

Manu Jokela, Johanna Palmio, Olayinka Raheem ja Sanna Huovinen

Lihاسبiopsia – monipuolinen diagnostinen työkalu

Lihاسبiopsia on mini-invasiivinen toimenpide, joka on hyödyllinen monen lihassairauden diagnostiikassa. Näytteen käsittely, värjäystekniikat ja tulkinta vaativat neuropatologista erityisosaamista, ja optimaalinen kohdelihاس valitaan usein magneettikuvaus- ja ENMG-tutkimuslöydöksiä hyödyntäen. Lihاسبiopsian rooli on merkittävä erityisesti tulehduksellisten lihassairauksien ja mitokondriotautien epäilyssä sekä hankalien lihassoireiden poissulkudiagnostiikassa. Geenitutkimusten kehittyminen on vähentänyt lihاسبiopsioiden tarvetta etenkin lapsilla, mutta biopsian merkitys neuromuskulaaritautilien diagnostiikassa on edelleen tärkeä.

Neurologisten ja reumatologisten sairauksien selvittelyssä harvasta kohdekudoksesta on yhtä helppo ottaa näyte kuin luurankolihasesta. Lihاسبiopsia on vähän kaivoava toimenpide, jolla saadaan monipuolista tietoa sadoista eri lihas- ja hermosairauksista. Vaikka lihاسبiopsian erikoisvärjäyksiä on lukuisia, yleensä kahdeksan värjäystä riittää rutinidiagnostiikan tarpeisiin (**KUVA 1**) (1). Lihاسبiopsian käsittely ja värjäystekniikat vaativat erityisosaamista, joten biopsioiden analysointi tulisi keskittää yliopistosairaaloiden neuropatologian yksiköihin. Optimaalinen kohdelihاس kannattaa valita huolellisesti, tarvittaessa radiologia tai lihassairauksiin perehtynyttä neurologia konsultoiden.

Lihاسبiopsia on tarpeen monen lihasongelman selvittelyssä. Esimerkiksi tulehduksellista lihassairautta ei voida varmistaa ilman lihاسبiopsiaa. Biopsiasta on hyötyä myös motoneuron- ja lihasyyperäisten sairauksien sekä mitokondriotautien epäilyssä (2,3). **TAULUKOSSA** on esitetty lihاسبiopsialöydöksiä suomalaisessa väestössä yleisimmin esiintyvistä lihassairauksista.

Avaamme lihاسبiopsian käytäntöjä, kuten näytteenottoa ja kohteen valintaa sekä esittelemme tavanomaisia histopatologisia löydöksiä. Tarkastelun kohteena ovat luurankolihas-

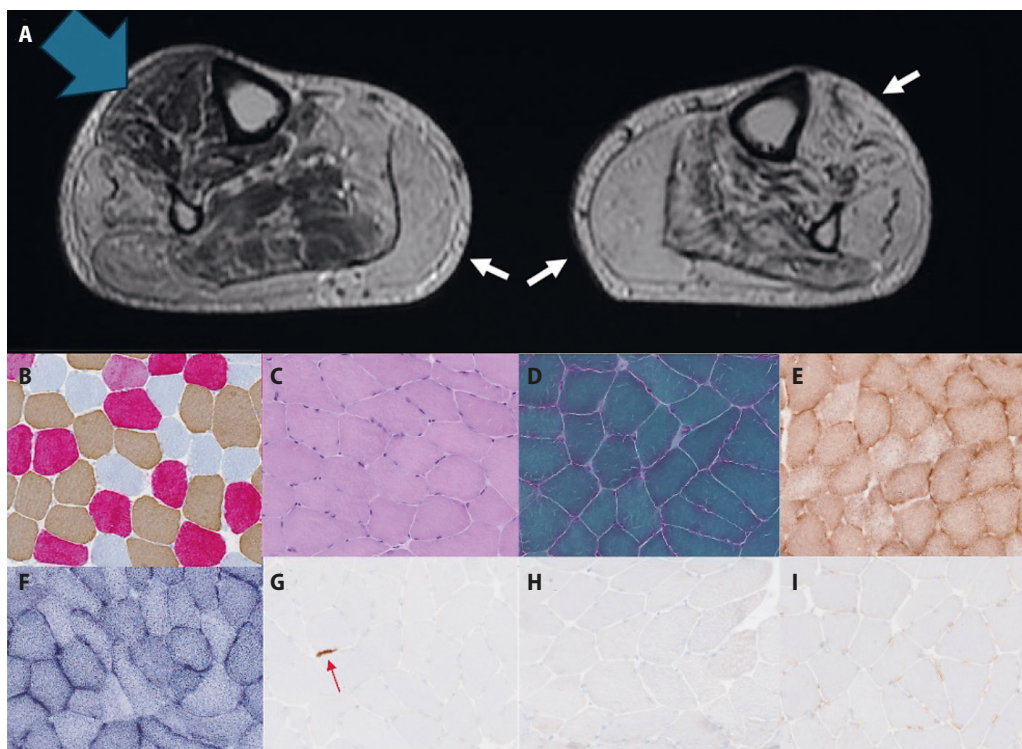
näytteet; sydänlihاسبiopsiat jätämme tämän katsauksen ulkopuolelle.

