

Kati Kaartinen, Leena Martola ja Seppo Meri

Epätuypillinen hemolyttis-ureeminen oireyhtymä

Epätuypillinen hemolyttis-ureeminen oireyhtymä (aHUS) on harvinainen tromboottisten mikroangiopatioiden alamuoto, jonka aiheuttaa komplementin oikotien säätelyhäiriöstä johtuva omien kudosten vaurioituminen. Oikotien aktivaatio kohdistuu oireyhtymässä poikkeavasti endoteeli- ja verisoluihin. Tämä johtuu joko komplementtitekijän, tavallisimmin tekijä H:n, mutaatiosta tai autovasta-aineesta komplementin säätelijää kohtaan. Osalta potilaista ei tarpeeksi tutkimuksissa kyetä tunnistamaan taustalla olevaa häiriötä. Tyypillisimmillään potilailla on akuutti munuaisvaurio ja mikroangiopaattinen hemolyysi sekä vaihtelevasti muiden elinten toimintahäiriöitä. Muutama vuosi sitten käyttöön otettu tehokas komplementtijärjestelmän lopputuotteen estäjä ekulitsumabi on mullistanut potilaiden hoidon.

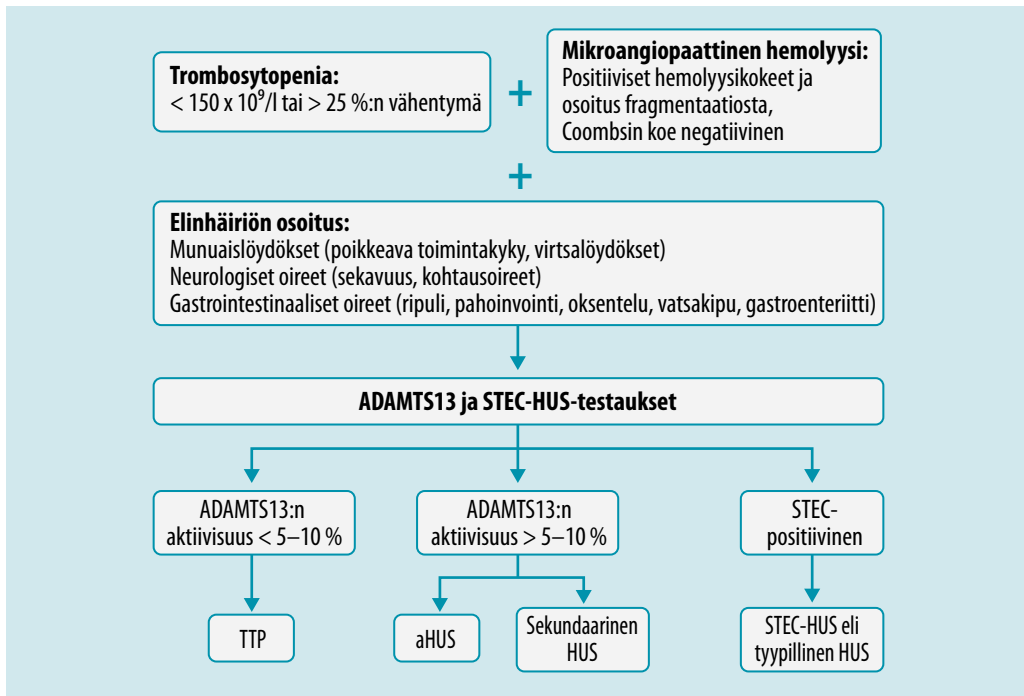
Primaaristen tromboottisten mikroangiopatioiden etiopatogeneesiin selvittämisen on ollut viime vuosien suuria kehitysaskelia tämän vaikean tautikokonaisuuden hallinnassa. Primaariset tromboottiset mikroangiopatit voidaan jakaa kahteen ryhmään, tromboottiseen trombosytopeeniseen purpuraan (TTP) ja hemolyttis-ureemiseen oireyhtymään (HUS). Aiemmin yleistä termiä TTP-HUS ei tulisi enää käyttää, sillä tautien diagnostiikka ja hoito ovat nykyisin eriytyneet. HUS:n harvinaiseen alamuotoon epätuypilliseen hemolyttis-ureemiseen oireyhtymään (aHUS) on hiljattain saatu uusi tehokas lääkitys.

Tromboottiset mikroangiopatit

Primaarisille tromboottisille mikroangiopatioille ovat tyypillisiä veren mikroangiopaattinen hemolyysi sekä pienentyneet trombosyyttipitoisuudet. Näiden lisäksi potilailla on merkkejä yhden tai useamman elimen toimintahäiriöstä. TTP:ssä kyse on tavallisimmin neurologisista ilmentymistä ja HUS:ssa munuaispoikkeavuuksista (**KUVA 1**) (1).

