

# **KERULOPLASMIINI AIKUISTEN MAKSASAIRAUKSIEN DIAGNOSTIIKASSA**

LK Salo Visa  
LK Sinisalo Nikolas  
Syventävien tutkielma  
Lääketieteen tutkinto-ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Oulun yliopisto  
5/2020  
LT Riitta-Liisa Vasunta

TIIVISTELMÄ

Salo Visa, Sinisalo Nikolas:

Keruloplasmiini aikuisten  
maksasairauksien diagnostiikassa  
1 liite

Syventävien opintojen tutkielma: 17 sivua,

---

Wilsonin tauti on harvinainen periytyvä kupariaineenvaihduntahäiriö, joka johtaa kuparin kertymiseen eri kudoksiin keruloplasmiini nimisen proteiinin puuttuessa, joka normaalisti sitoo suurimman osan plasman kuparista. Kuparin kertyminen elimistöön aiheuttaa maksaperäisiä, neurologisia ja psykiatrisia oireita. Wilsonin tautia epäiltäessä ensisijainen tutkimus on seerumin keruloplasmiinin määrittäminen, vaikka se ei olekaan tälle yksinään diagnostinen. Tutkimuksemme tarkoituksena on selvittää Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin (PPSHP) alueella vuosina 2015-2017 keruloplasmiinimäärityksistä aiheutuneet kustannukset, näytteistä saadut tulokset sekä muita keruloplasmiiniin assosioituvia taustatekijöitä.

Aineisto koostui potilaista, joilta on otettu keruloplasmiinimääritys vuosien 2015-2017 välisenä aikana. Aineistosta poistettiin alle 16-vuotiaat sekä ne potilaat, joilla ei ollut potilasasiakirjamerkintöjä siltä hoitajaksolta, jolla keruloplasmiinimääritys tehtiin. Potilaiden tiedot on kerätty Esko-potilastietojärjestelmästä. Kerätty data käsiteltiin siten, että keruloplasmiinin osalta potilaat jaoteltiin viitearvon alapuolella, yläpuolella ja viitealueella oleviin arvoihin. Potilaat jaoteltiin iän perusteella kolmeen ryhmään. Muita potilasasiakirjoista kerättyjä tietoja olivat aiemmat maksasairaudet, keruloplasmiinimäärityksen indikaatio ja löydökset, pyynnön tehnyt yksikkö sekä mahdollinen hoitajakson aikana ohjelmoitu maksabiopsia.

Tutkimuksessa selvisi, että keruloplasmiinia otettiin eniten yli 55-vuotiaiden ryhmässä, jossa odotusarvo Wilsonin taudin löytymiselle on alhaisin. Aineistosta ei löytynyt uusia Wilsonin tautia sairastavia. Tämän tutkimuksen kohteena olevan tutkimusjoukon osalta keruloplasmiini-tutkimusta tilattiin eniten erikoissairaanhoidon yksiköissä, joiden osalta lukumääräisesti suurin yksittäinen tilaaja oli Oulun yliopistollisen sairaalan vatsakeskus. Yleisin syy keruloplasmiini-tutkimukselle oli maksasairauksien erotusdiagnoosi. Suurin osa potilaista, joilta keruloplasmiini oli otettu, jäi ilman maksalöydöksiä. Tutkimuksemme mukaan neurologiset oireet saattavat ennustaa paremmin alhaista keruloplasmiinia kuin maksaperäiset oireet, mutta suppean aineiston vuoksi löydös jää suuntaa antavaksi.

Esitämme, että keruloplasmiinin määrittäminen tulisi keskittää erikoissairaanhoidon yksiköihin, joissa poikkeavan keruloplasmiiniarvon merkitsevyys kokonaistilanteen kannalta pystytään paremmin arvioimaan yhteistyössä eri erikoisalojen kanssa ja tarvittaessa järjestämään jatkotutkimuksia kuten esimerkiksi AASLD:n (American Association for the Study of Liver Diseases) suosituksessa.

Avainsanat: diagnostiikka, keruloplasmiini, maksasairaudet, Wilsonin tauti

## SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO.....	4
1.1 Wilsonin tauti.....	4
1.2 Keruloplasmiini .....	2
2. MATERIAALI JA MENETELMÄT .....	4
3. TULOKSET .....	6
4. POHDINTA .....	11
5. LÄHDELUETTELO.....	14

## LIITTEET

Liite 1. AASLD-suositus

# 1. JOHDANTO

## 1.1 Wilsonin tauti

Wilsonin tauti on harvinainen (1-3/100 000 tapausta/asukasta) autosomaalinen, resessiivisesti periytyvä kuparin aineenvaihduntahäiriö, joka johtaa kuparin kertymiseen maksaan, aivoihin, munuaisiin sekä useisiin muihin kudoksiin (Merle ym. 2007). Seuraukset vaihtelevat, mutta käsittävät esimerkiksi hemolyysin, neurodegeneraation sekä maksatoksisuuden, minkä vuoksi tauti ilmenee maksaoirein, neurologisesti sekä psykiatrisesti. Suurimmalla osalla potilaista oireilu alkaa nuoruusiässä tai varhaisaikuisuudessa ja yli puolet Wilsonin taudin diagnooseista tehdäänkin ennen 18 vuoden ikää. Keski-ian jälkeen ilmenevät tapaukset ovat äärimmäisen harvinaisia ja kirjallisuudessa näitä esitellään yksittäistapauksina (Tapper ym. 2013, Hedera ym. 2019).

