–94
Sensoriset puutosoireet	72–89
Kasvohermon pareesi	4–15
Silmän liikehermon pareesi	4–7
Jännevenytysheijasteiden sammuminen	86–94
Asentovapina	7

tehosta ei ole vielä riittävää näyttöä. Glukokortikoideja on käytetty CIDP:n hoidossa jo yli 40 vuotta. Niiden teho varmistui vuonna 1982 julkaistussa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tosin oli mukana vain 35 potilasta. Potilasaineistoltaan suurimpien kontrolloimattomien ja retrospektiivisten tutkimusten mukaan steroideista hyötyy 60–70 % CIDP-potilaista (Elovaara ym. 2001). Yleisin aloitusannos on 1 mg/kg/vrk tai 60–80 mg/vrk, jota itsekin käytän. Jatkan aloitusannoksella 1–2 kuukautta, jonka jälkeen siirryn hitaasti seuraavien 10–14 viikon aikana vuoropäiväantoon. Diabeetikoilla en noudata vuoropäiväantoa, koska se voi aiheuttaa liian suurien veren glukoosipitoisuuden muutoksia. Jos oireet ovat erityisen vaikeita, jatkan aloitusannoksella maksimivasteen ilmaantumiseen saakka ja aloitan sen jälkeen annoksen vähentämisen. Ensimmäiset merkit oireiden korjaantumisesta ovat nähtävissä yleensä kahden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta, mutta maksimivaste saattaa joskus ilmaantua vasta puolen vuoden kuluttua. Ylläpitoannoksen (10–25 mg joka toinen päivä) käyttöä joudutaan usein jatkamaan vuosikausia, jopa koko eliniän. Vaihtoehtona suun kautta otettavalle steroidille on suuriannoksinen, laskimonsisäinen pulssisteroidihoito, josta tosin on vain vähän kokemuksia.

Plasmafereesista hyötyy lumekontrolloitujen tutkimusten perusteella kaksi kolmasosaa CIDP-potilaista (Hughes ym. 2006). Suurelle osalle potilaista ilmaantuu kuitenkin relapsi jo 1–2 viikon kuluttua plasmafereesin lopettamisesta. Sen vuoksi pysyvän vasteen saavuttamiseksi hoitoimenpide joudutaan joko uusimaan toistuvasti

**TAULUKKO 2.** Kroonisen inflammatorisen demyelinoivan polyneuropatian hoitovaihtoehdot (van Doorn 2005).

Hoito	Annos
<b>Tieteelliseen näyttöön perustuvat hoidot</b>	
Prednisoni	Induktio: 60–80 mg/vrk tai 1 mg/kg/vrk Ylläpito: annoksen hidas vähennys kuukausien tai vuosien aikana
Suonensisäinen immunoglobuliini	Induktio: 2 g/kg annettuna 2–5 vrk:n aikana Ylläpito: 0,4–1 g/kg 2–6 viikon välein
Plasmafereesi	Induktio: 3–5 hoitokertaa (2–2,5 l/hoitokerta) kahden viikon aikana Ylläpito: yksi hoitokerta 1–3 viikon välein
<b>Hoidot, jotka eivät perustu tieteelliseen näyttöön</b>	
Laskimonsisäinen metyyliprednisoloni	Induktio: 500 mg/vrk viitenä päivänä tai 1 g/vrk kolmena päivänä
Atsatiopriini	1,5–3,0 mg/kg/vrk suun kautta
Mykofenolaattimofetiili	1,0–2,5 g/vrk suun kautta kahteen annokertaan jaettuna
Siklosporiini	2,5–5,0 mg/kg /vrk suun kautta kahteen annokertaan jaettuna
Metotreksaatti	7,5–20 mg kerran viikossa suun kautta
Syklofosfamidi	2,0 mg/kg/vrk suun kautta kahteen annokertaan jaettuna

ti tai aloittamaan rinnalle suun kautta otettava immunosuppressiivinen lääkitys.

Myös IVIG:n teho on varmistettu satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa sokkotutkimuksissa (Fergusson ym. 2005). Tulosten perusteella noin kaksi kolmasosaa CIDP-potilaista hyötyy tästä hoitomuodosta, joskin valtaosa vain tilapäisesti (2–6 viikkoa). Vaste voi jäädä heikoksi tai puuttua kokonaan potilailta, joilla sensoriset oireet, ataksia tai vapina hallitsevat taudinkuvaa, mutta näissäkin tapauksissa hoitokokeilu on aiheellinen. Yleensä vaste tulee esiin nopeasti, viimeistään kymmenessä vuorokaudessa, ja valtaosassa tapauksista yksi hoitokuuri riittää osoittamaan, onko hoidosta hyötyä. Potilaat, joilla esiintyy toistuvia, vaikeita relapseja, tarvitsevat usein yksilöllisesti laadittuja, säännöllisin väliajoin toistettavia IVIG-pulssihoitoja sairauden aktiivisuuden hillitsemiseksi.

