

Kliinisesti merkittävät komplementtipuutokset

Hanna Jarva ja Seppo Meri

Komplementtijärjestelmä on luonnollisen immunitetin tärkeä osa. Hiljattain on osoitettu, että komplementti myös voimistaa B-solujen vastetta vieraisiin antigeeneihin. Komplementilla on tärkeä merkitys antigeenien käsittelyssä sekä immunokompleksien ja solujäänteiden poistamisessa verenkierrosta. Puutokset ja häiriöt komplementin toiminnassa altistavat infektioille tai vaskuliiteille. Erityisesti LED-potilailla on usein komplementin klassisen tien puutoksia. Moniin glomerulonefriitteihin, esimerkiksi tyypin II membranoproliferatiiviseen glomerulonefriittiin, liittyy komplementin toimintahäiriö. Komplementin lopputien tekijöiden puutokset altistavat neisseriainfektioille. Tärkeimmät säätelijä-molekyyliden puutoksiin liittyvät taudit ovat hereditaarinen angioödeema ja kohtauksittainen yöllinen hemoglobinuria.

Kirjavyys komplementtipuutosten erilaisissa kliinisissä ilmenemismuodoissa johtuu komplementtijärjestelmän monimuotoisuudesta. Järjestelmä koostuu noin kolmestakymmenestä plasman liukoisesta tai solukalvoon sitoutuneesta proteiinista. Yhdessä proteiinit muodostavat järjestelmän, joka aktivoituu kaskadimaisesti ja yleensä hyvin tarkan säätelyn alaisena. Komplementti voi aktivoitua kolmea tietä (kuva 1).

Klassisen tien voivat käynnistää IgG- tai IgM-luokan vasta-aineet, DNA-histonikompleksi tai C-reaktiivinen proteiini, johon C1q sitoutuu. Aktivaatio etenee C3:n kautta C5b-9-kompleksin muodostumiseen. C5b-9 -kompleksia kutsutaan solutuhokompleksiksi, koska se pystyy tekemään solukalvoon reiän. Kompleksi muodostuu yhdestä C5b-8-kompleksista, johon on liittyneenä 2–18 C9-molekyylejä. C9 pystyy tunkeutumaan solukalvon läpi. Ionit pääsevät virtaamaan rei'itetyn solukalvon läpi, ja solu kuolee.

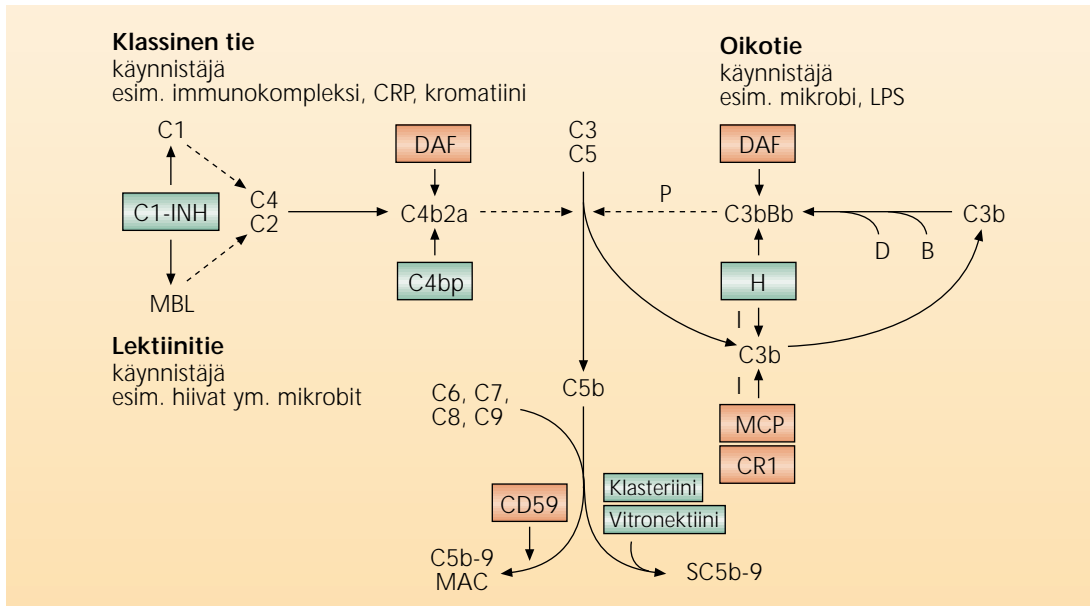
Kaikkien aktivaatioteiden keskeinen proteiini on C3, jonka pitoisuus plasmassa on noin 1 mg/ml. Komplementin ns. oikotie on jatkuvasti

virittyneenä ja valmiina reagoimaan mikrobin tai muiden vieraiden rakenteiden kanssa. Tämä perustuu siihen, että C3 hydrolysoituu itsestään jatkuvasti. Oikotien tekijä B pystyy sitoutumaan hydrolysoituneeseen C3:een. Tekijä D aktivoi sitoutuneen tekijä B:n ja muodostuu C3bBb, joka pystyy sekä sitoutumaan pinnalle että pilkkomaan uusia C3-molekyylejä. Tämä ns. tehostilmukka (amplification loop) on oleellinen komplementtiaktivaation jatkumiselle. Ilman tätä aktivaatio on tehotonta.