Wilsonin taudin diagnostiikka perustuu pitkälti maksa-arvojen nousuun ja neurologisiin oireisiin. Tämän jälkeen diagnostiikkaa voidaan jatkaa tutkimalla perusverenkuva, seerumin keruloplasmiiniarvo ja kuparipitoisuus sekä vuorokausivirtsan kuparimääritys (Tapper ym. 2013). Silmälampulla voi lisäksi havaita Kayser-Fleischer renkaan sarveiskalvon reunoilta, joka tukee kuparin kertymistäipumusta. Joissain tapauksissa nämä riittävät asettamaan Wilsonin tauti diagnoosin, mutta potilailla, joilla diagnoosi jää epävarmaksi joudutaan usein turvautumaan maksabiopsiaan tai molekulaarisiin tutkimuksiin. AASLD:n suosituksessa (Liite 1) epäselvän maksasairauden alkuvaiheen diagnostiikka ohjaavat keruloplasmiinimääritys, vuorokausivirtsan kuparimääritys sekä Kayser-Fleischerin renkaat, joiden perusteella edetään mahdollisesti maksabiopsiaan ja tarvittaessa molekulaarisiin tutkimuksiin. ATP7B-mutaatiot ovat tällä hetkellä ainoita tunnettuja Wilsonin tautia aiheuttavia geenivirheitä, joita kartoitetaan (Hedera ym. 2019). Neurologisista oireista kärsivillä aivojen magneettikuvassa voidaan havaita kuparin kertymiseen viittaavia laaja-alaisia muutoksia (Sinha ym. 2007). ATP7B-entsyymi liittyy kuparin keruloplasmiiniin. Wilsonin taudissa ATP7B:n toiminta on heikentynyt, jolloin kuparia liitetään vähemmän keruloplasmiiniin ja sappinesteeseen. Sen seurauksena kuparia kertyy kudoksiin (Vasilyev, V.B. 2019).

Maksamanifestaatiot ilmenevät keskimäärin aikaisemmin kuin neurologiset oireet. Ensimmäisinä löydöksinä voikin olla akuuttia tai kroonista hepatiittia tai kompensoitunutta kirroosia muistuttavia oireita. Tyypillisiä neurologisia löydöksiä ovat dysartria, dystonia, tremor sekä parkinsonismi. Psykiatrisina oireina puolestaan esiintyy kaksisuuntaista mielialahäiriötä, masennusta ja psykoottistasoisia häiriöitä (Tapper ym. 2013, Hedera ym. 2019).

## 1.2 Keruloplasmiini

Keruloplasmiini on plasman glykoproteiini, joka sitoo 95% plasman kuparista. Keruloplasmiinisynteesi tapahtuu maksan hepatosyyteissä. Kuparin sitomisen lisäksi, keruloplasmiini toimii myös akuutin faasin proteiinina ja antioksidanttina raudalle sekä kuparille. ATP7B-entsyymi liittyy kuparin keruloplasmiiniin. Mikäli kuparia ei ole tai ATP7B-entsyymin aktiivisuus on laskenut, keruloplasmiinin hajotus plasmassa lisääntyy proteaasien toimesta (Vasilyev, V.B. 2019). Keruloplasmiinin määrittäminen on ensisijainen tutkimus Wilsonin taudin selvittelyissä, mutta matala keruloplasmiini ei ole spesifinen löydös Wilsonin taudille, koska keruloplasmiinin määrään vaikuttavat useat tekijät (Kelly, ym. 2016). NordLabin (Pohjois-Suomen laboratoriokeskuksen liikelaitoskuntayhtymä) nykyinen keruloplasmiinin viitealue on 200-500 mg/l. Viitearvon alapuolella oleva arvo voi viitata Wilsonin tautiin, muttei ole sille spesifinen. Alhaisia arvoja havaitaan mm. imeytymishäiriöissä, aliravitsemustiloissa, nefrootisessa syndroomassa, ATP7B-geenin suhteen heterotsygooteilla sekä harvinaisessa Menkesin taudissa (ATP7A-mutaatio) (Tapper ym. 2013, Gilroy ym. 2019, Hermann 2019). Erityisen alhaiset keruloplasmiiniarvot (< 50 mg/l) viittaavat puolestaan vahvasti Wilsonin tautiin, mutta samankaltaisia arvoja esiintyy myös kuparin puutoksessa ja akeruloplasminemiassa. Korkeita arvoja havaitaan akuuteissa bakteeri-infektioissa, joka voi puolestaan hidastaa diagnoosiin pääsyä (Hedera ym. 2019, Hermann 2019). Kohonneita keruloplasmiiniarvoja on havaittu myös kroonisissa infektioissa ja etenkin lymfaattisten maligniteettien yhteydessä, sappitieobstruktiossa, biliaarisessa kirroosissa, raskauden aikana, estrogeenin käytön yhteydessä sekä maksan inflammatorisissa tiloissa (Gilroy ym. 2019, Hermann 2019).

## **Taulukko 1. Keruloplasmiiniarvoon vaikuttavia tekijöitä**

---

### **Alentuneeseen keruloplasmiiniarvoon liitetyjä tiloja**

---

Imeytymishäiriöt  
Aliravitsemus  
Nefroottinen syndrooma  
Menkesin tauti  
ATP7B-geenin suhteen heterotsygotit  
Wilsonin tautiin  
Akeruloplasminemia  
Loppuvaiheen maksan vajaatoiminta

---

### **Kohonneeseen keruloplasmiiniarvoon liitetyjä tiloja**

---

Krooniset infektiot  
Lymfaattiset maligniteetit  
Akuutit infektiot  
Sappitieobstruktio  
Biliaarinen kirroosi  
Raskaus  
Maksan inflammatoriset prosessit  
Estrogeenin käytön yhteydessä

---

Wilsonin taudin ilmaantuminen yli 40-vuotiailla on harvinaista ja AASLD:n suosituksesta poiketen keruloplasmiinia määritettiin runsaasti myös tässä ikäryhmässä. Lisäksi ennen keruloplasmiinin määrittämistä ei poissuljettu muita yleisempiä poikkeavia maksa-arvoja aiheuttavia syitä (Kelly ym. 2016). Keruloplasmiiniarvoa mitataan usein yhdessä muiden maksan toimintaa mittaavien laboratorioarvojen kanssa maksasairauksia selvitellessä. Yleisiä tutkimuksia, joita pyydettiin samana päivänä kuin keruloplasmiinimääritys olivat HBV, HCV, autoimmunihepatiittiin sekä alfa-1-antitrypsiinipuutokseen liittyviä tutkimuksia (Tapper ym. 2013). Kelly ym. (2016) tutkimuksen mukaan suurin osa keruloplasmiinimäärityksistä pyydetään neurologien, gastroenterologien tai sisätautilääkäreiden toimesta. Lisäksi Kelly ym. (2016) tutkimuksen mukaan poikkeava arvo johti useammin jatkotutkimuksiin, mikäli tutkimuksen pyytänyt lääkäri oli gastroenterologi tai neurologi. Tulos on linjassa omien tutkimustulostemme kanssa.