Sekä kortikosteroidit että IVIG ovat ensilinjan vaihtoehtoja hoidettaessa klassista sensorimotorista CIDP:tä. Niiden teho on osoitettu satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yhtä hyväksi. Valintapäätökseni näiden kahden hoidon välillä määräytyy potilaskohtaisesti siten, että otan erityisesti huomioon pitkäkestoisen kortikosteroidihoidon haittavaikutukset. Esimerkiksi lapsille ja monisairaille vanhuksil-

le IVIG on ensisijainen valintani. Myös taudin kuva ratkaisee: jos kyseessä on puhdas motorinen oireisto, aloitan hoidon IVIG:llä. Osalle diabetespotilaista voi ilmaantua CIDP, jonka kliiniset oireet ja neurologiset löydökset ovat samanlaisia kuin klassisessa CIDP:ssä. Diabetekseen liittyvän CIDP:n hoidossa kortikosteroidien teho on merkittävästi parempi kuin IVIG:n tai plasmafereesin. Jos sekä IVIG että kortikosteroidit osoittautuvat tehottomiksi, jatkan hoitoa plasmafereesilla. Kolmasosa CIDP-potilaista ei hyödy mistään näistä kolmesta hoitovaihtoehdosta. Mikäli hoitovaste jää riittämättömäksi tai jos kortisonin tai IVIG:n ylläpitoannokset muodostuvat liian suuriksi, aloitan rinnalle immunosuppressiivisen tai immunomodulatorisen lisälääkityksen (Hughes ym. 2006).

### MADSAM ja MASAM

MADSAM eli Lewis–Sumnerin oireyhtymä on harvinainen, CIDP:n kaltainen sensorimotorinen demyelinoiva neuropatia. Toisin kuin CIDP:ssä, oireisto on epäsymmetrinen ja mononeuropathia multiplexin tyyppinen. Oireet alkavat usein yläraajoista. Myös aivohermo-oireita voi ilmaantua. Neuropaattinen kipua ja tuntopuutokset ovat yleisiä ilmenemismuotoja. Sairauden kulku on

kroonis-progressiivinen kahdella kolmasosalla ja aaltomaisesti käyttäytyvä loppuilla. Kaksi kolmasosaa potilaista hyötyy IVIG:stä ja kolmasosa kortikosteroideista (Finsterer 2005).

MASAM muistuttaa kliinisesti muutoin MADSAMia, paitsi että neurofysiologisten tutkimusten perusteella kyseessä on aksonaalinen neuropatia. Tämäkin neuropatia on asymmetrinen, ja siinä todetaan sekä sensorisia että motorisia löydöksiä. IVIG on ensisijainen hoitovaihtoehto ja annos sama kuin CIDP:n ja MADSAMin hoidossa (Finsterer 2005).

### **Multifokaalinen motorinen neuropatia**

MMN:n oireisiin kuuluu hitaasti etenevä, distaalisesti painottuva lihasheikkous ja -atrofia, joka yleensä alkaa yläraajoista epäsymmetrisesti. Tämä immuunivälitteinen neuropatia poikkeaa laboratoriolöydösten, histopatologian ja hoitovasteen osalta CIDP:stä. MMN etenee joko tasaisesti tai portaittain, ja oireita todetaan vähintään kahden eri hermon hermottamassa lihaksessa. Neurologisessa tutkimuksessa havaitaan usein vaimeat tai sammuneet raajojen jänneheijasteet. Tuntoaistin poikkeavuuksia tai aivohermovaurioita taudinkuvaan ei liity. Lihaskouristukset ja faskikulaatiot ovat tavallisia ja herättävät alkuvaiheessa epäilyn amyotrofisesta lateraaliskleroosista. MMN on yleensä hyvänlaatuinen, ja valtaosa potilaista säilyttää työkykynsä (Honkaniemi ym. 2004). Sairauden arvioitu esiintyvyys on 1/100 000.