TTP johtuu von Willebrand -tekijää (vWF) pilkkovan entsyymin ADAMTS13:n toiminnan estävästä autovasta-aineesta tai entsyymin toimintahäiriöön johtavasta mutaatiosta. Tä-

män seurauksena verisuoniin kertyy polymerisoituneen von Willebrand -tekijän ja verihiutaleiden muodostamia kasaumia, mikä johtaa verihyytymiin, endoteelivaurioon ja TTP:hen. HUS puolestaan on monimuotoisempi kokonaisuus, joka käsittää Shiga-toksiinia tuottavan patogeenin laukaiseman HUS:n, sekundaariset HUS:t ja epätuypillisen tautimuodon (1). Hemolyttis-ureemisten oireyhtymien luokittelu ja terminologia saattavat tulevaisuudessa täsmentyä, mutta kliinisessä työssä kolmikantainen jako on edelleen käyttökelpoinen. Sekundaarista tautia tavataan usean eri tekijän aiheuttamana (muun muassa lääkkeet, syövät, elinsiirtojen jälkitila), ja sen syntymekanismit ovat vielä osittain epäselvät (2,3). Noin 7–10 % kaikista hemolyttis-ureemisistä oireyhtymistä on epätuypillisiä, ja aHUS:n ilmaantuvuus länsimaissa on 0,1–1/1 000 000 asukasta. Kliinisesti TTP:n tai HUS:n erottelu toisistaan ei yleensä ole mahdollista, mutta mikäli diagnoosivaiheessa plasman kreatiniinipitoisuus on vain hieman suurentunut ($< 200 \mu\text{mol/l}$) ja verihiutaleiden määrä pieni ($< 30 \times 10^9/l$), on TTP todennäköisempi diagnoosi (4). Kaikkien primaaristen tromboottisten mikroangiopatioiden ilmaantuvuus on pieni, ja äärimmäisen harvinaisten tautien tunnistaminen vaatiikin klinikolta tavanomaista suurempaa valppautta.



KUVA 1. Primaaristen tromboottisten mikroangiopatioiden luokittelu (1). Punasolujen fragmentaation määrä (> 1 %) riittää tromboottisen mikroangiopatian diagnoosiin, jos muita syitä punasolujen fragmentaatiolle ei ole todettavissa.

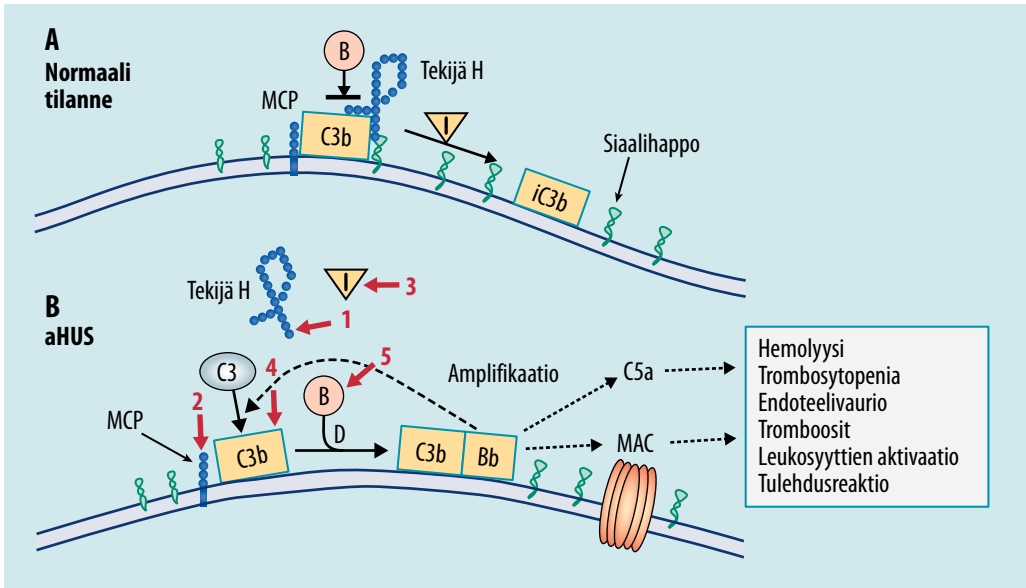
ADAMTS13 = a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13, TTP = tromboottinen trombosytopeninen purppura, aHUS = epätyypillinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, STEC-HUS = Shiga-toksiinia tuottavan *Escherichia coli* aiheuttama hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä.

aHUS:n patogeneesi

Suurimmalla osalla aHUS-potilaista taudin syyinä on joko mutaatio yhdessä tai useammassa komplementin oikotien tekijässä (säätelijässä tai aktivaattorissa) tai hankinnainen autovasta-aine, joka estää oikotien säätelijän toimintaa. Näiden seurauksena komplementin oikotien aktivaatio kohdistuu hallitsemattomasti omia kudoksia vastaan ja aiheuttaa verisuonivaurioita ja kudostuhoa (KUVA 2) (5,6). Omia soluja suojaavat ensisijaisesti maksan tuottama liukoinen suojamolekyylitekijä H ja solukalvon kofaktoriproteiini CD46 (membrane cofactor protein, MCP) (7,8). Sekä tekijä H että MCP auttavat tekijä I:tä (C3b-inaktivaattori) pilkkomaan C3b:tä, jotta se ei aktivoisi komplementtia omilla solupinnoilla. Tekijä H:n, MCP:n tai faktori I:n mutaatiot altistavat aHUS:lle. Myös komplementin toimintaa lisäävien C3:n ja tekijä B:n geneeissä

todetut mutaatiot altistavat aHUS:lle (3). Osa mutaatioista on komplementin säätelytekijöiden genomialueen ulkopuolella, ja erityisesti hyytymiseen vaikuttavan järjestelmän mutaatioita on kuvattu trombomoduliiniin (*THBD*), plasminogeenin ja diasyylyglyserolikinaasi ϵ (*DGKE*)-geneeissä (9,10). Näissä taudin mekanismi todennäköisimmin poikkeaa aHUS:lle tyypillisestä komplementin aktivaation väärinkohdistumisesta. Merkittävin oikotien normaalia toimintaa häiritsevä autovasta-aine on tekijä H:n vasta-aine, joskin aHUS-potilailla on kuvattu myös tekijä I:n vasta-aineita (11). Noin kolmannekselta potilailta, joilla on kliinisesti selkeä aHUS, ei toistaiseksi ole pystytty osoittamaan mutaatiota tai autovasta-ainetta.

