



Liisa Myllykangas
LKT, Neuropatologian apulaisprofessori, ylilääkäri
Patologian osasto, Helsingin yliopisto ja HUS Diagnostiikkakeskus

Uudentyyppinen dementiasairaus LATE on erittäin yleinen iäkkäillä suomalaisilla

Limbinen TDP-43 enkefalopatia (LATE) on yksi merkittävimmistä uudentyyppisistä dementiasairauksista. Tauti on yleinen hyvin iäkkäillä, ja se voidaan varmuudella diagnosoida vasta kuolemanjälkeisessä neuropatologisessa tutkimuksessa. Patologisesti LATE-taudille ovat tunnusomaisia limbisille aivoalueille painottuvat TDP-43-proteiinista koostuvat hermosolunsisäiset kappaleet. Jos LATE esiintyy ilman Alzheimerin tautia tai muuta merkittävää aivopatologiaa, oireet painottuvat muistiongelmiiin, jotka ovat lievämpiä ja kehittyvät hitaammin kuin Alzheimerin taudissa. LATE-potilaiden aivoissa todetaan kuitenkin varsin usein samanaikaisia Alzheimer-muutoksia ja tällöin oireiden on todettu etenevän nopeammin. Suomalaisessa väestöpohjaisessa tutkimuksessa LATE-tyyppisiä aivomuutoksia esiintyi vähintään joka toisella yli 85-vuotiaalla ja LATE oli Alzheimerin taudin ohella yksi vahvimista dementiaa selittävistä tekijöistä. LATE-potilaiden määrä tulee väestön ikääntyessä edelleen lisääntymään.

Tausta

Viimeaikaisissa väestöpohjaisissa neuropatologisissa tutkimuksissa on havaittu, että väestössä esiintyvien dementiasairauksien kirjo on aiemmin luultua laajempi. Klassisten aivorappeumasairauksien, kuten Alzheimerin taudin ja Lewyn kappale-taudin, on havaittu jakautuvan aivopatologian lokalisaation perusteella erilaisiin alatyyppeihin, joiden osuudet vaihtelevat eri ikäryhmissä. Lisäksi erityisesti hyvin iäkkäiden ikäryhmissä (yli 80 v.) on tunnistettu uudentyyppisiä yleisiä aivorappeumasairauksia. Yli 80-vuotiailla eri aivosairauksien osuudet eroavatkin nuoremmista ikäryhmistä (1–2) (kuva 1). Erityisesti Alzheimerin taudin esiintyvyyden on laajoissa neuropatologisissa aineistoissa todettu suhteellisesti vähenevän yli 80-vuotiailla, ja vastaavasti joidenkin uudentyyppisten tautien sekä vaskulaarimuutosten olevan tässä ikäryhmässä yleisempiä. Lisäksi hyvin iäkkäillä dementian taustalta löytyy neuropatologisissa tutkimuksissa usein monipatologiaa, eli

neuropatologisessa tutkimuksessa todetaan samanaikaisesti moneen eri neurodegeneratiiviseen tautiin liittyviä kudosmuutoksia.

LATE on iäkkäillä yleinen aivorappeumasairaus, joka voidaan todeta kuolemanjälkeisessä neuropatologisessa tutkimuksessa

Limbinen TDP-43 enkefalopatia (LATE), joka on tunnistettu vasta noin kymmenen vuotta sitten, on yksi merkittävimmistä uudentyyppisistä dementiasairauksista. Tauti on yleinen erityisesti hyvin iäkkäillä ja se

voidaan tällä hetkellä varmuudella diagnosoida vain kuolemanjälkeisessä neuropatologisessa tutkimuksessa (3–4).