Cauza ym. (1997) tutkimuksessa havaittiin, että rutiinomainen keruloplasmiinin määrittäminen potilailta, joilla oli maksasairauteen viittaavia löydöksiä, ei alhaisen Wilsonin

taudin esiintymisen vuoksi ole mielekästä (alhainen positiivinen ennustearvo, 5,9%). Tapper ym. tutkimuksessa esitettiin, että keruloplasmiinin määrittäminen pitäisi jättää valikoituihin tapauksiin kuten esimerkiksi AASLD-suosituksessa (Liite 1) esitetään. Tutkimuksemme tarkoituksena onkin määrittää seerumin keruloplasmiinimääritysten määrä, kustannukset sekä arvioida sen merkitystä diagnostiikassa.

## **2. MATERIAALI JA MENETELMÄT**

Tutkimuksessamme kartoitettiin seerumin keruloplasmiinimääritysten merkityksestä erityisesti maksasairauksien diagnostiikassa. Tavoitteena oli selvittää ja selittää keruloplasmiinitutkimusten määrä, kustannukset, saadut tulokset sekä poikkeavat keruloplasmiiniarvot. Potilaat pseudonymisoitiin identiteetin suojaamiseksi. Aineistona käytettiin PPSHP:n alueella vuosina 2015-2017 tutkittuja potilaita, joista otettiin keruloplasmiinimääritys. Alle 16-vuotiaat potilaat poistettiin aineistosta, koska tutkimus käsittelee aikuisten maksasairauksia. Aineistosta poissuljettiin potilaat, joiden tiedoista oli käytävissä vain keruloplasmiinimittauksen tulos. Niistä potilaista, joilta oli määritetty keruloplasmiini, otettiin ylös näytteenottopäivämäärä, määrittämisen pyytäneen yksikön tiedot, sukupuoli, ikä, keruloplasmiininäytteiden määrä, aiemmat maksasairaudet, keruloplasmiinimäärittämisen indikaatio ja tähän liittyneet löydökset. Lisäksi kirjattiin, otettiin potilaalta maksabiopsia, oliko tai todettiin potilaalla Wilsonin tauti ja seuraavat laboratoriokokeet (Hb, P-ALAT, P-AFOS, P-Bil, P-ASAT, S-Cu). Seerumin kuparin viitearvoina käytettiin naisille 12,6 – 24,4 ja miehille 11 – 24  $\mu\text{mol/l}$ .

Muut laboratoriokokeet (Hb, P-ALAT, P-AFOS, P-Bil, P-ASAT, S-Cu) on otettu enintään kolme kuukautta keruloplasmiinimäärittämisestä. Tutkimusta pyytäneet yksiköt jaoteltiin määrittämisen lukumäärän mukaan siten, että pienemmät yksiköt luettiin omaan ryhmään. Oulun yliopistollisen sairaalan (OYS) vatsakeskus, neurologian poliklinikka ja infektioyksikkö jaoteltiin erillisiksi ryhmiksi. Muut OYS:n yksiköt yhdistettiin omaksi ryhmäkseen ja OYS:n ulkopuolisista yksiköistä muodostettiin oma ryhmä.

Potilaat jaoteltiin kolmeen ryhmään näytteenottohetken iän perusteella. Ryhmiksi muodostuivat alle 40-vuotiaat, 40-55-vuotiaat ja yli 55-vuotiaat.

Potilasasiakirjamerkinnöistä selvitettiin mahdollinen aiempi maksasairaus. Maksasairaudet jaoteltiin rasvamaksaan, maksakirroosiin, alkoholimaksasairauteen (kirroosi, fibroosi, alkoholihepatiitti, rasvamaksa alkoholin pohjalta), primaarinen biliaari kolangiitti (PBC), sklerosoiva kolangiitti (SC) sekä muihin maksasairauksiin. Muut maksasairaudet käsitellään tarkemmin kuvion 2 yhteydessä. Tutkimusindikaatiot jaoteltiin epäselvään indikaatioon, maksasairauksien erotusdiagnoosiin, neurologisten oireiden etiologiseen selvittelyyn, Wilsonin taudin epäilyyn ja muuhun syyhyn.

Seerumin keruloplasmiiniarvot jaettiin kahteen ryhmään: viitearvojen sisällä oleviin ja viitearvoista poikkeaviin. Viitearvoina käytettiin NordLabin kyseisen näytteen ottohetkellä käytössä ollutta viitearvoa. 1.1.2015-16.5.2016 välisenä aikana viitearvot olivat 160-450 mg/l ja 17.5.2016 lähtien 200-500 mg/l.

Löydökset jaettiin epäspesifiksi jääneeseen löydökseen, alkoholiperäisiin maksasairauksiin (rasvamaksa, kirroosi, alkoholihepatiitti), maksan rasvoittumiseen liittyvät ei-alkoholiperäiset sairaudet (NASH, NAFLD), ei-alkoholiperäiseen kirroosiin, autoimmuunimaksasairauksiin (PBC, SC, autoimmuunihepatiitti), virushepatiitteihin (HAV, HBV, HCV), kasvaimiin (esim. HCC, metastaasit), lääkemaksasairauksiin ja muihin löydöksiin. Mikäli potilaalla oli useampi kuin yksi löydös, lisättiin potilas kaikkiin ryhmiin. Maksabiopsian osalta potilaat jaoteltiin sen suhteen, oliko biopsiaa otettu hoitojakson aikana vai ei. Wilsonin taudin osalta jaoteltiin potilaat niihin, joilla Wilsonin tauti oli diagnosoitu ennestään ja niihin, joille tauti diagnosoitiin hoitojakson aikana sekä niihin, joilla ei ollut tai joille ei asetettu Wilsonin taudin diagnoosia.