Suurin osa mutaatioista on autosomaalisesti vallitsevasti periytyviä heterosygoottisia mutaatioita. aHUS:n puhkeaminen edellyttää laukaisevaa tekijää, eivätkä kaikki mutaation



KUVA 2. Komplementin säätely ja epätyypillisen hemolyttis-ureemisen oireyhtymän (aHUS) patogeeninen mekanismi. A) Normaaliolosuhteissa C3a aktivoituu jatkuvasti pieniksi määriksi C3b:tä, mutta verisuonten seinämien ja verisolujen pinnoilla on tehokas suoja komplementin aktivaatiota vastaan. C3:n aktivoi C3bBb-entsyymi, jossa on tekijä B:stä pilkkoutunut ja C3b:hen sitoutunut tekijä Bb. Omien solujen pinnoille kovalenttisesti tarttunut C3b inaktivoitua nopeasti tekijä I:n (C3b-inaktivaattoriensyymi) ja sille välttämättömän kofaktorin, joko liukoisen tekijä H:n tai solukalvolla olevan säätelijäproteiinin MCP:n (membrane cofactor protein, CD46), avulla. Tekijä H tunnistaa omille solupinnoille tarttuneen C3b:n ja pinnalla olevat esimerkiksi gangliosideissa olevat siaalihapot tai muut negatiivisesti varautuneet rakenteet (glykosaminoglykaanit, fosfolipidit). B) aHUS:lle altistava mutaatio tekijä H:ssä tai tekijä H -vasta-aine estää tekijä H:n sitoutumisen solun pinnalle tai C3b-

molekyylisiin (1). Mutaatio MCP:ssä (2) estää sen kofaktoriaktiivisuuden C3b:n inaktivaatiossa. Myös inaktivaatioon tarvittavan tekijä I:n toimintaa heikentävät mutaatiot (3) altistavat aHUS:lle. Tekijä H:n, MCP:n ja tekijä I:n toimintahäiriöt estävät komplementin aktivaation säätelyn ja johtavat siten lisääntyneeseen "komplementtipommitukseen" omia endoteeli- ja verisoluja vastaan. Samankaltaiseen lopputulokseen voivat johtaa myös C3:n (4) ja tekijä B:n (5) toimintaa voimistavat mutaatiot. Seurauksena on punasolujen hajoaminen (hemolyyysi), verihituleiden ja leukosyyttien aktivaatio ja aggregaatio. Solujen sakkautumisesta ja endoteelivauriosta seuraavat verisuonten seinämien lisääntynyt koagulaatiota edistävä aktiivisuus ja pienten suonten tromboosit, jotka aiheuttavat elinvaurioita.

D = tekijä D, tekijä B:tä Bb:ksi aktivoiva entsyymi, C5a = C5-molekyylistä pilkkoutuva anafylatoksinen peptidi, MAC = solukalvoja tuhoava kompleksi

perineet koskaan sairastu. Useamman mutaation tai riskihaplotyyppin periminen lisää taudin puhkeamisen riskiä (12). Pelkkien riskihaplotyyppien merkitys ilman varsinaista mutaatiota on vielä epäselvä (1). Tyypillisimmät taudin laukaisijat ovat erilaiset infektiot (hengitystieinfektiot, ripulitaudit), raskaus ja lääkitykset (ehkäisytabletit, immunosuppressiiviset lääkitykset, kemoterapiavalmisteet, endoteelikasvutekijän estäjät). Periaatteessa mikä tahansa komplementin toimintaa aktivoiva tekijä saattaa horjuttaa geneettisesti alttiin henkilön oikotien aktivaation ja säätelyn tasapainoa.

Komplementin oikotien häiriöitä on tutkittu myös HUS:n muissa muodoissa. Synnytyksen jälkeen puhkeavissa tautimuodoissa jopa 85 %:lla potilaista voi olla komplementtipoikkeavuus, HELLP-oireyhtymäpotilaista 30 %:lla ja munuaissiirron jälkeisiä de novo -tautimuotoja sairastavista potilaista 30 %:lla (6,13,14). Autoimmuunitautien tai malignin hypertension osalta asiaa ei ole järjestelmällisesti selvitetty, mutta epäselvissä tilanteissa geenitestaus tai komplementin estoon tarkoitettujen lääkitykset ovat saattaneet muuttaa diagnoosia ja hoitoa huomattavasti (15,16). Komplementti-

TAULUKKO 1. Laboratoriodiagnostiikka. Komplementin toimintaa kuvaavat verikokeet ja plasman ADAMTS13-aktiivisuuden mittaaminen tulee tehdä ennen ensimmäistä plasmanvaihtoa.