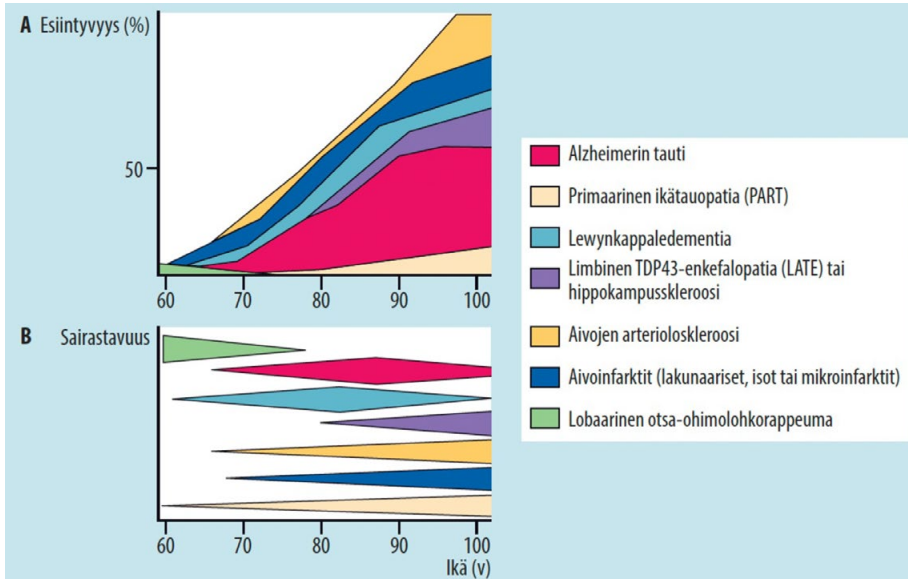
LATE:lle diagnostisia patologisia muutoksia ovat fosforyloidusta TDP-43-proteiinista koostuvat hermosolunsisäiset kappaleet ja neuriitit, joiden kertymisen tiedetään alkavan manteli-

tumakkeesta, leviävän sitten hippokampukseen sekä muille limbisille alueille ja myöhemmin jossain määrin

” Väestössä esiintyvien dementiasairauksien kirjo on aiemmin luultua laajempi.

Kuva 1 Dementiaa aiheuttavien aivorappeumasairauksien esiintyvyys neuropatologisissa aineistoissa (A) ja sairastavuus (B) suhteessa ikään. Kuva on mukailtu julkaisusta (1), on aiemmin julkaistu Aikakauskirja Duodecimissa (2) ja julkaistaan nyt uudelleen Aikakauskirja Duodecimin luvalla.

Kuvat on aiemmin julkaistu Aikakauskirja Duodecimissa (2) ja että ne julkaistaan uudelleen Aikakauskirjan luvalla.



myös kuorikerrokselle. Patologiset muutokset muistuttavat morfologialtaan otsaohimolohkorappeumaan liittyvää TDP-43-patologiaa (kuva 2). LATE:ssa patologia painottuu kuitenkin selvemmin limbisille alueille ja patologiset muutokset ovat selvästi vähäisempiä kuorikerroksen alueella, toisin kuin otsa-ohimolohkorappeumassa. Otsa-ohimolohkorappeuma esiintyy myös yleensä selvästi nuoremmilla potilailla (kuva 1). LATE-taudin loppuvaiheeseen voi liittyä myös hippokampaaliskleroosi, jossa hippokampuksen CA1- ja subiculum-alueiden hermosolut tuhoutuvat lähes täysin (3).

Kuvantamistutkimuksissa nähdään tavallisesti kohtalaista tai vaikea-asteista atrofiaa mediaalisessa temporaalilohkossa ja taudin loppuvaiheessa muutokset voivat laajentua anteriorisille temporaalialueille ja frontaalialueille (4).

Kliinisesti LATE on vaikea erottaa Alzheimerin taudista ja toisaalta se esiintyy usein Alzheimerin taudin kanssa samanaikaisesti

Koska LATE:ssa tautimuutokset painottuvat samoille limbisille alueille kuin Alzheimerin taudin varhaisvaiheessa, taudin oireetkin ovat samankaltaisia kuin varhaisessa Alzheimerin taudissa. LATE-potilaat diagnosoidaan usein kliinisesti Alzheimer-potilaiksi. On toisaalta myös erittäin yleistä, että LATE esiintyy samanaikaisesti yhdessä Alzheimerin taudin tai jonkun muun aivosairauden kanssa, mikä on vaikeuttanut suuresti taudin tunnistamista.