Lektiinitie aktivoituu, kun mannaania sitova lektiini (MBL) sitoutuu mannoosi- tai N-asetyyli-glukosamiinirakenteisiin, joita on runsaasti eräiden mikrobin – esimerkiksi hiivojen ja tiettyjen salmonellatyypien – pinnoilla. MBL muistuttaa rakenteeltaan C1q:ta ja sitouduttuaan esimerkiksi hiivasolun tai bakteerin pintaan MBL pystyy aktivoimaan klassisen tien.

Komplementin säätelijät

Jotta komplementti ei aktivoituisi liiallisesti eikä tuhoaisi omia soluja, täytyy sen aktivaation olla tarkan säätelyn alainen. Nykyisin tunnetaan



Kuva 1. Komplementin aktivaatioreitit. Katkoviiva tarkoittaa entsyymaattista vaikutusta. Keltaisella laatikolla on merkitty liukoiset säätelijät, punaisella laatikolla solukalvolle sitoutuneet säätelijät. Klassisen tien yleisin käynnistäjä on IgG- tai IgM-luokan vasta-aine, johon C1q sitoutuu. Tästä seuraa C1q:n muodonmuutos ja sitä kautta C1r- ja C1s-entsyymien aktivaatio. C1s aktivoi C4:n ja C2:n, jolloin muodostuu C4b2a-kompleksi, joka pilkkoo C3:n. C3b sitoo C5:n, josta C4bC2a pilkkoo irti voimakkaan anafylatoksiinin C5a. C5b vuorostaan sitoo C6:n, C7:n, C8:n ja useita (2–9) C9-molekyylejä. C5b-9-kompleksia kutsutaan solutuhokompleksiksi (MAC), koska se pystyy tekemään solukalvoon reiän. Oikotieaktivaatioissa tekijä B pystyy sitoutumaan esimerkiksi mikrobin pintaan tarttuneeseen C3b:hen ja on sen jälkeen tekijä D:n pilkottavissa. Properdiini stabiloi C3bBb-kompleksia, joka pystyy pilkkomaan lisää C3-molekyylejä. C5 pystyy sitoutumaan C3b:hen ja aktivaatio jatkuu kuten klassista tietä. MBL = mannoosia sitova lektiini, C1-INH = C1-estäjä, C4bp = C4b:tä sitova proteiini, DAF = decay accelerating factor, CD55, MCP = membrane cofactor protein, CR1 = komplementtiresseptorityyppi 1; H, I, D, B = tekijät H, I, D ja B; P = properdiini, CD59 = protektiini.

seitsemän liukoista ja neljä solukalvoon sitoutunutta säätelijä-molekyylillä.

C1-estäjä (C1-INH) on klassisen tien säätelijä, joka estää C1r- ja C1s-entsyymien toimintaa. Jos C1qrs-kompleksi sitoutuu esimerkiksi vasta-aineeseen, ei C1-INH toimi vaan aktivaation eteneminen on mahdollista. Toimivan C1-INH:n puutos aiheuttaa perinnöllisen angioödeeman (HAE).

Tekijä I toimii aktivaatioteiden risteyskohdassa. Se hajottaa proteolyttisesti C3b:tä ja C4b:tä mutta vaatii tuekseen kofaktorin. Tekijä H toimii kofaktorina ja on tärkein liukoinen oikotieaktivaation ja nimenomaan tehostesilmukan estäjä.

CD59 eli protektiini on membraanituhokompleksin estäjä. Se sitoutuu solukalvoon glykofosfoinositolianskurilla (GPI-ankkuri). Protektiini estää C9:n kiinnittymisen ja polymerisoinnin ja solutuhokompleksin muodostumisen.

Komplementin tehtävät

Komplementilla on useita tehtäviä puolustusjärjestelmässämme. Sen aktivaatiotuotteet (C1q, C3b, C4b) opsonoivat vieraita kohteita fagosytoosia varten, pilkkoutumistuotteet C3a, C4a ja C5a ovat kemotaktisia syöjäsolujen houkuttelijoita ja C5a on lisäksi voimakas anafylatoksiini. Membraanituhokompleksin muodostumisella on eniten merkitystä puolustuksessa gramnegatiivisia bakteereita – erityisesti neisserioita – vastaan.