Lihاسبiopsian näytteenotto ja kohteen valinta

Suomessa lihاسبiopsian ottaa neurologi tai kliininen neurofysiologi yleensä paikallispuudutuksessa konkotomipihdeillä pienestä iho-
viillosta. Hyvin nuorilla lapsilla toimenpiteen tekee kirurgi yleisanestesiassa, mutta alakouluikäisillä toimenpide voi onnistua paikallispuudutuksessa. Yksittäiset konkotomilla otetut lihaskappaleet ovat halkaisijaltaan 2–5 millimet-
rin luokkaa, ja 3–7 tällaista kudonäytettä riittää

TIETOLAATIKKO.

- Neuromuskulaaritaudit ovat harvinaisia mutta kliinisesti merkittäviä sairauksia, jotka tyypillisesti aiheuttavat etenevää lihasheikkoutta, -kipuja tai -jäykkyyttä.
- Yleisimpiä lihassairauksia ovat myotoniset dystrofiat, myosiitit sekä myastheniat.
- Neuromuskulaarisairauksiin kuuluvat muun muassa perinnölliset myopatiat, tulehdukselliset lihastaudit, hermo-lihasliitoksen häiriöt (myastheniat), motorisvoittoiset polyneuropatiat sekä motoneuronitaudit
- Arvioiden mukaan neuromuskulaaritauteja sairastaa Suomessa lähes 17 000 henkilöä (19).
- Yliopistollisten sairaaloiden neuropatologian yksiköistä saamiemme tietojen perusteella Suomessa otettiin vuonna 2024 noin 500 lihاسبiopsiaa.



KUVA 1. Lihassten magneettikuvaus ja normaalin lihaksen histologian perusvärjaukset

A. T1-painotteisen kuvan aksiaalileike säären tasolta. Sininen nuoli näyttää hyvän lihasbiopsiakohteen. Valkoisten nuolten osoittamista kohdista näytettä ei kannata ottaa, koska lihakset ovat täysin korvautuneet rasva- ja sidekudoksella. B) Myosiinikaksoisvärjäys (1). Hitaat tyypin 1 syyt ovat ruskeita ja nopeat, tyypin 2A ja 2X syyt punaisia ja sinisen harmahtavia. C) Hematoksiliini-eosiini (HE) -värjäys. D) Gömöri trikromi -värjäys. E) COX-SDH-kaksoisvärjäys. F) NADH-TR-värjäys. G) Myosiinin raskasketjun neonataalinen isoformi (MHCn) värjää vain yhden pienen lihassyyn (nuoli). H) Kehitysvaiheen myosiinin raskasketjun (MyHCd) isoformivärjäys on kokonaan negatiivinen terveessä lihaskudoksessa. I) HLA-värjäys on negatiivinen

diagnostisiin tarpeisiin. Konkotominäytteen otto on mini-invasiivinen toimenpide, jonka komplikaatioriskit ovat vähäisiä ja ohimeneviä. Yleisimmät haitat ovat hematooma ja yli kolme päivää kestävä ottokohdan kipu (4). Näytteen käsittelyssä on noudatettava huolellisuutta, sillä virheellinen käsittely voi helposti aiheuttaa histologian tulkintaa vaikeuttavia artefakteja.

Biopsian kohdentamisessa kannattaa hyödyntää radiologista kuvantamista tai ENMG-tutkimusta, sillä ne tarjoavat myös hyödyllistä diagnostista ja ennusteellista lisäinformaatiota. Oirekuvan ja vaurioituneiden lihasten anatomisen jakauman perusteella voidaan usein muodostaa varsin tarkka hypoteesi taudin aiheuttajasta (5). Diagnoosi täsmentyy lihasbiopsian histologisen tulkinnan sekä mahdollisten geneettisten tutkimusten jälkeen. Jos

sukuanamneesi tai tyypillinen oirekuva viittaa vahvasti geneettiseen lihassairauteen, voidaan lihasbiopsian sijaan edetä suoraan geneettisiin tutkimuksiin.

Lihassten magneettikuvauksen (MK) T1-painotteisista sarjoista voidaan arvioida rasvoittumisaste ja rasvasuppressiosarjoista (esimerkiksi STIR) aktiivista lihasvauriota ilmentävä edeema (5). MK:ssa todettu lihassten rasvoittumisaste ennustaa kyseisen lihasryhmän toipumisen ennustetta, koska täysin rasvalla korvautunut lihas ei palaudu toimintakykyiseksi. MK:sta voidaan mitata myös biopsiakohdan päällä olevan subkutaanirasvan paksuus, jolloin voidaan arvioida, kuinka syvälle toimenpiteessä on tarpeen edetä. Kaikukuvausta tai tietokonetomografiaa käytetään toisinaan biopsiakohteen valinnassa, erityisesti, jos MK on vasta-aiheinen.