MMN:n hoidossa IVIG on ensisijainen vaihtoehto (Léger ja Behin 2005). IVIG:n lihasheikkoutta korjaava vaikutus on osoitettu kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa. Kokonaishoitoannos on ollut 2 g/kg jaettuna 2–5 vuorokauden ajalle (Nobile-Orazio 2005). Oireiden paranemista todetaan yleensä jo ensimmäisen viikon aikana, ja maksimaalinen vaste saavutetaan keskimäärin kahden viikon kuluttua hoidon päättymisestä. Toiminnan kannalta merkittävää lihasheikkouden korjaantumista on odotettavissa vähintään 50–60%:lla potilaista. Valtaosalla potilaista optimaalinen hoitovaste säilyy kuitenkin vain 3–6 viikkoa. Toistuvia IVIG-hoitoja voidaan antaa jopa vuosia nuorille

ja työkykyisille potilaille, joilla hoidon keskeyttäminen johtaisi toimintakyvyn selkeään heikkenemiseen ja joille pitkäaikaisen solunsalpaajahoidon haittavaikutukset koituisivat ongelmallisiksi. Jos kolme kuukauden välein toteutettua IVIG-hoitojaksoa eivät ole johtaneet lihasvoimien palautumiseen, ei tätä hoitoa mielestäni kannata enää jatkaa. Jos potilaalle on ehtinyt kehittyä vaikea lihasatrofia, on epätodennäköistä, että hän tulee hyötymään hoidosta.

Kortikosteroideista tai plasmafereesista yksinään ei ole hyötyä MMN:n hoidossa, vaan ne voivat päinvastoin jopa heikentää potilaan lihasvoimia (Nobile-Orazio 2005). Syklofosfamidi on ainoa immunosuppressiivinen lääkeaine, jolla voidaan saavuttaa pitkäkestoinen hoitovaste. Valmisteen toksisuus ja lisääntynyt syöpäriski vaikeuttavat kuitenkin sen käyttöä pitkäaikais-hoidossa. Haittavaikutukset ovat vähäisempiä, kun plasmafereesi yhdistetään pulssisyklofosfamidihoitoon. Teho on silti yhtä hyvä kuin suuriannoksella syklofosfamidihoitolla yksinään. Harkitsen syklofosfamidin käyttöä ainoastaan silloin, kun potilailla on vaikea taudinmuoto, joka ei reagoi IVIG-hoitoon. Rituksimabi on turvallisempi vaihtoehto syklofosfamidille, mutta sen käytöstä MMN:n hoidossa on vielä varsin vähän kokemuksia (Nobile-Orazio 2005). Sitä annetaan 1–3 kuukauden välein laskimoon 375 mg/m<sup>2</sup>.

### **Paraproteinemioihin liittyvät neuropatiat**

Paraproteinemioihin liittyvät neuropatiat ovat hematologian ja neurologian yhteistä aluetta. Neurologin kannalta tärkein tähän ryhmään kuuluva sairaus on merkitykseltään epäselvä monoklonaalinen gammapatia (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS). Sen seuranta voi jäädä neurologin vastuulle, jos ainoana ilmenemismuotona on oireileva neuropatia. MGUS:llä tarkoitetaan tilaa, jossa M-komponentin pitoisuus seerumissa on useimmiten alle 30 g/l, virtsaan ei erity M-komponenttia tai sen määrä on vähäinen, luuytimessä on plasmajänteitä alle 5 %, luustomuutoksia ei ole, eikä potilaalla todeta anemiaa, hyperkalsemiaa tai munuaisten vajaatoimintaa. Tilaa on ai-

kaisemmin kutsuttu hyvänlaatuiseksi monoklonaaliseksi gammapatiaksi. Merkitykseltään epäselvä gammapatia voi edetä ja muuttua vuosien myötä pahanlaatuiseksi sairaudeksi, useimmiten myeloomaksi. Mayo-klinikassa suoritetun seuranta tutkimuksen perusteella joka neljännelle potilaalle kehittyy jokin lymfoproliferatiivinen sairaus tai varsinainen plasmaseludyskrasia. Väestötutkimuksien perusteella riski sairastua hematologiseen maligniteettiin on kuitenkin huomattavasti vähäisempi. Kun paraproteiini todetaan, on syytä tehdä tarpeelliset hematologiset selvitykset pahanlaatuisten sairauksien pois sulkemiseksi tai löytämiseksi (Oivanen 2000).