Yksi komplementin tärkeimmistä tehtävistä on immunokompleksien hienontaminen (kuva 2). Immunokompleksit ovat vasta-aineiden ja antigeenien muodostamia aggregaatteja. C1q tarttuu vasta-aineeseen ja klassisen tien aktivaatio johtaa C3b:n kiinnittymiseen immunokompleksiin. C3b:n sitoutuminen estää isompien

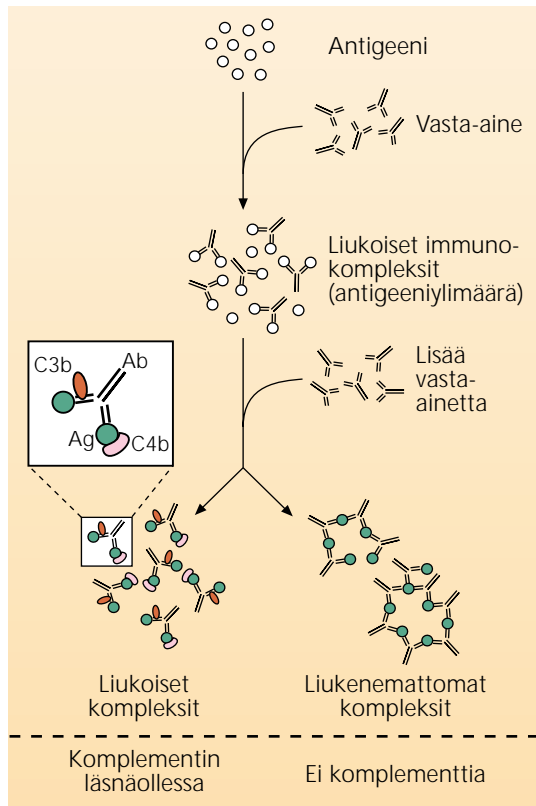
aggregaattien syntyä ja tekee komplekseista liukoisempia. Punasolujen CR1-reseptori sitoo C3b:tä ja kuljettaa immunokomplekseja käsiteltäväksi pernaan ja maksaan.

Komplementilla on tärkeä rooli myös apoptoottisten solujen poistamisessa. Hiljattain on osoitettu, että C1q pystyy sitoutumaan suoraan apoptoottisiin soluihin (Korb ja Ahearn 1997). Apoptoottisten solujen – esimerkiksi ultraviolettiasteilyn vaurioittamien keratinosyyttien – pintarakenne muuttuu ja solukalvolle muodostuu pullistumia, jotka sisältävät mm. tumamateriaalia. C1q sitoutuu suoraan näihin pullistumiin ja komplementti aktivoituu C3b-tasolle saakka. C3b inaktivoituu iC3b:ksi, joka sitoutuu makrofagien CR3-reseptoriin (CD11b/

CD18), ja apoptoottinen solu fagosytoituu (Mevorach ym. 1998). Apoptoottisten solujen hävittäminen jää vajavaiseksi, mikäli klassisen tien alkupää ei toimi. Tällöin solunsisäinen materiaali kulkee verenkierrossa ja voi aiheuttaa immuunivasteen omia solurakenteita vastaan (kuten histoni- ja tumavasta-aineet).

Mitä seuraa komplementtipuutoksista?

Komplementtipuutukseen voi liittyä lisääntynyt infektioherkkyys, immunokompleksien aiheuttamia oireita, tietyn tyyppisiä glomerulonefriittejä, turvotuskohtauksia tai suonensisäistä hemolyyssia (taulukko 1). Osittaiset komplementtipuutokset ovat melko yleisiä sattumalöydöksiä.



Kuva 2. Komplementti ja immunokompleksien käsittely. Komplementin aktivaatio johtaa C4b:n ja C3b:n sitoutumiseen kovalentisti immunokompleksiin. Tämän seurauksena isot immunokompleksit pilkkoutuvat. Punasolujen CR1 (komplementtiresptorityyppi 1) sitoutuu C3b:hen ja C4b:hen. Punasolut kuljettavat immunokompleksit pernaan ja maksaan fagosytoitaviksi. Ag = antigeeni, Ab = vasta-aine.

Taulukko 1. Komplementtipuutoksiin liittyvät oireet ja puutoksia aiheuttavat tekijät.

Lisääntynyt infektioherkkyys

C3, tekijä I, tekijä H

Neisseriainfektiot (meningokokkimeningiitti, yleistynyt gonokokkitauti)

C5, C6, C7, C8, C9, properdiini
C3, tekijä I, tekijä H

Glomerulonefriitit, erityisesti MPGN II ja osittainen lipodystrofia

Tekijä H
C3Nef

Hemolyttis-ureeminen syndrooma (familiaalinen)

Tekijä H

SLE:n kaltaiset oireet, HUVS

C1q, C1r, C1s, C2, C4 (C4A)
C1q-vasta-aineet

Angioödeema

C1-INH-puutos tai toimintahäiriö
C1-INH-vasta-aineet

Hemolyttinen anemia

GPI-ankkurillisten molekyylien puutos (CD59, CD55)

LAD = leukosyyttien adheesiovajavuus, MPGN II = tyypin II membranoproliferatiivinen glomerulonefriitti, C3Nef = C3-nefriittitekijä, SLE = systeeminen lupus erythematosus, HUVS = hypokomplementeeminen urtikariaalinen vaskuliittisyndrooma, C1-INH = C1-estäjä, GPI = glykofosfoinositoli.