Kansainvälisten tutkimusten perusteella LATE esiintyy pääasiallisena aivosairautena n. 20 %:lla niistä yli 85-vuotiaista, joilla on todettu kognitiivinen heikentyminen. Esiintyessään ilman merkittävää samanaikaista Alzheimer-patologiaa, LATE-tautiin

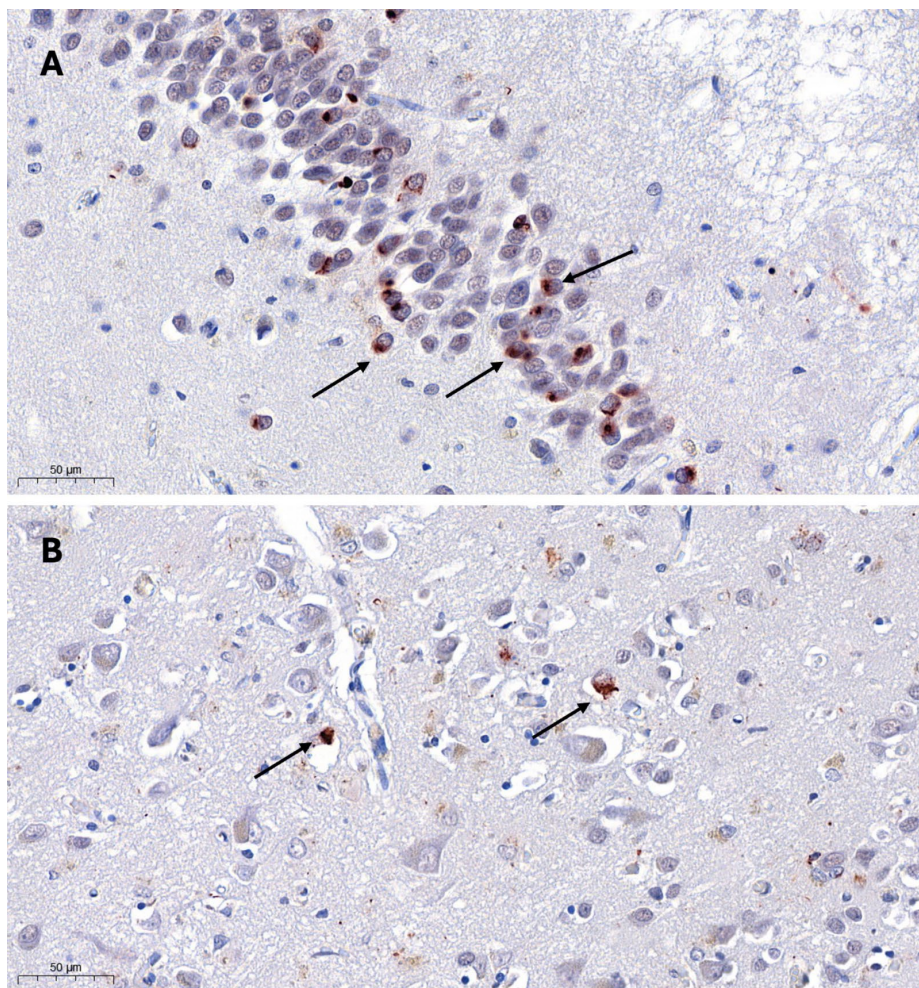
LATE on muistioireisiin painottuva iäkkäillä yleinen aivorappeumasairaus

LATE-aivorappeumataudin oireet painottuvat muistivaikeuksiin, usein erityisesti tapahtumamuistin ongelmiin. Oireet muistuttavat Alzheimerin taudin varhaisia oireita, mutta etenevät tavallisesti hitaammin ja ovat lievempiä kuin Alzheimerin taudissa.

- Muun tyyppiset kognitiiviset ongelmat, kuten kielelliset haasteet tai hahmotusvaikeudet ovat selvästi harvinaisempia kuin Alzheimerin taudissa.
- Toistaiseksi LATE voidaan todeta vain ruumiinavauksessa. Iäkkäisiin keskittyviä väestöpohjaisia ruumiinavausaineistoja on maailmalla vain muutamia, minkä vuoksi sairautta on tutkittu tähän asti vasta melko vähän. Tutkimusta on vaikeuttanut myös se, että iäkkäillä potilailla esiintyy LATE:n lisäksi usein myös muita samanaikaisia aivorappeumasairauksien aivomuutoksia.
- Tautiin suunnattuja lääkkeitä ei ole vielä olemassa, mutta maailmalla on jo käynnissä LATE:en suunnattuja hoitotutkimuksia.