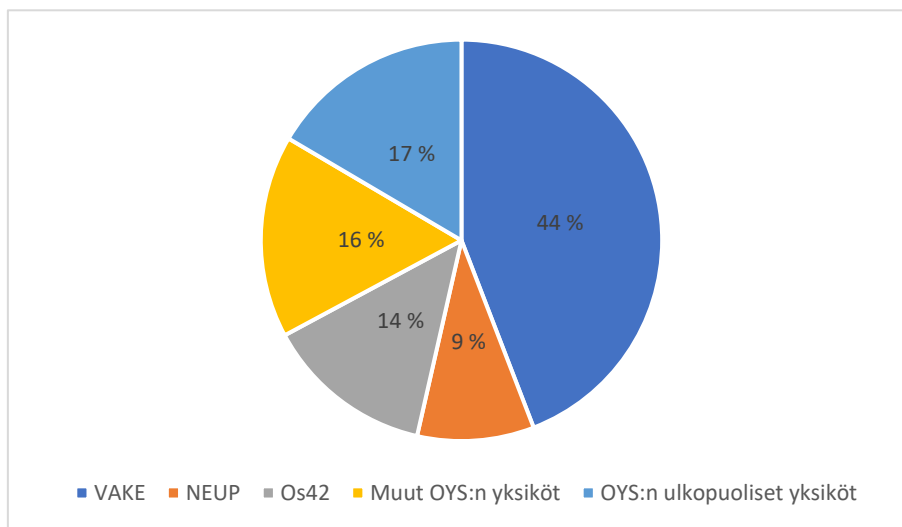


### 3. TULOKSET

**Taulukko 2.** Potilasaineiston kuvaus.

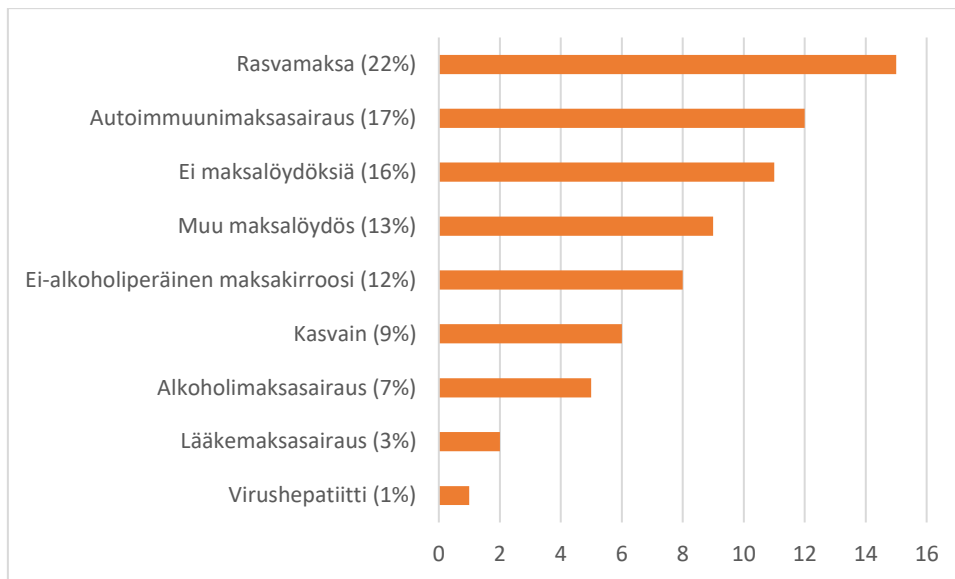
<b>n</b>	<b>Miehet</b>	<b>Naiset</b>
	233	225
<b>Ikä (n)</b>	<b>Miehet</b>	<b>Naiset</b>
Alle 40 vuotta	64	47
40-55 vuotta	59	57
Yli 55 vuotta	110	121
<b>B-Hb (g/l)</b>	<b>Miehet</b>	<b>Naiset</b>
Keskiarvo (mediaani)	138 (142)	130 (133)
Vaihteluväli	62 - 183	68 - 166
Viitearvo	134 - 167	117 - 155
<b>Muut arvot</b>	<b>Miehet</b>	<b>Naiset</b>
<b>P-ALAT (U/l)</b>		
Keskiarvo (mediaani)	177 (70)	151 (60)
Vaihteluväli	7 - 2836	7 - 2137
Viitearvo	Alle 50	Alle 35
<b>P-ASAT (U/l)</b>		
Keskiarvo (mediaani)	151 (59)	121 (51,5)
Vaihteluväli	13 - 2936	12 - 2029
Viitearvo	Alle 45	Alle 35
<b>P-AFOS (U/l)</b>		
Keskiarvo (mediaani)	134 (104)	141 (108)
Vaihteluväli	34 - 800	19 - 1064
Viitearvo	35 - 105	35 - 105
<b>P-Bil (µmol/l)</b>		
Keskiarvo (mediaani)	52 (17)	26 (12)
Vaihteluväli	4 - 544	3 - 360
Viitearvo	0 - 25	0 - 25
<b>S-Cu (µmol/l)</b>		
Keskiarvo (mediaani)	18,4 (17,5)	20,4 (19,6)
Vaihteluväli	1,5 - 51,7	2 - 40,8
Viitearvo	11 - 24	12,6 - 24,4
<b>S-Kerulo (mg/l)</b>		
Keskiarvo (mediaani)	249 (241)	281 (270)
Vaihteluväli	20 - 461	128 - 680
Viitearvo	200 - 500	200 - 500

PPSHP:n alueella eniten keruloplasmiinimäärityksiä pyydettiin OYS:n vatsakeskuksesta (n=211). Vatsakeskuksen tilaamat keruloplasmiinimääritykset kattavat lähes puolet kaikista PPSHP:n alueella otetuista määrityksistä. Vatsakeskuksen ulkopuolisista yksiköistä keruloplasmiinimäärityksiä tilasivat eniten infektio-osasto/poliklinikka (n=45) ja neurologian osasto/poliklinikka (n=65). Muut OYS:n yksiköt tilasivat 78 keruloplasmiininäytettä, jotka jakautuivat seuraavasti: reumatologian poliklinikka (n=10), osasto 40 eli keuhko- ja sisätautiosasto (n=11) ja osasto 30, jossa hoidetaan neurologisia, ihotautisia ja geriatrisia potilaita (n=9). OYS:n ulkopuolisten yksiköiden (terveyskeskukset) tilaamat määritykset (n=79) jakautuivat varsin tasaisesti eri yksiköittäin.