Merkittävät komplementtipuutokset sen sijaan ovat onneksi verraten harvinaisia (taulukko 2). Suomessa kliinisesti tärkeimmät komplementtipuutokset ovat C1-estäjän perinnöllinen puutos, osittaiset C4-puutokset ja kohtausittainen yöllinen hemoglobiuria eli GPI-ankkurillisten säätelijöiden (CD55 ja CD59) puutos.

Perinnöllinen angioödeema

Perinnöllinen angioödeema (HAE) johtuu toimivan C1-INH:n puutteesta. C1-INH-geeni, joka sisältää runsaasti mutaatioille herkkiä Alu-jaksoja, sijaitsee kromosomissa 11 (11q12-q13.1) (Circolo ja Strunk 1997). Tyypin I HAE:tä potevilla on C1-INH-geenissä laaja de-

leetio, insertio tai ennenaikainen lopetuskodoni, jolloin mutaation seurauksena syntyvä proteiini puuttuu tai on poikkeava ja toimintakyvytön. Tyypin II HAE:ssa potilaalla on pistemutaatio C1-INH:n reaktiivista keskusta koodaavassa kohdassa ja syntyvä proteiini on antigeenisesti tunnistettavissa (normaali C1-INH-pitoisuus plasmassa) mutta toimintakyvytön. Toimivan C1-INH:n puutos johtaa ajoittaiseen hallitsemattomaan komplementin klassisen tien alkupään aktivaatioon. Aktivaatio C3-vaiheesta eteenpäin ja oikotien säätely toimivat normaalisti. Näin ollen tautiin ei liity lisääntynyttä infektioherkkyyttä (Jarva ja Meri 1999).

HAE:n oireita ovat ajoittaiset, usein itsestään 12–72 tunnissa ohimenevät turvotukset kasvo-

Taulukko 2. Kohtausittaisessa yöllisessä hemoglobiuriassa osasta potilaan verisoluja puuttuvat kaikki glykofosfoinositoliannkuriiniset molekyylit, kuten DAF ja protektiini.

Tekijä	Tapauksia	Oireet ja löydökset
<i>Klassinen tie</i>		
C1q	> 40	95 %:ssa SLE
C1r, C1s	> 20	55 % :ssa SLE, glomerulonefriitti
C4	> 20	75 %:ssa LED
C4A		LED
C4B		neisseriainfektioherkkyys
C2	> 100	30 %:ssa LED, glomerulonefriitti
C3	> 20	lisääntynyt infektioherkkyys
<i>Oikotie</i>		
Tekijä B	1	lisääntynyt infektioherkkyys
Tekijä D	3	lisääntynyt infektioherkkyys
<i>Lektiinitie</i>		
MBL	3–5 % väestöstä	lisääntynyt infektioherkkyys lapsuudessa?
<i>Lopputie</i>		
C5	> 20	neisseriainfektioita
C6	> 80	neisseriainfektioita
C7	> 70	neisseriainfektioita
C8	> 70	neisseriainfektioita
C9	tuhansia	neisseriainfektioita
<i>Säätelijämolekyylit</i>		
C1-INH	> 10 000	Angioödeema
C4bp	3	ei tunneta
Tekijä H	noin 20	MPGN II, HUS
Properdiini	noin 100	neisseriainfektioita
Tekijä I	< 20	märkäisiä infektioita
CR1	ei tunneta	ei tunneta
DAF (CD55)	noin 10	Cromer-veriryhmä Inab (oireeton)
MCP (CD46)	ei tunneta	ei tunneta
Protektiini (CD59)	1	hemolyyttinen anemia, tromboosi

Komplementin tekijät, tunnetut puutokset ja niistä aiheutuvat oireet. LED = systeeminen lupus erythematosus, MBL = mannoosia sitova lektiini, C1-INH = C1-inhibiittori, C4bp = C4b:tä sitova proteiini, CR1 = komplementtiresptori tyyppi I, DAF = decay accelerating factor, MCP = membrane cofactor protein. DAF:n ja protektiinin osalta on mainittu vain perinnölliset puutokset ja niistä aiheutuvat oireet.

jen, raajojen, kurkunpään tai suoliston alueella. Suolistoturvotus aiheuttaa voimakasta kipua, mutta muuten turvotukset ovat tyypillisesti kivuttomia eivätkä kutia. Turvotuskohtaus voi johtua fyysisestä tai psyykkisestä stressistä, pienestäkin traumasta tai kirurgisesta toimenpiteestä. Usein laukaisevaa tekijää ei löydy. Oireet alkavat yleensä nuoruusiässä ja lievenevät ikäänymisen myötä. HAE:n estohoitoon käytetään syklokapronia tai danatsolia ja kohtausten hoitoon C1-INH-valmistetta, jääplasmaa tai, lievemmissä tapauksissa, syklokapronia. HAE-potilaita on Suomessa 50–100 (Jarva ja Meri 1999).