TAULUKKO. Tavanomaisia lihasbiopsialöydöksiä ja niihin yleisimmin liittyviä sairauksia suomalaisessa väestössä

Löydös lihasbiopsiassa	Mahdolliset sairaudet
Yleismyopaattiset muutokset (lisääntynyt sisätumaisuus, syykokovariaatio)	Useita mahdollisia aiheuttajia, kuten endokriiniset ja toksiset syyt tai geneettiset lihastaudit
Dystrofiset lihasmuutokset	Usein taustalla geeniperäinen lihassairaus, mutta voi olla myös hankinnainen, kuten krooninen HMGR-vasta-aineisiin liittyvä nekrotisoiva autoimmuunimyopatia
Tyyppin 2 lihassyiden atrofia	Epäspesifinen löydös, jonka taustalla voi olla esim. yleissairaus, pitkä vuodelepo tai glukokortikoidihoito
Tyyppin 2A minisytyt ja tumakasasytyt	Esim. myotoninen dystrofia tyyppi 2 tai neurogeeninen vaurio
Reunusvakuolit lihassyiden sisällä	Inklusiokappalemyosiitti, Welanderin distaalinen myopatia, tibialinen lihasdystrofia, myofibrillaariset myopatiat, ym.
Core- tai minicoremuutokset	Usein RYR1-geenivirhe, mutta tunnetaan myös lukuisia harvinaisempia aiheuttajia
Atrofiset kulmikkaat lihasyytyt, pienryhmäatrofia	Aktiivinen neurogeeninen vaurio
Syytyypirytytyt	Krooninen, kompensoitunut neurogeeninen vaurio
Lihassyiden sisäinen lipidiylimäärä	Lipidimyopatia
Lihassyiden sisäinen glykokeeniylimäärä	Glykokeenin kertymäsairaudet, kuten Pompen tauti tai McArdlen tauti
Lymfosyytti-infiltraatit ja lihasyyiden laaja-alainen HLA-positiivisuus	Tulehdukselliset lihassairaudet, esim. inklusiokappalemyosiitti, dermatomyosiitti, antisyntetaasisyndrooma, overlap-myosiitti
Paljon nekroottisia sytyä	Rabdomyolyysi, nekrotisoiva autoimmuunimyopatia, lihasdystrofia

Biopsiakohteeksi valikoituvat usein pinnalliset lihakset, kuten musculus vastus lateralis, deltoideus, tibialis anterior ja gastrocnemius medialis. Muiden lihasten biopsoinnissa tarvitaan yleensä kirurgin tai toimenpideradiologin asiantuntemusta. Optimaalisin näytekohta on lihas, jossa on hieman rasvoittumista tai edelmiä mutta ei laajoja täysin rasvalla korvautuneita alueita (**KUVA 1A**). MK voi paljastaa rasvalla korvautuneet kohdat, jotka eivät paljastu kliinisessä statuksessa tai ENMG:ssä. Niistä ei tulisi näytettä ottaa, koska ne eivät sisällä diagnostista määrää lihasyytyä. Jos lihakset näyttävät normaalilta kuvantamisessa mutta biopsia arvioidaan tarpeelliseksi, se kannattaa yleensä kohdentaa eniten oireileviin lihaksiin.

Normaali lihasbiopsialöydös

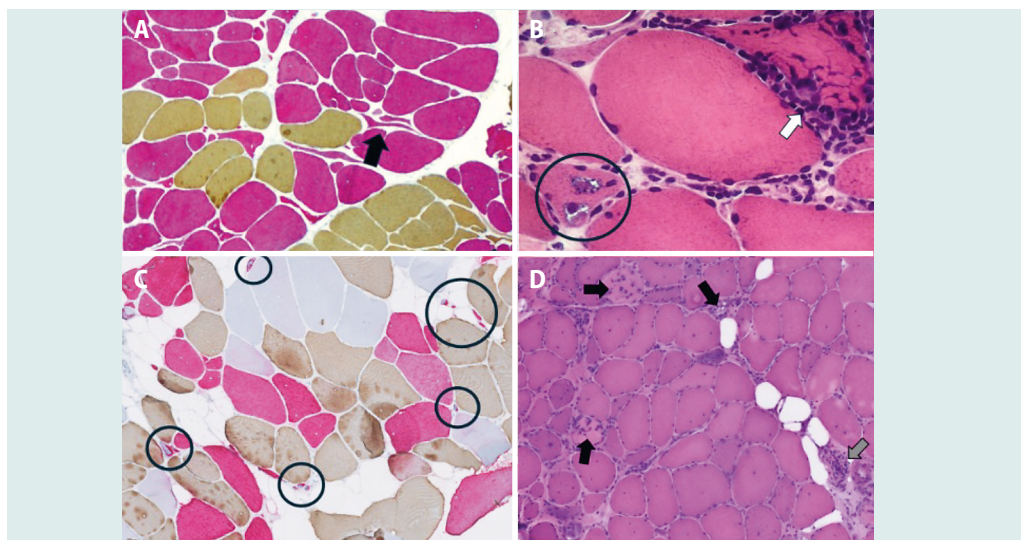
Normaali lihaskudos koostuu hitaista tyyppin 1 ja nopeista tyyppin 2A tai 2X lihasyytyistä, joiden suhteellinen osuus vaihtelee eri lihaksissa. Normaalisti eri syytyypit esiintyvät lihaskudoksessa ”sikin sokin” mosaiikkimaisesti (**KUVA 1B**). Lihasyytyt ovat lihaksen poikkileikkeissä hieman monikulmaisia, mutta pyöreäpiirteisiä ja monitumaisia soluja, joiden tumat sijaitsevat