**Kuvio 1.** Keruloplasmiinimäärityksiä tilanneet yksiköt vuosina 2015 – 2017.

Osalla potilaista diagnoosi jäi epäselväksi, jonka vuoksi päädyttiin biopsiaan. 458 potilaasta 69:ltä otettiin biopsia, joista 58 (84%) johti maksaperäiseen diagnoosiin, jotka on eritelty kuviossa 2. Yhtään potilasta ei biopsoitu useammin kuin kerran. Jaottelimme biopsialöydökset kuvioon 2. Yleisimpinä löydöksinä biopsioista oli rasvamaksa (n=15), autoimmuunimaksasairaus (n=12) ja ”ei löydöksiä” (n=11). Yhdellä potilaalla löydöksenä oli virushepatiitti ja kahdella lääkkeen aiheuttama maksareaktio. Muita maksalöydöksiä löytyi yhdeksältä potilaalta. Näitä olivat kanalikulaarinen kolestaasi, T-LGL -tauti, epäselvä raudankertymä, epäselvä hepatiitti, Wilsonin tauti, diabeteksen aiheuttama glykogeenihepatopatia, akuutti nekrotisoiva hepatiitti, alfa-1-antitrypsiinipuutos ja SLE:n maksa-affisio. Mainittakoon, että Wilsonin tauti oli kyseiselle potilaalle diagnosoitu jo aiemmin.



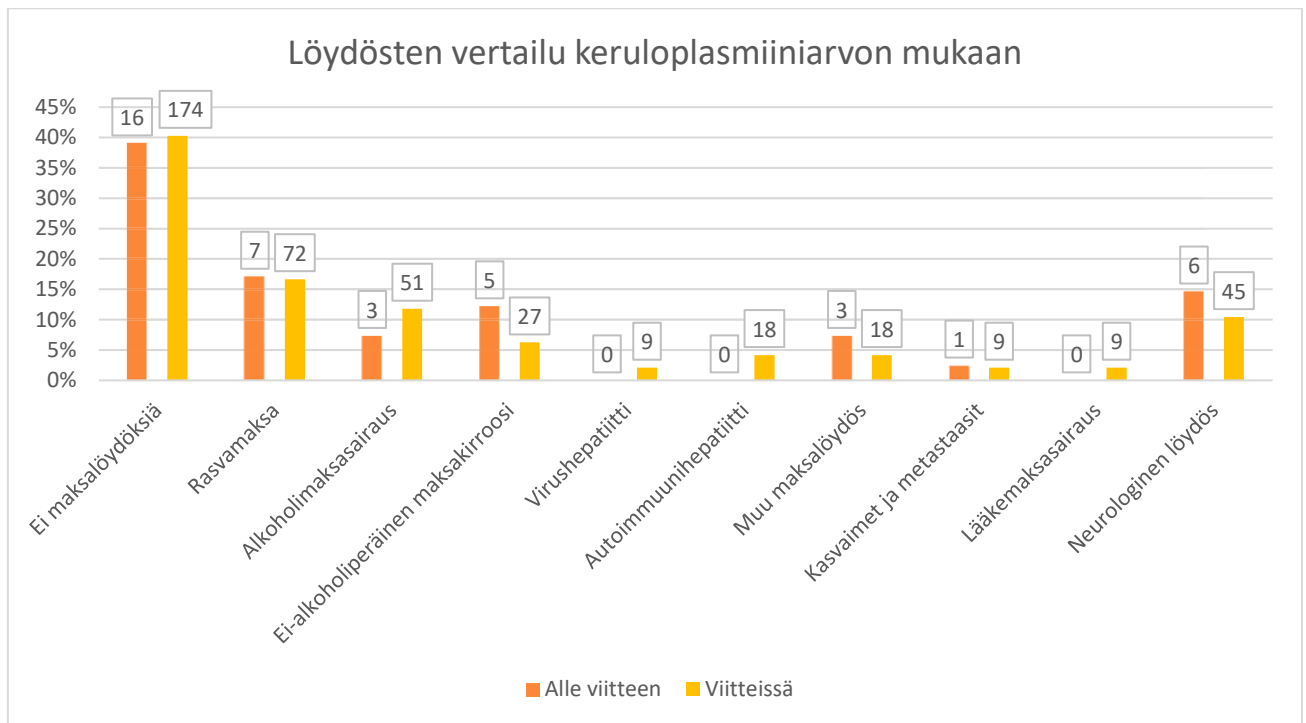
**Kuvio 2** Biopsoitujen potilaiden löydökset (n=69).

Kuviossa 3 on esitetty potilaiden hoitojakson aikaiset löydökset, jotka on jaoteltu kahteen ryhmään sen mukaan, oliko keruloplasmiiniarvo viiterajojen sisäpuolella vai viiterajan alapuolella. Vertailusta jätettiin pois niiden potilaiden löydökset, joilla keruloplasmiiniarvo ylitti viitearvon ylärajan. Mainittakoon, että yli viitearvon olevia keruloplasmiiniarvoja todettiin neljällä potilaalla (0,87%). Heistä kahdelta löytyi maksasairaus (autoimmuunihepatiitti, virushepatiitti), yhdellä neurologinen sairaus ja yhdellä ei tehdyissä tutkimuksissa todettu maksalöydöksiä tai neurologisia löydöksiä.

Potilailla, joilla keruloplasmiiniarvo oli viitealueen alapuolella, esiintyi 12,2 % (n=5) ei-alkoholiperäistä maksakirroosia, alkoholimaksasairauksia 7,3% (n=3), muita maksalöydöksiä esiintyi 7,3% (n=3), ja neurologisia löydöksiä oli 14,6 % (n=6). Potilailla, joilla keruloplasmiiniarvo oli viitealueella, esiintyi ei-alkoholiperäistä maksakirroosia 6,3% (n=27), alkoholimaksasairauksia 11,8% (n=51), muita maksalöydöksiä 4,2 % (n=18) ja neurologisia löydöksiä 10,4 % (n=45).