**IgM-MGUS.** Neuropatia on erityisesti IgM-paraproteinemioiden komplikaatio. Se kehittyy arviolta 15–30 %:lle potilaista, joilla on joko IgM-MGUS tai Waldenströmin makroglobulinemia. Noin kahdessa kolmasosassa IgM-paraproteinemioihin liittyvistä neuropatioista on osoitettu M-komponentin kyky reagoida jonkin neuraalisen antigeenin kanssa. Näistä antigeeneista tunnetuin on MAG (myelin associated glycoprotein). Anti-MAG-neuropatian osuus kaikista IgM-paraproteinemioista on noin 50 % (Nobile-Orazio 2005). Kyseessä on hitaasti etenevä demyelinoiva distaalinen neuropatia, johon liittyy sensorisia oireita ja ataktinen kävelyhäiriö. Intentio- tai asentovapinaa esiintyy lähes 90 %:lla potilaista.

Anti-MAG-neuropatia on todennäköisesti autoimmunisairaus. Sen hoidossa on käytetty kohtalaisella menestyksellä immunoterapiaa. Steroideista hyötty noin 50 % potilaista, jos niitä käytetään yhdessä muiden hoitomuotojen kanssa. Steroidimonoterapiasta on apua 40 %:lle. Plasmafereesi on tehokas 60 %:ssa tapauksista, etenkin yhdistettynä laskimonsisäiseen syklofosfamidiin (Nobile-Orazio 2005). IgM-paraproteiinin suhteellisen lyhyt puoliintumisaika tekee plasmafereesihoidosta epäkäytännöllisen; hoidot joudutaan uusimaan jopa viikon tai kahden välein vasteen yl-

läpitämiseksi. Klorambusiilista on hyöttyä noin kolmasosalle potilaista yksinään käytettynä ja kahdelle kolmasosalle potilaista yhdistettynä steroideihin. IVIG-hoidosta hyötty arviolta vain 10–20 % potilaista. Uusista hoitomuodoista alfa-interferoni- ja rituksimabillääkitys vaikuttavat lupaavimmilta (Pestronk ym. 2003).

On hyvä pitää mielessä, että kaikki IgM-MGUS-neuropatiapotilaat eivät välttämättä tarvitse spesifistä immunoterapiaa. Käytännössä parestesioiden, neuropaattisen kivun ja vapinan oireenmukainen hoito sekä yleensä suotuisasta ennusteesta kertominen ovat riittäviä toimenpiteitä vähäoireisen potilaan tapauksessa. Jos sairaus pahenee, ovat IVIG ja plasmafereesi ensilinjan hoitovaihtoehtoja. Solunsalpaaja- ja steroidihoidot rajaisin vain niiden potilaiden hoitoon, joilla neuropatiooireisto etenee ja vaikeuttaa merkittävästi selviytymistä päivittäisistä toiminnoista.

**IgA-MGUS ja IgG-MGUS.** IgA-paraproteinemioihin liittyy hyvin harvoin perifeerisen hermoston ilmenemismuotoja. Julkaistujen tapauksien lukumäärän vähäisyyden perusteella neuropatioiden kliininen kuva ja yhteys paraproteinemiaan ovat jääneet epäselviksi. Nykytietämyksen perusteella immunologiset hoidot eivät

## YDINASIA T

- **Suonensisäinen immunoglobuliini on ensisijainen hoitomuoto vaikeassa Guillain-Barrén polyradikuliitissa ja multifokaalisessa motorisessa neuropatiassa.**
- **Kroonisen tulehduksellisen demyelinoivan neuropatian hoidossa ensilinjan vaihtoehtoja ovat kortikosteroidit ja suonensisäinen immunoglobuliini.**
- **Paraproteinemioihin liittyvät neuropatiat eivät aina edellytä immunoterapian aloittamista; hoito kannattaa rajata oirekuvaltaan vaikeisiin ja eteneviin neuropatioihin (IgM-MGUS).**
- **Vaskuliittineuropatioiden hoidon kulmakivenä ovat kortikosteroidit; syklofosfamidia käytetään vaikeissa muodoissa.**



ole aiheellisia IgA-MGUS-neuropatian hoidossa. IgG-paraproteinemiaan voi liittyä krooninen aksonaalinen neuropatia, jonka oireet ovat useimilla potilailla lieviä ja sensorispainotteisia. Immunosuppressiivisen lääkityksen aloittaminen ei ole välttämätöntä, koska vain 20 % potilaista hyötyy siitä (Nobile-Orazio 2005).