Perustutkimukset	Täydellinen verenkuva, plasman kalium-, natrium-, CRP-, glukoosi- ja fosfaattipitoisuudet, seerumin ionisoituneen kalsiumin pitoisuus, laskimoveren happo-emästasapaino
Hemolyytikokeet	Plasman laktaattidehydrogenaasi-, haptoglobiini-, bilirubiini- ja hemoglobiinipitoisuudet, retikulosyyttien osuus punasoluista
Fragmentaation osoitus	Punasolujen fragmentaatioaste, veren solujen morfologinen tarkastelu
Elinhäiriön osoitus	Plasman kreatiniini-, ALAT-, ASAT- ja amylaasipitoisuudet Virtsan kemiallinen seulonta, partikkelien peruslaskenta, albumiinin ja kreatiniinin suhde tai vuorokausivirtsan proteiinipitoisuus EKG, plasman troponiini T- ja kreatiinikinaasin (MB-alayksikkö) pitoisuudet
Komplementti-tutkimukset	Seerumin komplementtitekijöiden C3 ja C4 pitoisuudet, komplementtipuutostutkimus Komplementin SC5b-9-kompleksi plasmasta ¹ Tekijä H -vasta-aineet ² aHUS-geenivirhepaketti ³
Erotusdiagnostisesti ja hoidollisesti tärkeät tutkimukset	Plasman hyttymistutkimukset (tromboplastiiniaika, aktivoitu tromboplastiiniaika, trombiiniaika, antitrombiini III-, fibrinogeeni-, D-dimeeri- ja hyttymistekijä VIII -pitoisuudet), plasman ADAMTS13-aktiivisuus, suora Coombsin koe punasoluista, seerumin tumavasta-aine-, sentromeeri (CENP-B) -vasta-aine-, skleroderma 70 -vasta-aine- ja DNA-vasta-ainepitoisuudet, plasman fosfolipidivasta-ainepitoisuus, seerumin HI-viruksen antigeeni- ja vasta-aine-, hepatiitti B:n pinta-antigeeni- ja hepatiitti C -vasta-ainepitoisuudet, plasman homokysteiinipitoisuus Ulosteen bakteeriviljely ja nukleiinihapon osoitus sekä EHEC-viljely ja toksiiniosoitus Tarvittaessa veriviljelyt, influenssapikatesti, pneumokokkipikatesti, raskaustesti, plasmasoluhäiriön poissulku (seerumin immunoglobuliinien vapaat kevyet ketjut, seerumin ja vuorokausivirtsanproteiinifraktiot)

¹Tyks-Sapa

²Helsingin yliopiston bakteriologian ja immunologian laitos

³Helsingin yliopiston bakteriologian ja immunologian laitos, BluePrint Genetics

järjestelmän toimintaa tulisikin tutkia kaikissa niissä tapauksissa, joita on ajateltu sekundaarisiksi HUS:ksi ja jotka käyttäytyvät tavallista fulminanttimmin, kroonistuvat tai ilmaantuvat uudelleen (17).

aHUS:n kliininen kuva ja diagnostiikka

Sairastumisikä vaihtelee suuresti, mutta noin 60 % aHUS-tapauksista ilmaantuu ennen 18 vuoden ikää (6). Tyypilliseen aHUS:n taudinkuvaan kuuluvat munuaisten vajaatoiminta, selkeät virtsalöydökset (hematuria, proteinuria) ja muulla kuin immunologisella mekanismilla (Coombsin koe negatiivinen) välittyvä mikroangiopaattinen hemolyyysi (punasolujen fragmentaatio ja hemolyyysi) sekä vakavuudeltaan vaihteleva trombosytopenia tai ainakin merkittävästi pienentynyt trombosyyttimäärä.

Yleensä aHUS-potilaat tarvitsevat diagnoosivaiheessa dialyysia ja hakeutuvatkin usein hoitoon juuri vaikeaan munuaisten vajaatoimintaan liittyvien oireiden vuoksi. Toisaalta potilaista noin 20 %:n taudinkuva kehittyy hitaammin kuukausien kuluessa (18). Muidenkin elinten toimintahäiriöt ovat yleisiä, ja jopa 20–40 %:lla potilaista on munuaisten ulkopuolisia oireita ja löydöksiä (neurologisia oireita, haimatulehdus, maksavaurio, sormien ja varpaiden kuolioita, sydänoireita) (19).

TAULUKOSSA 1 on lueteltu tärkeimmät diagnostiset laboratorioskokeet. Komplementin toimintaa kuvaavat verikokeet sekä plasman ADAMTS13-aktiivisuuden mittaaminen tulisi aina tehdä ennen plasmahoitojen aloittamista. Erotusdiagnostisesti kiireellisin on ADAMTS13-aktiivisuuden mittaaminen. Mikäli aktiivisuus on alle 5–10 %, kyse on TTP:stä ja hoito ohjautuu sen mukaisesti. HUS:n yhteydessä aktiivisuus on

tyypillisesti normaali tai vain hieman pienentynyt. Kun aktiivisuus on noin 5–10 %, ei luokittelu ole aivan selvää, mutta tällöinkin suurin osa sairastaa TTP:tä. Osa tutkijoista asettaakin merkittävän ADAMTS13-aktiivisuuden rajaksi suoraan 10 % (2). Tyypillisen HUS:n poissulku edellyttää Shiga-toksiinia tuottavien patogeenien tutkimista (tavallisesti enterohemorraginen *Escherichia coli*, EHEC). Diagnostiikkaa ei tule perustaa pelkkiin suolisto-oireisiin, sillä jopa 30 %:lla aHUS-potilaistakin saattaa olla ripulioiretta. Vaikeaan infektiin tai sepsikseen (erityisesti pneumokokki-infektiin) saattaa liittyä HUS:n kaltainen taudinkuva. Erotusdiagnostiikassa huomioitavat taudit ovat lapsilla ja aikuisilla hieman erilaiset, tärkeimmät sekundaarisen HUS:n aiheuttajat esitetään **TAULUKOSSA 2** (13,20).