Potilailla, joilla keruloplasmiini oli alle viitealueen, esiintyi enemmän ei-alkoholiperäistä maksakirroosia, muita maksalöydöksiä ja neurologisia löydöksiä. Niiltä tutkittavilta, joilla keruloplasmiini oli alle viitearvon ei löytynyt virushepatiittia, autoimmuunihepatiittia tai lääkeperäistä maksareaktiota. Alkoholiperäinen maksasairaus oli yleisempi heillä, joilla keruloplasmiiniarvo oli viitealueella kuin heillä, jolla keruloplasmiini oli alle viiterajan. Yleisimmät löydökset ("ei maksalöydöksiä" tai rasvamaksa) olivat likimain tasan sekä

viitteissä olevilla, että viiterajan alapuolella olevilla potilailla. Neurologisista löydöksistä (n=51) yleisimmät olivat järjestyksessä spasmodinen kierokaula (n=16), essentiaalinen vapina (n=7) ja Parkinsonin tauti (n=7). Mainittakoon, että usealla potilaalla neurologisia diagnooseja oli kuitenkin useampi kuin yksi ja merkittävä osa oireista jäi määrittämättömäksi.

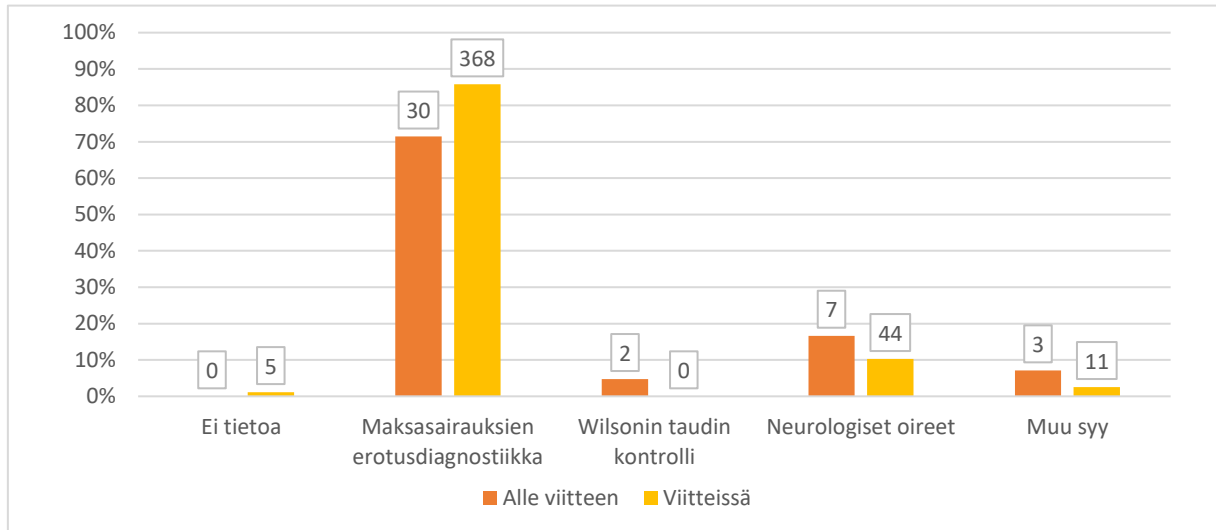


**Kuvio 3.** Löydösten vertailu keruloplasmiiniarvon mukaan (alle viitteen oleva arvo on merkityksellinen). Palkin päällä lukumäärä.

Maksasairauksien erotusdiagnostiikka oli yleisin indikaatio keruloplasmiinin määrittämiselle. Toisena olivat neurologiset oireet kuten dystonia, vapina ja ataksia. Wilsonin taudin kontrollia varten yhdeltä potilaalta määritettiin keruloplasmiini. Wilsonin tautia ei suoranaisesti epäilty yhdelläkään potilaalla potilasasiakirjamerkintöjen perusteella. Wilsonin taudin mahdolliset epäilyt sisältyvät osittain maksasairauksien erotusdiagnostiikkaan. Keruloplasmiinin määrittämisen muina indikaationa oli esim. sinkkikorvaushoito, intoksikaatiot ja anemia. Muut syyt olivat lähtökohtaisesti yksittäistapauksia ja yksityiskohtaiset syyt keruloplasmiinin määrittämiselle osassa tapauksista jäivät epäselviksi.

Jaottelimme vielä indikaatiot sen mukaan, todettiin keruloplasmiiniarvot myöhemmin normaaleiksi vai poikkeaviksi. Viitearvon ylittäviä keruloplasmiiniarvoja todettiin neljällä potilaalla, joiden arvot poistettiin vertailuista. Potilaat, joilla indikaationa oli maksasairauksien erotusdiagnostiikka, oli enemmän viiterajoissa olevia (n=371, 85,8%) kuin

alle viitearvon olevia keruloplasmiiniarvoja (n=29, 71,4%). Kun indikaationa oli neurologiset oireet keruloplasmiiniarvot olivat useammin alle viitearvojen kuin viiterajoissa (n=7, 16,7% vs. n=44, 10,3%). Samoin kävi myös kohdassa muut syyt (n=3, 7,1% vs. n=11, 2,6%).



**Kuvio 4.** Keruloplasmiinin tutkimusindikaatio jaoteltuna tutkimustuloksen suhteen. Oranssi = tulos viitealueen alapuolella (n=42), keltainen = tulos viitealueella (n=429). Palkin yläpuolella lukumäärä.

Tutkimuksessa tarkasteltiin myös keruloplasmiinimääritysten aiheuttamia laboratorionkuluja. Ne on eritelty taulukossa 2. Vuosina 2015-2017 keruloplasmiinin määrittämisessä näkyi lisääntyvä suuntaus. NordLab-yhtiöltä saadun aineiston perusteella keruloplasmiinimäärityksen hinta nousi vuosina 2015-2017. Vuonna 2015 keruloplasmiinimäärityksiä tehtiin 161, vuonna 2016 niitä tehtiin 181 ja vuonna 2017 tutkimuksia tehtiin 204 kpl. Vuosina 2015-2017 tehdyistä keruloplasmiinimäärityksistä tuli kustannuksia yhteensä 8506 euroa (NordLab). Keruloplasmiinimääritysten summa on eri kuin potilasaineistomme summa, koska alle 16-vuotiaat potilaat poistettiin aineistosta, joistakin potilaista otettiin useampi kuin yksi näyte ja osa poistettiin puutteellisten potilasasiakirjamerkintöjen vuoksi.