solun reunoilla. Eri lihasyytyt ovat poikkipinta-alaltaan melko samankokoisia. Aikuisen terveet lihakset eivät normaalisti ilmennä neonataalista (MHCn) tai embryonaalista (MHCd) myosiini-isoformia (**KUVA 1 G-H**), vaan näiden isoformien ilmentyminen viittaa useimmiten lihasvaurioon ja regeneraatioon (6).

Hermoperäinen vaurio

Hermoperäinen lihasvaurio diagnosoidaan yleensä kliinisesti tai ENMG-tutkimuksella. Joissakin tapauksissa löydökset voivat kuitenkin olla monitulkintaisia, tai potilaalla voi esiintyä samanaikaisesti sekä lihasperäistä että hermoperäistä vauriota, esimerkiksi vanha hermojuurivaurio yhdistettynä lihassairauteen.

Akuutin hermoperäisen lihasvaurion tunnistaa lihasbiopsiassa esiintyvistä pienistä, kulmikkaista lihasyytyistä, jotka esiintyvät yksittäin tai muodostavat pienryhmiä, joissa on joko samaa tai eri syytyyppejä olevia lihasyytyä (**KUVA 2A**). Uudelleenhermotuksen myötä nämä kutistuneet syytyt voivat kasvaa normaalikokoisiksi. Tällöin uudelleenhermotuksen toteuttanut liikehermosolu muuttaa lihasyytyen omaa alatyyppeään vastaavaksi joko nopeaksi tai hitaak-



KUVA 2. Esimerkkejä neurogeenisestä, tulehduksellisesta, dystrofisesta ja autoimmuunitaustaisesta lihassairaudesta. A. Neurogeeninen vaurio. Nuoli osoittaa pienryhmäatrofiaa. B. Inklusiokappalemyosiitti. Lymfossyyttejä lihassyiden ympärillä ja tunkeutumassa lihassyhyhyn (nuoli). Lisäksi lihassyiden sisällä reunusvakuoleita (ympyrä). C. Runsaasti tyypin 2A atrofisia minisyitä tyypin 2 dystrofista myotoniaa sairastavalla potilaalla (ympyrät). D. HMGCRC-vasta-aineisiin liittyvä nekrotisoiva autoimmuunimyopatia. Nekroottisia lihassyitä (mustat nuolet) ja lymfossyytti-infiltraatteja (harmaa nuoli).

si lihassyiksi. Tämän seurauksena lihaksen mosaiikkimainen syytyyppijakauma korvautuu laajemmilla, samantyyppisistä lihassyistä koostuvilla ryvästymillä. Maalitulomaisissa (target tai targetoid) syissä näkyvä myofibrillirakenteen häiriö liittyy todennäköisesti lihassyyn uudelleenhermotukseen, mikä on tyypillistä korjaantuvissa hermovaurioissa (3).

Runsas neonataalisella myosiinilla (MHCn) värjäytyvien pienikokoisten lihassyiden määrä yhdistettynä niukkaan embryonaalisella myosiinilla (MHCD) värjäytyvien syiden määrään kertoo usein hermoperäisestä lihasvauriosta, kun taas molempien isoformien runsas ilmeneminen viittaa nekroottiseen lihasvaurioon, kuten dystrofiaan (6). Keskushermostoperäinen lihasheikkous ei aiheuta poikkeavia löydöksiä lihasbiopsiassa.

Tulehdukselliset lihassairaudet

Vaikka potilaan kliinisen oirekuvan, myosiittispesifisten ja myosiittin assosioituvien vasta-aineiden ja lihasten MK:n perusteella voidaan epäillä lihastulehdusta, diagnoosin varmistamiseksi tarvitaan lihasbiopsia (7). Lihastuleh-

dukset ovat yleensä autoimmuuniperäisiä ja harvemmin infektion pohjalta syntyneitä sairauksia. Mikrobin suoran lihasinvaasion aiheuttamat lihastulehdukset ovat sen sijaan erittäin harvinaisia.

Dermatomyosiitille tyypillisiä löydöksiä ovat tulehdussolukon esiintyminen verisuonten ympärillä ja lihassyiden atrofia lihassykimppujen reuna-alueilla eli perifaskikulaarisesti. Usein havaitaan myös hiussuonten komplementti C5b-9 (membrane attack complex) -positiivisuutta sekä hiussuonten katoa. Tulehduksellisissa lihassairauksissa todetaan tyypillisesti poikkeavaa HLA-I-positiivisuutta lihassyiden solukalvoilla. Dermatomyosiitissa se korostuu tyypillisesti perifaskikulaarisesti, mikä on myös antisyntetaasioireyhtymään liittyvässä myosiitissa tavanomaista.