## POEMS

POEMS eli Crow – Fukasen oireyhtymä on harvinainen systeemisairaus. POEMS on lyhenne oireyhtymän keskeisimmistä ilmenemismuodoista, jotka ovat polyneuropatia, organomegalia eli elinsuurentuma (yleensä maksa ja perna), endokrinopatia, monoklonaalinen gammapatia ja ihomuutos (tavallisesti pigmentaatio). Muita sairauden manifestaatioita ovat perifeeriset turvotukset, askites, kynsimuutokset, osteosklerooosi ja trombosytoosi.

POEMS-oireyhtymään liittyvä neuropatia on yleensä sensorimotorinen, ja se voi ilmetä mm. neuropaattisena kipuna ja lihasheikkousoireina. Osalla potilaista taudinkuva muistuttaa CIDP:tä. POEMS-oireyhtymän lääkehoitoon kuuluvat kortikosteroidit, syklofosfamidi ja melfalaani. Lupaavia tuloksia on saatu myös talidomidilla ja rituksimabilla. Yksittäisten luustomuutosten hoidossa ensisijainen on sädehoito. Myös autologista kantasolujen siirtoa voidaan harkita vaikeissa tapauksissa. Plasmafereesi ja IVIG ovat osoittautuneet tehottomiksi POEMS-oireyhtymään liittyvän neuropatian hoidossa (Finsterer 2005).

## Vaskuliittineuropatit

Ääreishermoston vaskuliitit ovat harvinaisia sairauksia. Niiden vuotuinen ilmaantuvuus on arviolta 0,6–1,2/100 000. Suurin osa niistä liittyy primaarisiin tai sekundaarisiin vaskuliittisairauksiin (taulukko 3), joissa yhtenä immuunivälitteisen solutuhon kohteena on vasa nervorum, ääreishermoja huoltava verisuoniverkosto. Noin 25–33 % ääreishermoston vaskuliiteista ilmenee pelkästään neuropatiana, eli niihin ei liity lainkaan systeemioireita. Näistä vaskuliiteista käytetään nimeä ei-systeeminen vaskuliittineuropatia (nonsystemic vasculitic neuropathy) tai

**TAULUKKO 3.** Ääreishermoston vaskuliitteja aiheuttavat taudit (Schaublin ym 2005).

---

### Primaariset vaskuliittisairaudet

Erillisenä esiintyvä ääreishermoston vaskuliitti  
Polyarteritis nodosa  
Wegenerin granulomatoosi  
Churg–Straussin oireyhtymä  
Mikroskooppinen polyangiitti

### Sekundaariset vaskuliittisairaudet

Nivelreuma  
Systeeminen lupus erythematosus (SLE)  
Sjögrenin syndrooma  
Sekamuotoinen sidekudossairaus (MCTD)  
Kryoglobulinemia  
Pahanlaatuiset sairaudet (lymfooma, keuhkojen pienisolukarsinooma)

---

erillisenä esiintyvä ääreishermoston vaskuliitti (isolated peripheral nervous system vasculitis).

Erillisenä esiintyvän ja ääreishermoston muiden vaskuliittien kliininen kuva on samankaltainen. Keskeisiä ilmenemismuotoja ovat sensorimotoriset puutosoireet ja neuropaattinen kipu, joka on usein ääreishermostovaskuliitin ensioire. Tauti etenee asteittain siten, että aluksi yksittäiset hermot vaurioituvat ja myöhemmin tautiprosessin edetessä hermovauriot sulautuvat toisiinsa. Sairauden alkuvaiheessa oireet ovat siten usein asymmetrisiä ja mononeuropathia multiplexin tyyppisiä, kun taas pidemmälle edenneet tapaukset muistuttavat distaalista sensorimotorista polyneuropatiaa, jossa oirejakauma on symmetrinen ja sukkahansikasmainen. Erillisenä esiintyvä ääreishermostovaskuliitti voi edetä myös hyvin hitaasti, jopa siten, että taudin diagnosointi viivästyy jopa kymmenillä vuosilla (Collins ja Periquet 2004). Puhdas sensorinen tai motorinen fenotyyppi on äärimmäisen harvinainen. Ohutsäieni neuropatia ja aivohermovauriot eivät myöskään ole tyypillisiä vaskuliitin ilmenemismuotoja. Vaikka erillisenä esiintyvään ääreishermostovaskuliittiin ei liitykään muita kohde-elinvaurioita, saattaa osalla potilaista esiintyä yleisoireina ruokahaluttomuutta, uupuneisuutta, painon laskua tai nivel- ja lihassärkyjä.