liittyvät muistiongelmat ovat lievempiä ja kehittyvät hitaammin kuin Alzheimerin taudissa. Episodinen muisti (tapahtumamuisti) heikkenee varhain, ja joskus ongelmia voi ilmentyä myös semanttiseen muistiin (tietomuistiin). Kliininen kuva on tavallisesti hyvin muistipainotteinen ja muun tyyppisiä kognitiivisia ongelmia, esimerkiksi hahmotushäiriöitä tai kielellisiä vaikeuksia, joita usein alkaa esiintyä Alzheimerin taudissa alkuvaiheen jälkeen, ei puhtaassa LATE-taudissa nykyäskäytännön mukaan kuitenkaan tyypillisesti esiinny tai jos esiintyy, ne ovat asteeltaan lievästei-

Kuva 2 LATE-tautiin liittyviä histopatologisia muutoksia. Hermosolunsisäisiä perinukleaarisia TDP-43-positiivisia inklusioita (nuolet) todetaan runsaasti hippokampuksen fascia dentatassa (A) ja niukemmin frontaalisessa kuorikerroksessa. Immunohistokemiallinen värjäys TDP-43-vas-
ta-aineella, 400-kertainen suurennos.



sempia (4). Erityisesti niillä LATE-potilail-
la, joilla tautiin liittyy hippokampaaliskle-
roosi, voi kuitenkin taudin loppuvaiheessa
esiintyä laaja-alaisempia kognitiivisia on-
gelmiä (4). Tyypillisesti puhtaassa LATE-
taudissa Alzheimerin tautiin liittyvät bio-
markkeritutkimukset jäävät negatiivisiksi.

Yli puolella LATE-tapauksista todetaan
samanaikaisesti myös Alzheimer-patologi-
aa. Jos henkilöllä on Alzheimer-patologiaa
LATE-patologian lisäksi, muistiongelmien
eteneminen tutkimusten mukaan nopeammin
ja ovat voimakkaampia kuin pelkästään

Alzheimerin taudissa tai LATE:ssa (3–4).

LATE:n aivomuutoksia esiintyy joka toisella suomalaisella yli 85-vuotiaalla

Eri aineistoissa LATE:n esiintyvyys on
vaihdellut 11–68 %:n välillä, mutta lähes
kaikissa tutkimuksissa hyvin iäkkäiden
ikäryhmässä LATE on kuulunut kolmen
yleisimmän aivosairauden joukkoon.

Suomalaisessa väestöpohjaisessa neu-
ropatologisesti tutkitussa Vantaa 85+-ai-
neistossa (4) LATE-tyypisiä kudosmuu-

toksia todettiin vähintään joka toisella yli
85-vuotiaalla eli tauti oli erittäin yleinen.
80 %:lla LATE-tapauksista todettiin kui-
tenkin samanaikaisesti vähintään keskivai-
keita Alzheimerin tauti-muutoksia ja vain
muutamalla prosentilla dementoituneista
yli 85-vuotiaista LATE esiintyi pääasialli-
sena aivopatologiana, ilman muuta mer-
kittävää aivorapeutumamuutosta (5).

Vantaa 85+-aineistossa LATE-muutok-
set assosioituivat vahvasti dementiaan ja
LATE-taudin yhteys dementiaan oli riip-
pumaton muista tautimuutoksista, joita
tutkittavilta löytyi. Kun eri aivopatologi-
oiden osuutta dementiaan selittäjänä ver-
rattiin monimuuttujamallissa, LATE oli
Alzheimerin taudin ohella yksi vahvim-
mista dementiaa selittävistä tekijöistä (5).

Tulevaisuuden näkymiä

Hyvin iäkkäiden ikäryhmässä dementiaan
esiintyvyys on korkea, jopa 30–40 %, ja
väestön edelleen ikääntyessä on todennä-
köistä, että hyvin iäkkäiden dementiapo-
tilaiden lukumäärä tulee tulevaisuudessa
huomattavasti kasvamaan. Suomessa on
arvioitu olevan tällä hetkellä lähes 65 000
dementiaa sairastavaa yli 85-vuotiaasta (6)
ja LATE:n yleisyyden perusteella voidaan
arvioida taudin koskettavan Suomessa jo
nyt kymmeniä tuhansia ihmisiä. Tiede-
tään myös, että hyvin iäkkäiden osuus vä-
estössämme kasvaa kaikkein voimakkaim-
min ja siten myös LATE-potilaiden määrä
todennäköisesti merkittävästi lisääntyy
tulevaisuudessa. On selvää, että LATE-
taudilla on yleisyytensä vuoksi kansanter-
veydellistä merkitystä.