Nekrotisoiva autoimmuunimyopatia (NAM) on tärkeä tulehduksellisten lihassairauksien alatyyppejä, jossa tyypillisenä löydöksenä esiintyy lihassyiden nekroosia. Tulehdukselliset infiltraatit ja HLA-värjäytyminen ovat kuitenkin usein vähäisiä, minkä vuoksi tulehduksellista lihassairautta ei välttämättä osata epäillä (KUVA 2D). Etiologiana on useimmiten statiini-

lääkityksen provosoima HMGCR-vasta-aineisiin liittyvä autoimmuunimyopatia. Subakuutti kehittyminen muutaman kuukauden sisällä ja plasman hyvin suuret kreatiinikinaasipitoisuudet auttavat yleensä erottamaan sen rappeuttavista, geneettisistä lihassairauksista (8).

Yli 50-vuotiaiden yleisin lihastauti, inklusiokappalemyosiitti (inclusion body myositis, IBM), lienee yleisin esimerkki sairaudesta, joka voi kliinisen kuvan ja ENMG-löydöksen perusteella vaikuttaa neurogeeniseltä ja aiheuttaa jopa ALS-epäilyn. Lihاسبiopsia paljastaa kuitenkin IBM:ään liittyvät tulehdukselliset ja degeneratiiviset löydökset. IBM:ssä nähdään endomysiaalisten lymfositien infiltraattien invaasiota ei-nekroottisiin lihassyihin (**KUVA 2B**). Lisäksi esiintyy mitokondriaalista poikkeavuutta sekä p62-, TDP43-, ja SMI31-värjäyksillä näkyvää proteiiniaggregaatiota ja reunusvakuoleja. IBM:ssä esiintyy usein atrofisia kulmikkaita lihassyitä muistuttaen neurogeenistä atrofiaa.

Alkuvaiheen IBM:ssä proteiiniaggregaatteja tai reunusvakuoleja ei välttämättä vielä havaita, eikä liioin esiinny vielä taudille tyypillisiä kroonisia piirteitä, kuten fibroosia tai rasvoitumista. Tällöin diagnosoiksi voidaan asettaa mitokondriaalinen myosiitti, joka nykykäsitelmän mukaan usein edustaa IBM:n esiastetta (9). Myös aiemmin polymyosiittina pidetty sairauksikategoria kehittyy nykyisen tiedon mukaan useimmiten IBM:ksi (9). Lihastulehdusta voi esiintyä myös muiden reumasairauksien, kuten SLE:n tai skleroderman yhteydessä (overlap-myosiitti) (8).

Lihassyihin vaikuttavat sairaudet

Myopatialla tarkoitetaan lihaskudoksen sairauksia. Lihاسبiopsiassa voidaan nähdä sekä epäspesifisiä että tietyille sairauksille spesifisiä myopaattisia muutoksia. Epäspesifisinä löydöksinä myopatioissa nähdään syiden koon vaihtelua (atrofiset ja hypertrofiset syyt) sekä poikkeavaa tumien sijaintia (sisätumaisuus). Erotuksena hermoperäisistä sairauksista myopatioissa atrofiset lihassyt ovat yleensä pyöreitä, eivät kulmikkaita.

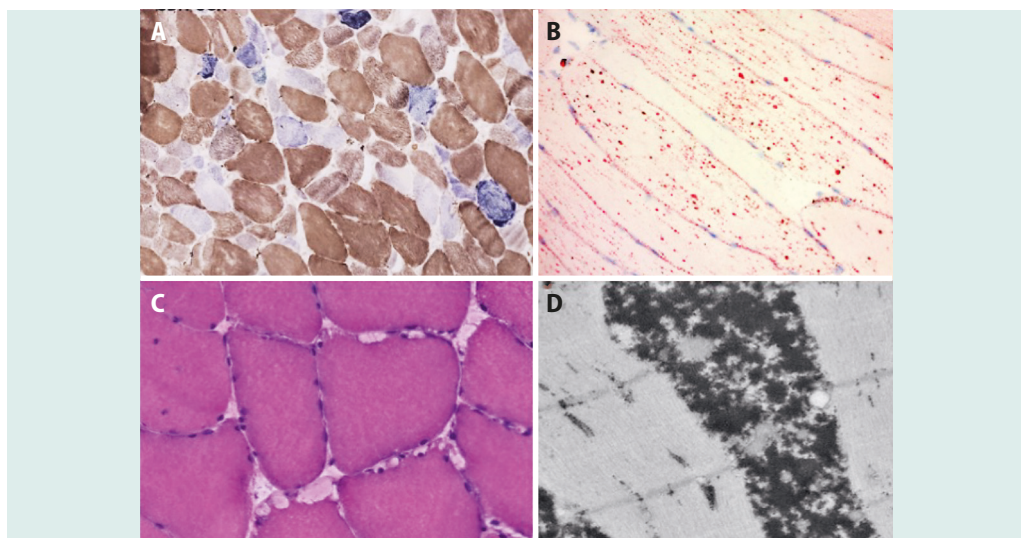
Myopaattiset muutokset voivat korjautua, jos taustalla on hoidettavissa oleva syy, kuten