Akuutissakin vaiheessa vain alle puolella potilaista veren komplementtitekijöiden tai -aktiivisuuden pitoisuudet ovat pienentyneet. Tämä johtuu siitä, että kyseessä ei ole komplementin laajamittainen yleisaktivaatio verenkierron vaan paikallisaktivaatio solukalvotasolla. Osalla potilaista (erityisesti munuaissiirron jälkeen) hemolyysi saattaa puuttua kokonaan ja diagnoosi selviää vasta oireilevan elimen kudoksenäytteestä (21). Diagnostiikka ei kuitenkaan edellytä histologista varmennusta. Mikäli kudoksenäyte otetaan, muutoksia todetaan pääasiassa pienissä verisuonissa: hiussuonten trombooseja, seinämien paksuuntumista ja endoteelisolukon turpoamista ja irtoamista. Munuaissiirraliödykset voivat olla moninaiset glomerulusten poikkeavuuksista tubulointerstitiaalisiin ja verisuonimuutoksiin. Kroonisuudessaan munuaismuutokset muistuttavat minkä tahansa kroonisen vaurion aiheuttamia muutoksia (22).

Hoito

Plasmahoito (plasmaifusio tai plasmanvaihto) oli aiemmin aHUS-potilaiden ainoa täsmähoito. Parhaimmillaan hoitovaste saadaan lyhyellä aikavälillä 57–88 %:lle potilaista, mutta kolmen vuoden kuluttua 50–77 % potilaista potee loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa tai on kuollut. Arvio ei sisällä MCP:n mutaatio-

TAULUKKO 2. Tärkeimmät sekundaarisen HUS:n aiheuttavat taudit tai tekijät (13,20). On huomioitava, että esitetty tekijä voi laukaista taudin geneettisesti alttiilla henkilöllä tai toimia itsenäisesti tautia aiheuttavana tekijänä.

Luuytimensiirto

Kiinteän elimen siirto (erityisesti munuaissiirto voi toimia laukaisijana tai aiheuttajana)

Syöpä tai kemoterapia

Autoimmuunitaudit (SLE, fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, skleroderma, dermatomyosiitti)

Lääkkeet (kalsineuriinin estäjät, sirolimuusi, endoteelikasvutekijän estäjät, kiniini)

Maligni hypertensio (voi olla myös taudin ilmentymä)

HIV-infektio

Influenssa (voi toimia laukaisijana tai aiheuttajana)

Muut infektiot (esim. pneumokokki-infektio)

HELLP-oireyhtymä

Kobalamiini C:n puute

Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulopatia (DIC), sepsis

ta, johon liittyvä tauti uusiutuu ja etenee remission plasmahoidosta riippumatta (6).

Immunosuppressiivisella lääkityksellä hoidetaan vasta-ainepositiivista tautia. Tekijä H -vasta-ainevälitteinen tauti aiheuttaa samanlaisen taudinkuvan kuin tekijä H:n mutaatio. Induktioidossa rituksimabin ja glukokortikoidin sekä syklofosfamidin ja glukokortikoidin yhdistelmät vaikuttavat yhtä tehokkaalta. Ylläpitoehdossa käytetään yleisimmin glukokortikoidin ja mykofenolaattimofetiilin tai glukokortikoidin ja atsatiopriinin yhdistelmää. Ylläpitohoito kestää tavallisesti 18–24 kk, ja vasta-ainepitoisuuksia seurataan sen aikana. Uusiutumisriski suurenee, kun autovasta-ainepitoisuus lisääntyy, ja muuttuu merkittäväksi, kun tekijä H -vasta-ainepitoisuus ylittää 1 300–2 000 AU/ml. Plasmanvaihdolla pystytään tehokkaasti poistamaan kehittyneitä vasta-aineita, ja uusien vasta-aineiden muodostuminen estetään immunosuppressiivisella hoidolla (23,24).

Ekulitsumabi. Komplementin estäjä ekulitsumabi eli humanisoitu C5-vasta-aine sai Euroopassa myyntiluvan aHUS:n hoitoon vuonna 2011. Ekulitsumabi sitoutuu C5-molekyylin ja estää komplementin lopputuotteiden C5a:n ja

Ydinasiat

- ▶ Epätyypillinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (aHUS) on primaaristen tromboottisten mikroangiopatioiden harvinainen alamuoto.
- ▶ Taudinkuvaan kuuluu akuutti munuaisvaurio ja mikroangiopaattinen hemolyyysi sekä vaihtelevasti muiden elinten toimintahäiriöitä.
- ▶ Taustalla on komplementin oikotien tuho vaikutus omia soluja kohtaan.
- ▶ Taudin puhkeaminen edellyttää perityn mutaation lisäksi jonkin komplementtia aktivoivan altisteen.
- ▶ aHUS:n hoitoon on kehitetty tehokas komplementin lopputuotteen estäjä ekulitsumabi.