Vaikka Suomessa LATE-tauti voidaan
toistaiseksi diagnosoida vain ruumiinava-
uksessa, monissa maissa klinikot voivat
antaa tietyissä tapauksissa kliinisen toden-
näköisen LATE-diagnoosin jo elämänaika-
na, yleensä kuitenkin vasta pitkäaikaisen
kliinisen seurannan jälkeen. LATE-diag-
noosia tukee hitaasti etenevä, tapahtu-

mamuistiin painottuva taudinkuva sekä se, että biomarkkeri- ja kuvantamistutkimuksissa ei ole tullut esiin Alzheimerin tautiin viittaavia löydöksiä. LATE-tautiin ei ole olemassa vielä tehokkaita hoitoja. USA:ssa on käynnissä jo useita LATE-potilaiden kliinisiä hoitotutkimuksia ja alan tutkimus etenee vauhdilla (4).

Kirjallisuutta:

1. Nelson, P. T., Trojanowski, J. Q., Abner, E. L., Al-Janabi, O. M., Jicha, G. A., Schmitt, F. A., Smith, C. D., Fardo, D. W., Wang, W. X., Kryscio, R. J., Neltner, J. H., Kukull, W. A., Cykowski, M. D., Van Eldik, L. J., & Ighodaro, E. T. (2016). "New Old Pathologies": AD, PART, and Cerebral Age-Related TDP-43 With Sclerosis (CARTS). *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 75(6), 482–498. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw033>
2. Myllykangas L (2021). Yleisten aivorapheumasairauksien laajeneva kirjo. *Duodecim* 137(11), 1145–52.
3. Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Boyle, P. A., Arfanakis, K., Rademakers, R., Alafuzoff, I., Attems, J., Brayne, C., Coyle-Gilchrist, I. T. S., Chui, H. C., Fardo, D. W., Flanagan, M. E., Halliday, G., Hokkanen, S. R. K., Hunter, S., Jicha, G. A., Katsumata, Y., ... Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*, 142(6), 1503–1527. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>
4. Nelson, P. T., Schneider, J. A., Jicha, G. A., Duong, M. T., & Wolk, D. A. (2023). When Alzheimer's is LATE: Why Does it Matter?. *Annals of neurology*, 94(2), 211–222. <https://doi.org/10.1002/ana.26711>
5. Mikhailenko, E., Colangelo, K., Tuimala, J., Kero, M., Savola, S., Raunio, A., Kok, E. H., Tanskanen, M., Mäkelä, M., Puttonen, H., Mäyränpää, M. I., Kumar, D., Kaivola, K., Paetau, A., Tienari, P. J., Polvikoski, T., & Myllykangas, L. (2024). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy in the oldest old: a population-based study. *Brain: a journal of neurology*, awae212. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/brain/awae212>
6. Roitto, H.M., Lindell, E., Koskinen, S., Sarnola, K., Koponen, P., Ngangdu, T (2024). Diagnosoitujen muis-tisairauksien ilmaantuvuus ja esiintyvyys Suomessa vuosina 2016–2021. *Duodecim* 140(5):411–9.

**työpäivä
maailmalle**



Tule mukaan tukemaan tärkeää kehitysyhteistyötä mielenterveyden puolesta!

Maailmassa mielenterveysongelmien hoidon tarve on valtava. WHO:n mukaan matalan tulotason maissa jopa 75 % mielenterveysongelmista kärsivistä ihmisistä ei saa tarvitsemaansa hoitoa.

Lääkärin sosiaalinen vastuu kehittää mielenterveyspalveluja Somaliassa ja Nepalissa paikallisten kumppanien kanssa.

Työmme avulla paikallinen terveydenhuolto pystyy paremmin tunnistamaan, hoitamaan ja ohjaamaan eteenpäin mielenterveysongelmista kärsiviä. Koulutamme terveysalan työntekijöitä ja lisäämme tietoisuutta mielenterveysongelmista ja hoitomahdollisuuksista.

Jokainen lahjoitus vie työtämme eteenpäin ja mahdollistaa laadukkaampaa hoitoa heille, jotka sitä eniten tarvitsevat. Lahjoita nyt ja tue kanssamme parempaa huomista! Lämmin kiitos tuestasi.

www.lsv.fi/lahjoita

Rahankeräyslupa RA/2020/1390

Kuva: Julia Tavast

**MobilePay
58783**