hypotyreoosi tai tulehduksellinen lihassairaus. Lihasdystrofiat puolestaan ovat toistaiseksi parantavan hoidon ulottumattomissa olevia geneettisiä sairauksia, joissa etenevä lihaskato johtaa lihaskudoksen palautumattomaan korvautumiseen rasva- ja sidekudoksella. Biopsialöydöksinä dystrofoissa esiintyy tyypillisesti syiden kokovaihtelua (erityisesti atrofisia pyöreäpiirteisiä syitä), sisätumaisuutta, nekroosia sekä lisääntynyttä fibroosia ja rasvasolukkoa. Merkittävässä lihassairauksissa, kuten dystrofioissa tai tulehduksellisissa vaurioissa, esiintyy usein runsaasti neonataalista ja embryonaalista myosiinia aktiivisen vaurion merkinä.

Sairauden nimessä esiintyvä dystrofia- tai myopatia ei välttämättä tarkoita, että kaikilla potilailla lihasbiopsialöydökset olisivat nimen mukaisia. Esimerkiksi fasioskapulohumeraalissa lihasdystrofiassa (FSHD) todetaan lihasbiopsiassa usein vain lieviä myopaattisia löydöksiä ja toisaalta Miyoshin myopatiassa usein enemmän dystrofisia poikkeavuuksia (10,11).

Lihassyiden sisärakenteen häiriintymistä arvioidaan rutiinimaisilla värjäyksillä, kuten oksidatiivisilla NADH-TR- ja COX-SDH-värjäyksillä (**KUVA 1E-F**). NADH-TR värjää pääasiassa mitokondrioita sekä sarkoplasmista kalvostoa. Puuttuvan värjäytymisen alueet voivat muodostaa core- tai multiminicore-tyyppisiä alueita. Core- tai minicorelöydöksen taustalla voi joskus olla geenivirhe, kuten ryanodiinireseptori (RYR1) -mutaatio (12). Tavallisemmin NADH-TR-värjäyksessä nähdään kuitenkin epäspesifisempiä sisärakennemuutoksia kuten ”koinsyömät” syyt. COX-SDH-kaksoisvärjäys on keskeinen mitokondriaalisten tautien diagnostiikassa (**KUVA 1E ja 3A**). COX-negatiivisten syiden määrä vaihtelee iän mukaan; esimerkiksi 40-vuotiaan biopsiassa 5 % COX-negatiivisia syitä voi viitata mitokondriaaliseen myopatiaan, mutta 80-vuotiaalla vastaava määrä voi olla iänmukainen löydös (3). Gömörin trikromivärjäys on tärkeä rutiinivärjäys, jolla voidaan havaita mitokondrioiden lisääntynyt määrä ja poikkeava sijainti niin sanotuissa repalesyissä.

Hermo-lihasliitoksen sairauksissa, kuten myasteniassa, biopsialöydös on usein normaali, mutta lieviä myopaattisia, neurogeenisiä tai tulehduksellisia löydöksiä voidaan nähdä (13).



KUVA 3. Esimerkkejä metabolisiin ja kertymäsairauksiin liittyvistä poikkeavuuksista lihaskudoksessa. **A.** Mitokondriaalinen myopatia. COX-SDH-värjäyksessä näkyy runsaasti COX-negatiivisia syitä (sinertävät syyt). **B.** Multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency (MADD). ORO-värjäyksessä näkyy poikkeavaa lipidikertymää (punaiset täplät). **C.** McArdlen tauti. HE-värjäys, jossa poikkeavat vakuolit lihassyiden reunoilla herättävät epäilyn glykokeenikertymäsaudesta. **D.** Elektronimikroskopiassa poikkeavan paljon glykogeenia näkyy pieninä granuloina solukalvon alla ja sarkomeerien välissä glykokeenikertymäsauren yhteydessä.

Biopsialöydöksen suhteuttaminen kliiniseen oirekuvaan on tärkeää, kuten muidenkin diagnostisten menetelmien osalta. Vähäisiä poikkeavuuksia voi esiintyä myös henkilöillä, joilla ei ole neuromuskulaarisairautta.

Eri sairauksissa lihassyiden sisälle voi kasautua poikkeavaa materiaalia

Moneen geneettiseen lihassairauteen liittyy poikkeavan materiaalin, kuten proteiinien, lipidien tai glykokeenin kertymistä lihassyiden sisälle, mikä häiritsee solun normaalia toimintaa.

Yksi geneettisten proteiiniaggregaatiomyopatioiden alaryhmä on myofibrillaarinen myopatia, jossa lihassyiden sarkomeerirakenne on häiriintynyt ja lihassyissä on sarkomeerirakenteen proteiinien, kuten desmiinin kertymiä (14,15). Tyypillisiä löydöksiä taudissa ovat myös reunusvakuolit (**KUVA 2B**), jotka syntyvät autofaagisen prosessin häiriöistä solun yrittäessä hajottaa poikkeavia proteiinikasauksia. Muita esimerkkejä geneettisistä lihassairauksista, joissa esiintyy poikkeavia proteiinikertymiä, ovat nemaliinimyopatiat, joissa sarkomeerien

ohutfilamenttien, kuten aktiinin, troponiinin tai tropomyosiinin, poikkeavat kasaumat muodostavat nemaliinikappaleita (16).