Lupus erythematosus disseminatus

Komplementin klassisen tien alkupään komponenttien puutokseen liittyy usein systeemisen lupuksen (SLE) kaltainen tauti. Syynä tähän on pidetty häiriötä komplementin kyvyssä käsitellä immunokomplekseja. Jos kuljetus maksaan ja pernaan ei toimi, immunokompleksit kertyvät kudoksiin ja voivat johtaa komplementin aktivaatioon ja tulehdusoireisiin. Immunokompleksiteorian avulla on ollut vaikea selittää sitä, miksi SLE:ssä, myös komplementtipuutokseen liittyvässä taudissa, syntyy vasta-aineita DNA:ta ja muita tumakomponentteja kohtaan. Mahdollisesti häiriintynyt komplementin alkutien tehtävä apoptoottisen solumateriaalin hävittämisessä tai autoreaktiivisten B-lymfosyyttien eliminaatiossa selittää näiden vasta-aineiden muodostumisen.

SLE:tä esiintyy usein klassisen tien alkupään puutosten yhteydessä. C1q-puutospotilaista käytännössä kaikille ilmaantuu vaikeaoireinen SLE. Homotsygoottisista C2-puutospotilaista kolmannes ja C4-puutospotilaista 75 % saa SLE-oireita. Kaikki SLE:n kriteerit eivät ehkä täyty. Muiden komponenttien – kuten C3:n – puutos aiheuttaa vain harvoin SLE-oireita.

C2-puutos on yleisin perinnöllisistä komplementtipuutoksista. C2-0-alleelin yleisyys länsieurooppalaista alkuperää olevilla on 1 %. SLE-potilailla 0-alleeli on huomattavasti yleisempi: sen osuus on 5.9 % (Lokki ja Colten 1995).

Silti kaikki homotsygoottisestikaan C2-puutteiset eivät saa oireita.

Kahta C4-proteiinia koodaa kaksi hyvin polymorfista geenia kromosomissa 6. Näiden geenien tuotteet, isotyyypit C4A ja C4B (huom. eri asia kuin komplementin aktivaatiossa syntyvät C4a ja C4b) muistuttavat rakenteeltaan hyvin paljon toisiaan, mutta niiden sitoutumisominaisuudet ovat erilaiset. C4A sitoutuu voimakkaammin proteiinien aminoryhmiin ja C4B hiilihydraattien hydroksyyliiryhmiin. C4:n 0-alleleja esiintyy jopa kolmasosalla ihmisistä ja kymmenesosalla on kaksi 0-alleelia (Lokki ym. 1999). Kolmen tai neljän nolla-alleelin esiintyminen on erittäin harvinaista. Suomesta tunnetaan kolme perhettä, joissa esiintyy täydellinen C4-puutos.

Homotsygoottisen C4A-puutoksen yleisyys normaaliväestössä on noin 2 % mutta eurooppalaisilla SLE-potilailla 10–15 %. Jopa puolella SLE-potilaista on yksi C4A-0-alleeli (Lokki ym. 1999). Osittainen C4-puutos voi liittyä myös IgA-nefropatiaan, membranoproliferatiiviseen glomerulonefriittiin, Sjögrenin syndroomaan, vaskuliittiin tai nuoruustyyppin diabetekseen (Lokki ja Colten 1995). Homotsygoottinen C4B-puutos altistaa bakteerimeningiitille (Bishop ym. 1990).

C1q-puutospotilaita on kuvattu kirjallisuudessa 41, ja heistä 38:lla esiintyy SLE:n kaltaisia oireita. Potilaille kehittyi usein munuaisvaurio. C1r- tai C1s-puutokseen liittyy puolella potilaista SLE-oireita. C1r- ja C1s-puutos esiintyvät yleensä yhdessä, koska näiden tekijöiden geenit sijaitsevat vierekkäin kromosomissa 12. Puutostapauksia on kuvattu noin 20.

Hypokomplementeeminen urtikariaalinen vaskuliittisyndrooma (HUVS) on harvinainen tauti, jonka piirteitä ovat ihottuma, verisuonitulehdus, niveloireet, komplementin lisääntynyt aktivaatio ja pieni C1q-pitoisuus. Oireisto muistuttaa SLE:n oireita; erona ovat obstruktiiviset keuhko-oireet, angioödeema ja silmätulehdukset, jotka ovat kaikki yleisiä HUVS-potilailla. Taudille tyypillisiä ovat C1q-vasta-aineet (Wisniewski ym. 1995).