CSb-9:n (MAC) tuotannon (KUVA 2). Plasmahoitoa ja ekulitsumabia ei ole tutkimuksissa suoraan verrattu toisiinsa, mutta historiallisiin kohortteihin vertaamalla on havaittu, että ekulitsumabi on aHUS:n hoidossa selvästi tehokkaampi kuin plasmahoito (25). Lääkkeen tehoa ja turvallisuutta on kartoitettu useassa etenevässä, kontrolloidussa, satunnaistamattomassa tutkimuksessa sekä potilassarjoissa. Tuoreimmassa aikuispotilaita käsittävässä tutkimuksessa verihiihtaleiden määrä normalistui 98 %:lla kahdeksan vuorokauden kuluessa hoidon aloituksesta (mediaani) ja glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden absoluuttinen korjaantuminen hoitoviikkoon 26 mennessä oli + 29 ml/min. Tutkimuksen alussa potilaista 46 % oli dialyysihoidossa, 26 hoitoviikon jälkeen enää 15 % (26). Paras vaikutus munuaisten toimintaan saatiin mahdollisimman varhain aloitetulla lääkityksellä. Kliinisen kokemuksen perusteella hoidon aloituksen kriittinen raja asettunee noin kahden viikon kohdalle (Jan Menne, henkilökohtainen tiedonanto). Ekulitsumabi on tehokas myös vasta-ainevälitteisen taudin hoidossa. Sitä tulisikin harkita immunosuppressiivisen hoidon lisäksi, jos potilaalla

on vaikeita munuaisten ulkopuolisia oireita, jos remissioon ei ole päästy 5–7 plasmanvaihdon jälkeen tai jos plasmanvaihdon toteuttamisessa ilmenee ongelmia (23). Jos mutaatio on komplementtijärjestelmän ulkopuolisissa geneissään, ei ole selvää, onko ekulitsumabista hyötyä (27,28).

Lääkehoito on periaatteessa elinikäinen, mutta sen lopettamista voidaan harkita, jos taustalla on solukalvon säätelijän mutaatio (MCP) tai jos on hoidettu tekijä H -vasta-ainevälitteistä tautia ja saatu vasta-ainetaso matalaksi sekä taudin aktiivisuus hallintaan. Jos tromboottinen mikroangiopatiaprosessi on hallinnassa mutta potilas on pysyvästi riippuvainen dialyysistä, voidaan lääkkeen lopetusta harkita. Tällöin munuaisten ulkopuolisten manifestaatioiden riski on kuitenkin edelleen olemassa. Suuren uusiutumISRISKIN mutaatioissaakin lääkitystä on menestyksekkäästi tauotettu, mutta tietoa taudin uusiutumISRISKISTÄ useamman vuoden seurannassa ei ole (29). Lääkkeen lopetus on aina tehtävä yksilöllisen harkinnan perusteella, ja hoitoa suositellaan annettavaksi vähintään 3–6 kk ennen lopetusta.

Ekulitsumabihoiton pelätty haittavaikutus on Neisseria-bakteerien aiheuttamien infektioiden merkittävä lisääntyminen. Potilaat pyritään rokottamaan meningokokki-infektiota vastaan ennen lääkkeen aloitusta ja suojaamaan mikrobilääkeprofylaksilla ennen rokotusvaikutuksen alkua. Koska rokotus ei takaa täydellistä suojaa meningokokkia vastaan, suosittelemme mikrobilääkeprofylaksin käyttöä (esimerkiksi fenoksimetyylipenisilliini) koko hoidon ajan.

Käytännössä diagnoosin jälkeen aikuispotilaiden plasmanvaihdot aloitetaan viivyttämättä. Hoitoa jatketaan päivittäin, kunnes hemolyyssikokeet ja trombosyyttimäärä normalistuvat, kohde-elinvaurion merkit lievittyvät ja erotusdiagnostiset tutkimukset ovat tarvitavalta osin valmistuneet. Plasmanvaihdosta tulisi siirtyä ekulitsumabiin viimeistään, jos 5–7 plasmanvaihdon jälkeen hemolyyssikokeet tai verihiihtaleiden määrä eivät normalistu, munuaisten toimintakyky ei merkittävästi korjaannu tai potilas jää plasmanvaihdosta riippuvaiseksi. Mikäli kyseessä on tiedossa oleva aHUS, tulisi ekulitsumabilääkitys aloittaa suoraan. Lapsipo-

tilaille ekulitsumabia suositellaan ensisijaiseksi hoidoksi plasmahoitojen sijaan (1,25).

Mikäli potilas on menettänyt munuaistoimintansa pysyvästi aHUS:n takia, ei elinsiirtoon tule edetä ennen kuin taustalla oleva komplementtitoiminnan häiriö on perusteellisesti selvitetty. Jos tauti luokitellaan pienen uusiutumisen riskin taudiksi (MCP-mutaatio, DGKE-mutaatio, mittaamattoman vähäiset tekijä H -vasta-ainepitoisuudet tai ei löydetä mutaatiota tai riskipolymorfismia), voidaan munuaissiirtoon edetä ilman erillistä profylaksiaa. Keskisuuren tai suuren riskin mutaatioiden yhteydessä munuaissiirtoon tulisi edetä vain suojaavan ekulitsumabilääkityksen tai intensiivisen plasmahoidon tuella. Jos mutaatio on pääasiallisesti maksaperäisessä komplementtitekijässä (kuten tekijä H), on mahdollista harkita yhdistettyä maksan- ja munuaisensiirtoa ekulitsumabi suojalääkityksenä tai vähintään intensiivisen plasmanvaihdon tuella (30). Nykyisin näidenkin potilaiden hoidossa tähdätään ensisijaisesti munuaissiirtoon, ja vain poikkeustapauksessa edetään yhdistettyyn siirtoon (31,32). Suomessa yhdistetty maksan- ja munuaisensiirto on tehty aHUS:n vuoksi toistaiseksi kolmelle potilaalle ennen ekulitsumabihoidon aikakautta (33).