Poikkeavaa glykokeenin kertymistä esiintyy muun muassa McArdlen taudissa (tyypin V glykokeenin kertymäsaureus) sekä Pompen taudissa (tyypin II glykokeenin kertymäsaureus). Mikäli perusvärjäyksissä nähdään poikkeavia vakuoleja (**KUVA 3C**) ja syntyy epäily glykokeenikertymästä, asiaa voidaan tarkentaa periodic acid schiff (PAS) -värjäyksellä tai elektronimikroskopialla (**KUVA 3D**). Lipidikertymät näkyvät yleensä perusvärjäyksissä tyhjinä rakoina tai vakuoleina, jotka voivat muistuttaa jäädytys-artefaktia. Erotuksena artefaktista, lipidimyopatioissa vakuolaariset rakenteet painottuvat yleensä tyypin 1 lihassyihin. Oil red O (ORO) -värjäyksellä voidaan yleensä havaita poikkeavat rasvapisarar (**KUVA 3B**).

Lihaksen ionikanavasairauksista yleisimpiä ovat myotoniat. Synnynnäisten myotonioiden sekä tyypin 1 myotonisen dystrofian tunnistaminen onnistuu yleensä kliinisen kuvan ja ENMG:n perusteella, ja epäilty diagnoosi voidaan varmentaa geenitestillä. Tyypin 2 myotoninen dystrofia on vaikeammin tunnistettava,

sillä myotoniaa ei aina esiinny ja alkuvaiheen oirekuva voi olla epäspesifinen ja lihaskipupainotteinen. Tässä sairaudessa yleinen löydös ovat runsas määrä hyvin atrofoituneita tyypin 2A lihassyitä (**KUVA 2C**) sekä niin sanottut tumakasasyyt, joiden sytoplasma on lähes kokonaan hävinnyt ja tumat pakkautuneet yhteen (17).

Harvinaisemmat tutkimusmenetelmät

Elektronimikroskopia on melko työläs menetelmä, joka voi paljastaa lihassyiden sisärakennemuutoksia, joita valomikroskopiolla ei aina havaita. Se on erityisen hyödyllinen metabolisten ja kertymämuutosten, kuten lipidin ja glykokeenikertymien, tunnistamisessa (3). Menetelmällä voidaan myös havaita spesifisiä inkluusioita ja vakuoleja sekä selkeyttää mitokondriaalisia ja myofibrillaarisia löydöksiä erityisesti silloin, kun tavanomaiset menetelmät eivät riitä (3).

Western blottaus on menetelmä, jossa kudoksenäytteestä eristetään proteiineja, jotka erotellaan niiden molekyylipainon perusteella. Menetelmää voidaan käyttää lihastautidiagnostiikassa proteiinien määrän arviointiin (18). Se on työläs ja vaatii erityisosaamista, mutta se voi paljastaa tietyn proteiinin täydellisen puuttumisen, määrän vähenemisen, epänormaalin koon tai poikkeavat proteiinifragmentit. Western blot tarjoaa etuja immunohistokemiallisiin värjäyksiin verrattuna, koska jälkimmäinen näyttää proteiinin sijainnin kudoksessa, mutta ei ole kvantitatiivinen, eikä siksi anna tarkkaa tietoa proteiinin määrästä tai sen molekyylipainon muutoksesta.

Lopuksi

Rutiinidiagnostiikan lisäksi lihasbiopsiaa voidaan käyttää perinnöllisyyslääkärin työkaluna aiemmin tuntemattomien geenimuutosten arvioinnissa ja biokemiallisia entsyymiaktiivuuksia määritettäessä, kuten metabolisten tai mitokondriaalisten tautien epäilyissä. Lihastautien tutkimuksessa lihasbiopsialla on laajat käyttömahdollisuudet. Lihasbiopsialla on

Ydinasiat

- » Lihasbiopsia voi tuoda ratkaisevaa tietoa lihasoireiston syystä erityisesti silloin, kun kliininen kuva, ENMG ja laboratoriotutkimukset eivät ole johtaneet diagnoosiin.
- » Biopsialöydös on osassa lihastaukeista hyvin spesifinen, mutta monet löydökset ovat epäspesifisiä, ja niiden tulkinta tulee suhteuttaa muihin kliinisiin tietoihin.
- » Kliinikon ja neuropatologin tiivis yhteistyö on tärkeää oikeaan diagnoosiin pääsemiseksi.

myös arvoa poissulkudiagnostiikassa. Se auttaa poissulkemaan merkittäviä neuromuskulaarisia sairauksia, jos potilaalla on epäspesifisiä lihasoireita ja kliiniset tai laboratoriolöydökset jäävät raja-arvoisiksi.