Lisääntynyt infektiokerkyys

Kapselillisten bakteerien kuten pneumokokin ja hemofiluksen aiheuttamien infektioiden lisääntyminen voi liittyä moniin komplementtipuutoksiin (esim. C3, C4, C2, tekijät I ja H). C3:n puutos estää lähes kokonaan komplementin toiminnan. Homotsygoottinen C3:n puutos on harvinainen. Maailmassa on kuvattu 16 tapausta, joihin on liittynyt lapsuusiästä lähtien vakavia systeemisiä bakteri-infektioita (Singer ym. 1994). Tekijöiden I ja H puutos voi johtaa sekundaariseen C3-puutokseen säätelemättömän kulutuksen takia (Morgan ja Harris 1999). Molempia puutoksia on kuvattu kirjallisuudessa noin 20. Myös klassisen tien alkupään komponenttien puutoksiin voi liittyä lisääntynyt alttius paitsi bakteerien myös vaipallisten virusten aiheuttamille infektioille.

Neisseriainfektiot. Komplementin loppupään tekijöiden C5, C6, C7, C8 ja C9 ja oikotien properdiinin puutokset altistavat toistuville neisseria-infektioille. *N. gonorrhoeae* ja *N. meningitidis* ovat gramnegatiivisia kokkeja, joiden eliminaatiossa yleensä tarvitaan membraanituho-kompleksia. Koska lopputien puutoksissa ei membraanituho-kompleksia muodostu, ei komplementti pysty tuhoamaan näitä bakteereja.

Properdiini on säätelijämolekyyleistä ainoa, joka edistää komplementin aktivoitumista. Se sitoutuu C3bBb-kompleksiin ja stabiloi sitä. Properdiinin geeni sijaitsee X-kromosomissa, ja kirjallisuudessa kuvatut yli 100 puutospotilasta ovatkin kaikki miehiä. Properdiinin puutos altistaa meningokokki-infektioille, jotka ovat tyyppillisesti vakavia (Sjöholm ym. 1982). Meningokokki-infektiot eivät yleensä kuitenkaan uusiudu näillä potilailla. Yksi mahdollinen syy tähän on se, että vasta-aineiden välityksellä käynnistyvä klassinen tie toimii.

Noin 10 %:lla meningokokkimeningiittiä potevista on jonkin komplementtitekijän puutos. Komplementtipuutokseen viittaavat meningokokin harvinainen serotyyppi (esimerkiksi W135 tai Y), toistuvat infektiot tai infektion pitkittyminen. Lukuun ottamatta properdiininpuutospotilaita, ei taudin ennuste ole komplementtipuutteisilla sen huonompi kuin muillakaan.

Nykyisin käytössä oleva tetravalenttinen meningokokkrokote suojaa serotyypeiltä A, C, W135 ja Y. Tuoreen tutkimuksen mukaan se on tehokas myös komplementtipuotspotilailla. Potilaille ja heidän perheenjäsenilleen suositellaan meningokokkrokotusta kolmen vuoden välein (Fijen ym. 1998). Myös hemofilus- ja pneumokokkrokotusta kannattaa harkita (Densen 1998).

Glomerulonefriitti ja hemolyyttis-ureeminen syndrooma

Komplementin häiriintynyt toiminta liittyy moniin munuaissairauksiin. Komplementtipuutosten on selvästi osoitettu liittyvän membranoproliferatiiviseen glomerulonefriittiin (MPGN). C3-nefriittitekijä (C3Nef) on autovasta-aine, joka kiinnittyy oikotien C3bBb-konvertaasientsyymiin ja tehostaa sen toimintaa (West 1998). Voimakkaan aktivaation vuoksi kehittyvä munuaissairaus ja sekundaarinen C3-puutos. Muiden komponenttien pitoisuudet ovat yleensä normaali. C3Nef löytyy 10–30 %:lta MPGN II -potilailta (Morgan ja Harris 1999). C3Nef voi liittyä myös SLE:hen tai osittaiseen lipodystrofiaan (Mathieson 1998). Osittainen lipodystrofia on harvinainen sairaus, jossa rasvakudos häviää kasvoista, käsivarsista ja vartalon yläosasta.

Hemolyyttis-ureeminen syndrooma (HUS) on oireyhtymä, johon kuuluvat endoteelivaurio, trombosytopenia ja munuaisten toiminnan häiriöt. Tautia esiintyy infektioiden liittyen, erityisesti *E. coli* serotyyppi O157:H7:n aiheuttamiin ripuleihin. Taudista tunnetaan myös perinnöllinen muoto, jossa HUS-oireita esiintyy toistuvasti ilman edeltävää infektiota. Näillä potilailla on todettu tekijä H:n puutos tai toimintahäiriö, ja sen seurauksena oikotieaktivaation säätely ei toimi (Rougier ym. 1998 Warwicker ym. 1998).

Kohtauksittainen yöllinen hemoglobiuria

Kohtauksittainen yöllinen hemoglobiuria (paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobiuria, PNH) on hankinnainen hemolyyttinen anemia, joka johtuu mutaatiosta luuytimen kantasolus-

sa. Mutaation seurauksena kaikista kantasolun jälkeläisistä puuttuvat GPI-ankkurilliset molekyylit. Puuttuvia molekyylejä tunnetaan noin 20. Oireiden kannalta merkityksellisintä on protektiinin (CD59) puute (Jarva ja Meri 1998). Normaalisti protektiinia, joka estää tehokkaasti komplementin membraanituhokompleksia, on runsaasti lähes kaikkien solujemme pinnalla. Jos protektiini puuttuu, komplementti pystyy vaurioittamaan varsinkin tumattomia soluja, kuten punasoluja.