Suomalaiset aHUS-potilaat

Geenianalytiikkaa ja tekijä H -vasta-ainemääritystä on tehty Helsingin yliopiston bakteriologian ja immunologian osastolla vuodesta 2006 lähtien. Geenianalytiikkaa on saanut viime vuodesta lähtien myös suoraan yksityiseltä toimijalta. Vasta-ainemäärityksen tulos valmistuu tavallisesti muutamassa päivässä, ja mutaatioanalyyssinkin voi nykyisin saada muutamassa viikossa. Komplementtitekijöiden pitoisuuksia seerumissa ei yleensä ole määritetty, koska normaali pitoisuus ei sulje pois geneettisen vian aiheuttamaa komplementtitekijän toimimattomuutta. Suomessa on tunnistettu vuodesta 2006 alkaen yhteensä 14 varmaa aHUS-potilasta. Mutaatioita on todettu kaikissa tautiin liittyvissä komplementtitekijöissä paitsi tekijä B:ssä. Todennäköisiä aHUS-potilaita on ollut viisi. Heidän tautinsa patogeneesissa on epäilty se-

kundaarisen tekijän merkittävää osuutta tai sekundaaristen syiden poissulkeminen alkuvaiheen diagnostiikalla on ollut puutteellista tai todetun mutaation taikka riskihaplotyyppin merkitys on jäänyt epäselväksi.

Potilaiden keskimääräinen ikä taudin puhkeamishetkellä on ollut 29 vuotta (vaihteluväli 4 kk–73 v), ja 47 % potilaista on ollut naisia ja 37 %:n tauti on puhjennut alle 18-vuotiaana. Kahdella potilaalla on useita aHUS:n riskiä lisääviä tekijöitä (mutaatio ja riskihaplotyyppi). Kolmella potilaalla on aiemmin kuvaamaton mutaatio MCP-, CFI- ja THBD-geeneissä, jälkimmäisellä lisäksi MCP-riskihaplotyyppi. Kolmella potilaalla ei ole todettu mutaatiota, mutta heillä on sekä CFH- että MCP-geenien riskihaplotyyppit. Kahdelta potilaalta ei ole löydetty mitään tunnettua poikkeavuutta. Viiden potilaan taudin laukaiseva tekijä ei ole ollut osoitettavissa, muiden altisteeksi on ajallisesti sopinut infektio, raskaus, vamma, rokotus tai lääkitys.

Kaikkien potilaiden plasman kreatiniinipitoisuus oli sairaalaantulovaiheessa poikkeava. Munuaisten ulkopuolisia manifestaatioita, tavallisimmin neurologisia oireita, maksa-arvojen suurentumista tai haimatulehdus, oli taudin alkuvaiheessa 58 %:lla. Yksi potilas menehtyi taudin akuutissa vaiheessa, kolmelle tehtiin yhdistetty maksan- ja munuaisensiirto ja yhdelle yhdistetty munuaisen- ja haimansiirto (perustautina tyypin 1 diabetes). Dialyysihoidossa on viisi potilasta, yksi potilas on predialyysivaiheessa. Akuutin vaiheen jälkeen normaalin tai liki normaalin munuaisten toiminnan saavutti seitsemän potilasta. Munuaissiirtoa odottaa kaksi potilasta, joista toisella on tekijä H -vasta-ainevälitteinen tauti ja toisella merkitykseltään epäselvä tekijä I -mutaatio. Ekulitsumabihoitoa on jossakin sairauden vaiheessa saanut viisi potilasta. Tärkeimmät syyt ekulitsumabihoidon tauottamiseen ovat olleet hoidon suunniteltu määräaikaisuus sekä yhdellä potilaalla puutteellinen hoitovaste.

Lopuksi

Tulevaisuudessa löydetään todennäköisesti uusia aHUS:ia aiheuttavia mutaatioita sekä

autovasta-aineita, ja niiden potilaiden osuus, joiden etiologiaa ei kyetä selvittämään, pienenee. Potilaiden määräkkin lisääntynee, sillä HUS:n sekundaarista tautimuotoa sairastavien joukossa lienee potilaita, joiden tauti paljastuuakin komplementitutkimusten myötä aHUS:ksi. Toistaiseksi eculitsumabi on ainoa kliinisessä käytössä oleva aHUS:n hoitoon tarkoitettu komplementin estäjä. Kehitteillä on useita uusia valmisteita, joiden saaminen käyttöön vienee parhaimmassakin tapauksessa vielä muutaman vuoden. Lääkkeen kalleus (aikuisen aHUS-potilaan vuotuiset lääkekustannukset

ovat noin 500 000 €) aiheuttaa nykyisessä kiristyneessä taloudellisessa tilanteessa ongelmia. Kenelle ja kuinka kauan lääkitystä annetaan? Britanniassa potilaiden tasavertaisen hoidon ja yhtenäisten hoitodikaatioiden turvaamiseksi eculitsumabin aloituspäätös on keskitetty valtakunnallisesti, vaikka diagnostiikka ja hoito tapahtuvatkin hoitavissa sairaaloissa. Kenties vastaava järjestelmä olisi paikallaan myös Suomessa? Joka tapauksessa potilaan huolellinen tutkiminen ja tarkan diagnoosin saaminen ovat sekä tehokkaan hoidon että tarpeettomien kustannusten välttämisen edellytys. ■