Erillisenä esiintyvän ääreishermostovaskuliitin hoitostrategiat ovat pitkälti empiirisiä eivätkä ne pohjautu systemaattisiin tutkimuksiin.

Hoidossa noudatetaan hyvin pitkälle systeemisen vaskuliitin hoitosuosituksia. Koska ennuste on parempi kuin systeemisairauksiin liittyvissä ääreishermoston vaskuliiteissa, ei hoitolinjoihin tarvitse välttämättä olla yhtä voimaperäisiä. Vaskuliittineuropatioiden ensilinjan lääkehoitona ovat kortikosteroidit (aloitus 1–1,5 mg/kg). Annosta voidaan alkaa vähentää asteittain 1–3 kuukauden kuluttua tai kun on päästy kliiniseen remissioon (Schaublin ym. 2005). Pienianoksista prednisonihoitoa jatketaan vähintään vuosi, mutta se voidaan korvata ylläpito-hoidossa atsatiopriinilla tai metotreksaatilla. Vaikeat tapaukset ovat harvinaisia; niiden hoidossa voidaan käyttää syklofosfamidia joko suun kautta (2 mg/kg/vrk) tai laskimonsisäisinä pulssihoitoina. Vaikka primaaristen ja sekundaaristen vaskuliittien hoidossa on käytetty plasmaferesia, IVIG:tä ja moderneja immunomodulatorisia hoitoja kuten etanerseptia, ei niiden käyttö ole vielä vakiintunut erillisenä esiintyvän ääreisher-

mostovaskuliitin hoidossa. Systeemisairauksiin liittyvän vaskuliitin ennuste on huonompi, mikä vuoksi tätä tautia joudutaan hoitamaan usein voimaperäisemmin kuin erillisenä esiintyvää ääreishermostovaskuliittia.

Spesifisen lääkehoidon ohella tulisi nykykäsitksen mukaan kiinnittää huomio myös verenkierrojärjestelmän toiminnan yleiseen eheyttämiseen ja tromboembolisia komplikaatioita ehkäiseviin toimenpiteisiin. Näin ollen vaskuliittipotilaiden olisi suositeltavaa lopettaa tupakointi, ja mahdollinen verenpainetauti, diabetes ja hyperlipidemia tulisi hoitaa yleisten suositusten mukaisesti. Eräät asiantuntijat ovat suositelleet verihutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden käyttöä ehkäisemään tromboosia tulehtuneissa verisuonissa. Myös oireenmukainen hoito on tärkeä huomioida; monella potilaalla esiintyy neuropaattista kipua, joka edellyttää lääkehoidon aloittamista.

## Kirjallisuutta

- Collins MP, Periquet MI. Non-systemic vasculitic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2004;17:587–98.
- Elovaara I, Färkkilä M, Hietaharju A, ym. Immunoglobuliinin käyttö neurologisten tautien hoidossa. *Duodecim* 2001;117:1033–41.
- Fergusson D, Hutton B, Sharma M, ym. Use of immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. *Transfusion* 2005;45:1640–57.
- Finsterer J. Treatment of immune-mediated, dysimmune neuropathies. *Acta Neurol Scand* 2005;112:115–25.
- Honkaniemi J, Hirvonen K, Udd B, ym. Multifokaalinen motorinen neuropatia. *Duodecim* 2004;120:50–8.
- Hughes RAC, Bouche P, Cornblath DR, ym. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006;13:326–32.
- Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005;366:1653–66.
- Hughes RAC, van der Meché FG. Corticosteroids for treating Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001446.
- Léger J-M, Behin A. Multifocal motor neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2005;18:567–73.
- McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, ym. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol* 1999;46:910–3.
- Nobile-Orazio E. Treatment of dysimmune neuropathies. *J Neurol* 2005;252:385–95.
- Oivanen P. Paraproteinemioiden diagnostiikka ja seuranta. *Suom Lääkäril* 2000;55:4155–59.
- Pestronk A, Florence J, Miller T, ym. Treatment of IgM associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:485–9.
- Said G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscul Disord* 2006;16:293–303.
- Schaublin GA, Michet Jr CJ, Dyck PJB, ym. An update on the classification and treatment of vasculitic neuropathy. *Lancet Neurol* 2005;4:853–65.
- van Doorn PA. Treatment of Guillain-Barré syndrome and CIDP. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10:113–27.

AKI HIETAHARJU, dosentti, osastonylilääkäri  
 aki.hietaharju@pshp.fi  
 TAYS, neuroalojen ja kuntoutuksen vastualue  
 PL 2000, 33521 Tampere