PNH:n oireita ovat suonensisäinen hemolyytinen anemia, verivirtsaisuus (noin 25–50 %:lla potilaista) ja laskimotukokset. Anemia ja verivirtsaisuus johtuvat punasolujen lisääntyneestä komplementtiherkkyydestä. Laskimotukosten syynä on protektiinin puute verihituleissa. PNH-potilaita on Suomessa arviolta 30–40. Olemme todenneet HYKS-diagnostiikassa positiivisen löydöksen 25 potilaalla toukokuuhun 2000 mennessä. PNH:hon ei ole erityistä hoitoa, mutta jotkut potilaat hyötyvät esimerkiksi solunsalpaajista. PNH:n ennuste vaihtelee; osa potilaista ei tarvitse hoitoa, osa menehtyy lähinnä aivoverenvuotoon tai verisuonitukoksiin.

Mannoosia sitova lektiini

Mannoosia sitova lektiini (MBL) sitoutuu sokेरirakenteisiin, lähinnä mannoosiin ja N-asetyyli-glukosamiiniin. MBL:n normaalipitoisuus plasmassa on aikuisilla vain 5–10 ng/ml. MBL:n puutos on yhdistetty lisääntyneeseen infektioherkkyyteen. Toisaalta MBL puuttuu noin 5 %:lta väestöstä eikä puutos aiheuta suurimmal-

le osalle mitään ongelmia. Mahdollisesti MBL on tärkeä ensimmäisten elinvuosien aikana osana synnynnäistä immuniteettia mutta ei enää myöhemmin. MBL:n puutoksen yksinään ei ole todettu altistavan merkittävästi infektioille (Aittoniemi 1999). MBL:n merkitys on kuitenkin vielä epäselvä. Toistaiseksi sen mittaamiseen ei ole selkeitä indikaatioita eikä määrittäminen ole rutiinikäytössä Suomessa.

Kuinka komplementtipuutoksia tutkitaan?

Komplementtipuutosta epäiltäessä perustutkimuksiin kuuluu komplementtitoiminnan määrittäminen. Jotta perinnöllinen puutos voidaan erottaa aktivaatioon liittyvästä kulutuksesta, tarvitaan usein useampia seeruminäytteitä tutkittavaksi. Yksinkertaisena kartoituksena voidaan käyttää komplementin kokonaihemolyyttisen CH100 tai CH50 ja oikotien hemolyyttisen AH100 aktiivisuuden sekä C3- ja C4-pitoisuuksien määrittäystä (taulukko 3). Mikäli nämä ovat normaaleja, ei yleensä tarvita lisätutkimuksia. Jos CH100-arvo on toistuvissa määrittäyksissä pienentynyt, mutta AH100 on normaali, on vika klassisen tien alkupäässä. Tällöin on tavallisimmin kyseessä osittainen C4-puutos, joka todetaan C4-tyypityksellä. Mikäli C4 on normaali, voidaan tutkia C1q-, C1r-, C1s- ja C2-antigeenit seerumista. Normaali CH100 mutta pienentynyt AH100-arvo viittaa oikotien puutokseen. Tällöin jatkotutkimuksena määritetään ensimmäiseksi oikotien proteiinien (esimerkiksi properdiinin) pitoisuudet. Mikäli sekä CH100:n että AH100:n pitoisuus on poikkeavan pieni, kyse on lopputien puutoksesta. Jatkotutkimuksena määritetään C5-, C6-, C7-, C8- ja C9-arvot. Erikoislaboratoriossa voidaan tarvittaessa myös tutkia yksittäisten tekijöiden toiminnallista aktiiviteettia.

Munuaisoireisilta potilailta, erityisesti jos munuaisbiopsia osoittaa C3-kertymiä munuaiskeräissä, tutkitaan komplementtitoiminnan lisäksi C3-nefriittitekijä. C3Nef:n olemassaolo osoitetaan tutkimalla potilaan seerumin kykyä aktivoitaa komplementin oikotie normaaliseerumissa.

HAE:ssa laboratoriotutkimuksista tärkeimmät ovat C1-estäjän antigeenisen tason ja bio-

Taulukko 3. Komplementtitoiminnan seulontatutkimukset. Viitearvot riippuvat käytetystä menetelmästä. Usein seulontatutkimukseen liitetään C4:n ja C3:n määrittäminen.