Vaikka geenidiagnostiikka on vähentänyt lihasbiopsioiden tarvetta, biopsia on edelleen tärkeä työkalu erityisesti epätyypillisissä tapauksissa. Tulevaisuudessa tekoälypohjainen kuvantulkinta ja digitaalisen patologian algoritmit voivat täydentää diagnostiikkaa, mutta niillä ei ole vielä merkitystä käytännön diagnostiikassa. Lihasbiopsialla on myös rajoitteensa, sillä näyte edustaa vain pientä osaa lihaksistosta, ja sairauksien heterogeenisuus sekä tulokannan vaativuus korostavat huolellisten esitietojen ja kokeneen patologin merkitystä. Lihasbiopsia säilyy jatkossakin keskeisenä menetelmänä neuromuskulaarisairauksien diagnostiikassa ja tarjoaa solutason tietoa, jota muut tutkimukset eivät korvaa. ■

MANU JOKELA, LT, dosentti

Lihastautien tutkimuskeskus, Tampereen yliopistollinen sairaala ja Tampereen yliopisto, Tampere
Kliiniset neurotieteet, kliininen laitos, lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto, Turku
Neurokeskus, Turun yliopistollinen keskussairaala, Turku

JOHANNA PALMIO, LT, dosentti

Lihastautien tutkimuskeskus, Tampereen yliopistollinen sairaala ja Tampereen yliopisto, Tampere

OLAYINKA RAHEEM, FT

Patologian vastuualue, HUS diagnostiikkakeskus

SANNA HUOVINEN, LL

Patologian vastuualue, Fimlab laboratoriot Oy

KIRJALLISUUTTA

1. Raheem O, Huovinen S, Suominen T, ym. Novel myosin heavy chain immunohistochemical double staining developed for the routine diagnostic separation of I, IIA and IIX fibers. *Acta Neuropathol* 2010;119:495–500.
2. Walters J, Baborie A. Muscle biopsy: what and why and when? *Pract Neurol* 2020;20:385–95.
3. Dubowitz V, Sewry C, Oldfors A. Muscle biopsy: a practical approach. Lontoo: Saunders/Elsevier 2013.
4. Ross L, McKelvie P, Reardon K ym. Muscle biopsy practices in the evaluation of neuromuscular disease: a systematic literature review. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2023;49:e12888.
5. Nicolau S, Naddaf E. Muscle MRI for neuromuscular disorders. *Pract Neurol* 2020;27–32.
6. Sewry C, Feng L, Chambers D, ym. Importance of immunohistochemical evaluation of developmentally regulated myosin heavy chains in human muscle biopsies. *Neuromuscul Disord* 2021;3:371–84.
7. Mali M, Jokela M, Pirilä L. Tulehduskelliset lihassairaudet eli myosiitit. *Duodecim* 2017;133:1491–8.
8. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguas E, ym. Classification and management of adult inflammatory myopathies *Lancet Neurol* 2018;17:816–28.
9. Lilleker J, Naddaf E, Saris C, ym. 272nd ENMC international workshop: 10 years of progress – revision of the ENMC 2013 diagnostic criteria for inclusion body myositis and clinical trial readiness. *Neuromuscul Disord* 2024;37:36–51.
10. Statland J, Shah B, Henderson D, ym. Muscle pathology grade for facioscapulohumeral muscular dystrophy biopsies. *Muscle Nerve* 2015;52:521–6.
11. Savarese M, Jokela M, Udd B. Distal myopathies. *Handb Clin Neurol* 2023;195:497–519.
12. Jokela M, Tasca G, Vihola A, ym. An unusual ryanodine receptor 1 (RYR1) phenotype: mild calf-predominant myopathy. *Neurology* 2019;92:e1600–9.
13. Martignago S, Fanin M, Pegoraro E, ym. Muscle histopathology in myasthenia gravis with antibodies against MuSK and AChR. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009;35:103–10.
14. Olive M, Winter L, Fürst D, ym. 246th ENMC International Workshop: protein aggregate myopathies 24–26 May 2019, Hoofddorp, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2021;31:158–66.
15. Palmio J, Udd B. Myofibrillar and distal myopathies. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:587–93.
16. Sewry CA, Laitila JM, Wallgren-Pettersson C. Nemaline myopathies: a current view. *J Muscle Res Cell Motil* 2019;40:111–26.
17. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges *Lancet Neurol* 2012;11:891–905.
18. Vihola A, Luque H, Savarese M, ym. Diagnostic anoctamin-5 protein defect in patients with ANO5-mutated muscular dystrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018 44:441–8.
19. Lähdetie J. Kuinka yleisiä ovat lihastaudit Suomessa? Suomen Lääkäril 2021;76:632–37.

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

SIDONNAISUDET

Manu Jokela: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi, Roche, Biogen), Muut sidonnaisuudet (Päätutkija kliinisissä lääketutkimuksissa: argenX, Verge, IMVT, Novartis)

Johanna Palmio: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Biogen, Roche), Korvaukset koulutus -ja kongressikuluista (Alexion, Biogen)

Olayinka Raheem: Koulutus- konsultointi- ja asiantuntijatoiminta (Sakura, Nordic pathology advisory board - täsen, FINAS, Finnish Accreditation Service - tekninen arvioija), luottamustoimet (Suomen histotekniikan yhdistys ry - Hallituksen puheenjohtaja)

Sanna Huovinen: Ei sidonnaisuuksia