KATI KAARTINEN, LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri

LEENA MARTOLA, LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri

Nefrologian klinikka, HYKS, Vatsakeskus, Helsinki

SEPPO MERI, LT, immunologian professori

Bakteriologian ja immunologian osasto, Medicum, ja immunobiologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto ja HUSLAB, Helsinki

SIDONNAISUUDET

Kati Kaartinen: Asiantuntijapalkkio sekä matkakorvaus (Alexion)

Leena Martola: Ei sidonnaisuuksia

Seppo Meri: Apuraha (Huslab), asiantuntijapalkkio (Labquality), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Duodecim), luontopalkkio (Alexion, MSD, Pfizer, Roche)

SUMMARY

Atypical hemolytic-uremic syndrome

Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is a rare form of thrombotic microangiopathy caused by dysregulation of the alternative pathway of the complement resulting in tissue. In aHUS, activation of the alternative pathway of the complement is in an aberrant way directed against endothelial cells and blood cells. This is either due to a mutation in a complement factor, most commonly factor H, or an autoantibody against a complement regulator. In some patients the underlying disorder is not identified despite thorough examinations. Typical aHUS-patients have acute kidney injury and microangiopathic hemolysis and, to a varying degree, disturbances of other organs. An effective inhibitor of the final product of complement, eculizumab, has revolutionized the treatment of these patients.

KIRJALLISUUTTA

1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, ym. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015;35: 421–47.
2. Scully M, Cataland S, Coppo P, ym. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost, julkaistu verkossa* 21.11.2016.
3. Nester CM, Barbour T, de Cordoba S, ym. Atypical aHUS: state of the art. *Mol Immunol* 2015;67:31–42.
4. Coppo P, Schwarzing M, Buffet M, ym. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010;5:e10208.
5. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med* 2013;24: 496–502.
6. Noris M, Caprioli J, Bresin E, ym. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1844–59.
7. Meri S. Self-nonself discrimination by the complement system. *FEBS Lett* 2016;590: 2418–34.
8. Hyvärinen S, Meri S, Jokiranta TS. Disturbed sialic acid recognition on endothelial cells and platelets in complement attack causes atypical hemolytic uraemic syndrome. *Blood* 2016;127:2701–10.
9. Bu F, Maga T, Meyer NC, ym. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uraemic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:55–64.
10. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, ym. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uraemic syndrome. *Nat Genet* 2013;45:531–6.
11. Kavanagh D, Pappworth I, Anderson H, ym. Factor I autoantibodies in patients with atypical hemolytic uraemic syndrome: disease-associated or an epiphenomenon? *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7: 417–26.
12. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, ym. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uraemic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:475–86.
13. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, ym. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uraemic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31:15–39.
14. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, ym. Pregnancy-associated hemolytic uraemic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859–67.
15. El-Husseini A, Hannan S, Awad A, ym. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: efficacy of eculizumab. *Am J Kidney Dis* 2015;65:127–30.
16. Totina A, Iorember F, El-Dahr SS, Yosypiv IV. Atypical hemolytic-uraemic syndrome in a child presenting with malignant hypertension. *Clin Pediatr (Phila)* 2013;52: 183–6.
17. Shen YM. Clinical evaluation of thrombotic microangiopathy: identification of patients with suspected atypical hemolytic uraemic syndrome. *Thromb J* 2016; 14(Suppl 1):19.
18. Sellier-Leclerc AL, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, ym. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uraemic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 2392–400.
19. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr* 2014;2:97.
20. Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, ym. Drug-induced thrombotic microangiopathy: experience of the Oklahoma Registry and the Blood Center of Wisconsin. *Am J Hematol* 2015;90:406–10.
21. Al-Akash SI, Almond PS, Savell VH Jr, ym. Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol* 2011;26:613–9.
22. Laszik ZG, Kambham N, Silva FG. Thrombotic microangiopathies. Kirjassa: Jennette JC, D'Agati VD, Olson JL, Silva FG, toim. *Heptinstall's pathology of the kidney. 7. painos*. Philadelphia: Wolters Kluwer 2015, s. 739–814.
23. Durey MA, Sinha A, Togarsimalemath SK, Bagga A. Anti-complement-factor H-associated glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:563–78.
24. Khandelwal P, Gupta A, Sinha A, ym. Effect of plasma exchange and immunosuppressive medications on antibody titers and outcome in anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015;30: 451–7.
25. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, ym. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:643–57.
26. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol J, ym. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uraemic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2016;68: 84–93.
27. Westland R, Bodria M, Carrea A, ym. Phenotypic expansion of DGKE-associated diseases. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:1408–14.
28. Sinibaldi S, Guzzo I, Piras R, ym. Post-transplant recurrence of atypical hemolytic uraemic syndrome in a patient with thrombomodulin mutation. *Pediatr Transplant* 2013;17:E177–81.
29. Ardisino G, Testa S, Possenti I, ym. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uraemic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 2014;64:633–7.
30. Zuber J, Le Quintrec M, Morris H, ym. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27:117–25.
31. Coppo R, Bonaudo R, Peruzzi R, ym. Liver transplantation for aHUS: still needed in the eculizumab era? *Pediatr Nephrol* 2016;31:759–68.
32. Saland J. Liver-kidney transplantation to cure atypical HUS: still an option post-eculizumab? *Pediatr Nephrol* 2014;29: 329–32.
33. Jalanko H, Peltonen S, Koskinen A, ym. Successful liver-kidney transplantation in two children with aHUS caused by a mutation in complement factor H. *Am J Transplant* 2008;8:216–21.