**Taulukko 2.** OYS:ssa vuosina 2015-2017 tilatut keruloplasmiinimääritykset sekä niiden hinnat.

Vuosi	€/näyte	n	€/vuosi
2015	14,5	161	2334,5
2016	15,5	181	2805,5
2017	16,5	204	3366
<b>Yhteensä</b>		<b>546</b>	<b>8506</b>

#### 4. POHDINTA

Tutkimuksessa havaittiin, että keruloplasmiinimäärityksiä pyydetään PPSHP:n alueella eniten Oulun yliopistollisen sairaalan vatsakeskuksesta ja toiseksi eniten neurologian klinikasta. Keruloplasmiinia määritettiin eniten yli 55-vuotiaiden ikäryhmässä. Yleisin indikaatio oli maksasairauksien erotusdiagnostinen selvittely ja toiseksi yleisenä neurologisten oireiden selvittely. Kun keruloplasmiinimäärityksen indikaationa oli maksasairauksien erotusdiagnostiikka, todettiin keruloplasmiini useammin normaaliksi kuin alle viitearvon olevaksi. Mikäli indikaationa olivat neurologiset oireet tai muu syy, keruloplasmiini oli useammin viitearvon alapuolella kuin viitealueella. Potilaat, joilla oli neurologisia oireita, oli useammin pienempi keruloplasmiiniarvo kuin niillä, joilla oli maksaperäisiä oireita, aineiston pienen koon vuoksi tämä jää kuitenkin trendin asteelle.

Alkoholi ylläpitää tulehdustilaa maksassa. Se voisi osaltaan selittää alkoholiperäistä maksasairautta sairastavien korkeampaa keruloplasmiiniarvoa verrattuna potilaisiin, joilla maksasairauden syy ei liity alkoholiin. Tutkimuksessa ei eritelty alkoholiperäistä hepatiittia, kirroosia ja rasvamaksaa, vaan niitä käsiteltiin yleisesti alkoholimaksasairauksina. Alkoholihepatiitti akuutin tulehduksen tavoin jo itsessään nostaa keruloplasmiiniarvoa, mutta alkoholihepatiitti oli aineistossamme muita alkoholimaksasairauksia merkittävästi harvinaisempi, minkä vuoksi pidämme alkoholihepatiitin vaikutusta alkoholimaksasairauksien keskimääräiseen keruloplasmiiniin vähäisenä. Lisäksi havaittiin, että rasvamaksaa sairastavien potilaiden määrä ei painottunut kumpaankaan keruloplasmiiniryhmään (alle viitteen tai viitteissä olevat). Tämä viittaisi siihen, että vasta pitkittynyt NAFLD (ei-alkoholiperäinen rasvamaksa) tai NASH (steatohepatiitti) alkaa laskea keruloplasmiiniarvoa maksan fibrotisoituessa. France M. ym. (2016) tutkimuksessa todettiin, että alhainen keruloplasmiini korreloi positiivisesti NAFLD-peräisen maksan rasvoittumisen kanssa. Epäselväksi jää, missä vaiheessa keruloplasmiinin määrä alkaa merkittävästi laskea ja kuinka suuri vaikutus alkoholilla on keruloplasmiiniarvon nousuun. Oletamme keruloplasmiinin käyttäytyvän muiden hepatosyyteissä syntetisoitavien proteiinien tavoin maksaa fibrotisoivissa sairauksissa.

Tutkimuksessamme alle viiterajojen olevia keruloplasmiiniarvoja ei esiintynyt autoimmuuni- tai virushepatiittia sairastavilla potilailla. Se puoltaisi näiden sairauksien keruloplasmiiniarvoa

nostavaa vaikutusta, mikä puoltaa sitä, että keruloplasmiini nousee inflammatorisissa tiloissa. Tutkimusasetelmastamme johtuen, emme voineet arvioida, kuinka suuri vaikutus autoimmuuni- ja virushepatiitilla on keruloplasmiiniarvon nousuun, näiden pienen kokonaismäärän vuoksi. Mainittakoon, että tutkimuksessamme ainoastaan neljällä potilaalla oli yli viiterajan oleva keruloplasmiiniarvo, joista kahdella syy oli maksaperäinen (autoimmuuni- ja virushepatiitti). Löydöstämme tukee El-Gaily ym. 2018 tutkimus, jossa vertailtiin seerumin keruloplasmiiniarvoja kahden ryhmän välillä. Toisessa ryhmässä oli autoimmuuni- tai virushepatiittia sairastavat potilaat ja toisessa ryhmässä potilailla oli joko AFLD (alkoholirasvamaksa) tai NAFLD. Tutkimuksessa todettiin, että autoimmuuni- ja virushepatiitti-ryhmässä seerumin keruloplasmiiniarvot olivat korkeampia kuin verrokkiryhmässä.

Keräsimme aineiston retrospektiivisesti, minkä vuoksi emme löytäneet kaikista potilaskertomuksista kattavaa tietoa asettamiimme muuttujiin. Tutkimuksen potilasaineisto rajoittuu ainoastaan PPSHP:n toimialueelle, minkä vuoksi alueellista variaatiota eri sairaanhoitopiirien välillä ei voida arvioida ja potilasaineisto jää pieneksi. Eri terveydenhoitoyksiköiden käytäntöjä seerumin keruloplasmiinin määrittämisessä ei myöskään voida arvioida. Tutkimuksen muita virhelähteitä ovat rasvamaksadiagnoosin asettaminen joissain tapauksissa ilman diagnoosiin tarvittavia tutkimuksia. Alkoholimaksasairauksien erotusdiagnoosi perustuu vahvasti potilaan anamneesiin. Wilsonin tautia ei voitu poissulkea potilailta, joilla alhainen keruloplasmiiniarvo ei johtanut jatkotutkimuksiin. Lisäksi emme ottaneet huomioon mahdollisia keruloplasmiinia nostavia tekijöitä, kuten inflammaatiota, raskautta tai estrogeenikorvaushoitoa, joiden yhteydessä otettu keruloplasmiini ei poissulje Wilsonin taudin mahdollisuutta.

Esitämmekin, että mikäli maksa-arvojen nousun selvittely vaatii keruloplasmiinimäärityksen, tulisi se ottaa sellaisessa yksikössä, jossa tuloksen tulkinnasta on kokemusta.

Erikoissairaanhoidossa keruloplasmiinimäärityksen tulisi perustua kliiniseen Wilsonin taudin epäilyyn ja näytteenottoajankohdan suhteen tulisi huomioida edellä mainitut, mittausta häiritsevät tekijät, kuten inflammatoriset tilat. Se parantaisi keruloplasmiinimäärityksen diagnostista arvoa.

Keruloplasmiinia määritettiin eniten yli 55-vuotiaiden ryhmässä, vaikka Wilsonin taudin diagnoosi asetetaan usein jo nuorella iällä. Kun keruloplasmiini mitataan yli 55-vuotiaalta potilaalta, tulisi tulkinnassa käyttää varovaisuutta ennustearvon ollessa erityisen huono tässä

ryhmässä. Keruloplasmiinia määritettäessä jatkotoimien osalta olisi hyvä olla selkeät ohjeet gastroenterologialta kuten AASLD:n suosituksessa.



## 5. LÄHDELUETTELO

Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007;56:115-20

Vasilyev, V. B. (2019). Looking for a partner: ceruloplasmin in protein–protein interactions. *BioMetals*. doi:10.1007/s10534-019-00189-1

Hedera P, Wilson's disease: A master of disguise, *Parkinsonism and Related Disorders* (2019)

Elliot B, Tapper, David O, Rahni, Ramy Arnaout, Michelle Lai. The Overuse of Serum Ceruloplasmin Measurement. *The American Journal of Medicine* (2013)

Sinha S, Taly AB, Prashant LK, ym. Sequential MRI changes in Wilson's disease with de-coppering therapy: a study of 50 patients. *Brit J Radiol* 2007;80:744-9

Cauza E, Maier-Dobersberger T, Polli C, et al. Screening for Wilson disease in patients with liver diseases by serum ceruloplasmin. *J Hepatol*. 1997;27:358-362

Kelly D, Crotty G, O'Mullane J, Stapleton M, Sweeney B, O'Sullivan SS. The Clinical Utility of a Low Serum Ceruloplasmin Measurement in the Diagnosis of Wilson Disease. *Ir Med J* 2016 Jan; 109(1):341-3

Gilroy R. K., Wilson Disease Workup, 2019 Medscape

France M. ym, Liver Fat Measured by MR Spectroscopy: Estimate of Imprecision and Relationship with Serum Glycerol, Caeruloplasmin and Non-Esterified Fatty Acids, 2016 *Int J Mol Sci*

El-Gaily ym. Both  $\alpha$ -1-antitrypsin Z phenotypes and low caeruloplasmin levels are over-represented in alcohol and nonalcoholic fatty liver disease cirrhotic patients undergoing liver transplant in Ireland, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2018, 30:364–367

Hermann W. Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. *Annals of translational medicine* 2019, 7(Suppl 2): S63

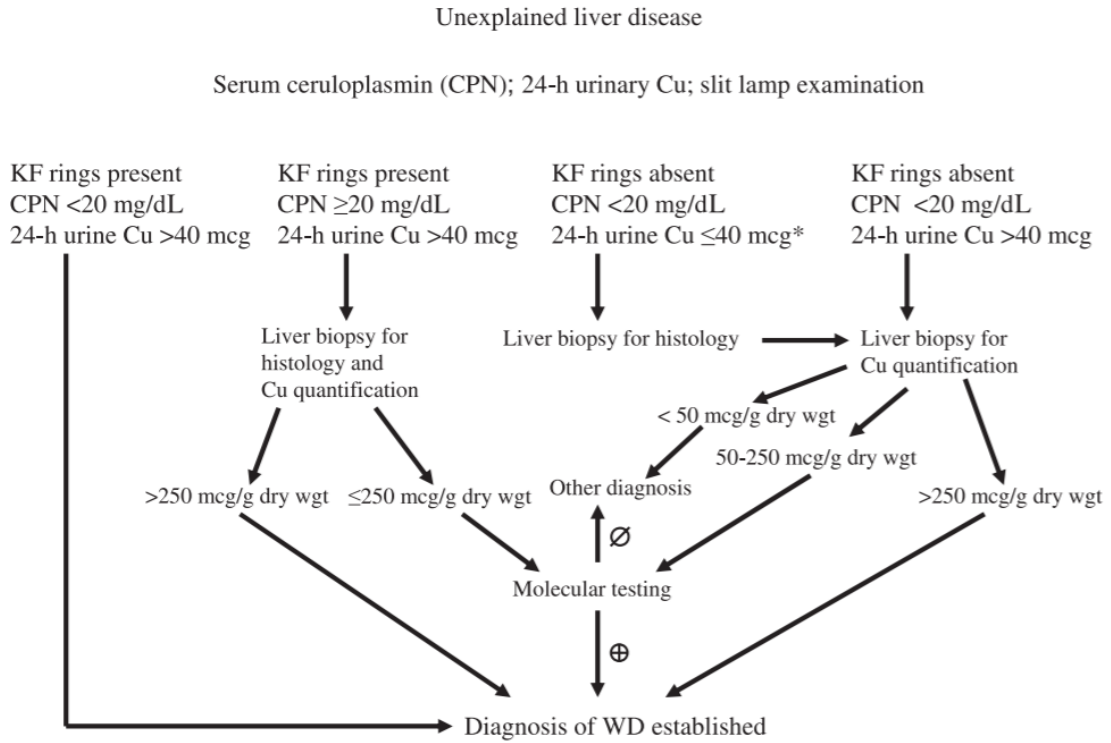


Fig. 1. Approach to diagnosis of Wilson disease (WD) in a patient with unexplained liver disease. Molecular testing means confirming homozygosity for one mutation or defining two mutations constituting compound heterozygosity. \*Assure adequacy of urine collection. Conversion to SI units: CPN <20 mg/dL or 0.2 g/L; 24-hour urinary Cu >40 µg/day or 0.6 µmol/day. Note that normal ranges for CPN may vary slightly between laboratories. Abbreviations: CPN, ceruloplasmin; KF, Kayser-Fleischer.