CH100 ↓, AH100 N

klassisen tien puutos: C1q, C1r, C1s, C4, C4A, C4B, C2

CH100 N, AH100 ↓

oikotien puutos: tekijät B ja D, properdiini

CH100 ↓, AH100 ↓

C3:n tai lopputien puutos: C3, C5, C6, C7, C8, C9, tekijät I ja H

CH100 = komplementin kokonaihemolyyttinen aktiivisuus, AH100 = oikotien hemolyyttinen aktiivisuus, N = normaali; ↓, alentunut arvo.

kemiallisen aktiivisuuden määritykset. Lisäksi on hyvä tutkia C3- ja C4-pitoisuudet (Jarva ja Meri 1999). On tärkeää muistaa, ettei pelkkä C1-INH:n antigeenisen tason määrittäminen riitä, koska 15%:lla HAE-potilaista tämä arvo on normaali ja vika on proteiinin toiminnassa (tyypin II HAE).

Epäiltäessä kohtauksittaista yöllistä hemoglobiuriaa tutkitaan virtaussytometrialla avulla CD59:n ja CD55:n esiintyminen potilaan punasolujen pinnalla. Oireiden kannalta CD59:n puutos on tärkeämpi kuin CD55:n puutos. Löydöksen tulkitaan viittaavan PNH-tautiin, jos 10 % soluista on CD59-negatiivisia. Mikäli negatiivisia soluja on mutta niiden osuus jää alle 10 %:n, vaatii tilanne seurantaa, koska kyseessä voi olla kehittyvä PNH.

Kirjallisuutta

- Aittoniemi J. Mannan-binding lectin. Factors affecting the serum concentration and contribution to host resistance to infections (väitöskirja). Tampereen yliopisto, 1999.
- Bishop N A, Welch T R, Beischel L S. C4B deficiency: a risk factor for bacteremia with encapsulated organisms. *J Infect Dis* 1990;162:248–50.
- Circolo A, Strunk R C. Hereditary angioedema – understanding the basis of C1 inhibitor deficiency. *Immunologist* 1997;5:166–70.
- Densen P. Complement deficiencies and infection. Kirjassa: The human complement system in health and disease. 1. painos. New York: Marcel Dekker, Inc. 1998, s. 409–22.
- Fijen C A P, Kuijper E J, Drogari-Apiranthitou M, Van Leeuwen Y, Daha M R, Dankert J. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol* 1998;114:362–9.
- Jarva H, Meri S. Kohtauksittainen yöllinen hemoglobiuria. *Duodecim* 1998;114:2561–8.
- Jarva H, Meri S. Perinnöllinen angioödeema. *Duodecim* 1999;115:270–6.
- Korb L C, Ahearn J M. C1q binds directly and specifically to surface blebs of apoptotic human keratinocytes. Complement deficiency and systemic lupus erythematosus revisited. *J Immunol* 1997;158:4525–8.
- Lokki M L, Circolo A, Ahokas P, Rupert K L, Yu C Y, Colten H R. Deficiency of human complement protein C4 due to identical frameshift mutations in the C4A and C4B genes. *J Immunol* 1999;162:3687–93.

HANNA JARVA, LL, tutkija
hanna.jarva@helsinki.fi

SEPPO MERI, dosentti, vt. professori
Haartman-instituutti, bakteriologian ja immunologian osasto
PL 21, 00014 Helsingin yliopisto
ja HYKS-diagnostiikka, kliinisen mikrobiologian toimiala

Lopuksi

Komplementtipuutokset ovat harvinaisia, mutta eivät niin harvinaisia, että ne voisi unohtaa. Ainakin jos potilaalla todetaan turvotusoireita, SLE:n tyyppisiä oireita, glomerulonefriitti, lisääntynyt infektioherkkyys, meningokokkimeeningiitti tai hemolyyttinen anemia, kannattaa komplementin toimintakykyä tutkia. Vaikka vain HAE on hoidettavissa lääkkeitä, on muidenkin puutosten diagnosointi tärkeää (esimerkiksi rokotukset meningiittipotilailla). Näin voidaan säästää turhilta tutkimuksilta ja hoidoilta.

- Lokki M L, Colten H R. Genetic deficiencies of complement. *Ann Med* 1995;27:451–9.
- Mathieson P W. Is complement a target for therapy in renal disease? *Kidney Int* 1998;54:1429–36.
- Mevorach D, Mascarenhas J O, Gershov D, Elkon K B. Complement-dependent clearance of apoptotic cells by human macrophages. *J Exp Med* 1998;188:2313–20.
- Morgan B P, Harris C L. Complement regulatory proteins. London: Academic Press, 1999.
- Rougier N, Kazatchkine M D, Rougier J P, ym. Human complement factor H deficiency associated with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2318–26.
- Singer L, Colten H R, Wetsel R A. Complement C3 deficiency: human, animal, and experimental models. *Pathobiology* 1994;62:14–28.
- Sjöholm A G, Braconier J H, Söderström C. Properdin deficiency in a family with fulminant meningococcal infections. *Clin Exp Immunol* 1982;50:291–7.
- Warwicker P, Goodship T H J, Donne R L, ym. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998;53:836–44.
- West C. Complement and glomerular disease. Kirjassa: The human complement system in health and disease. 1. painos. New York: Marcel Dekker, Inc. 1998, s. 571–96.
- Wisnieski J, Baer A, Christensen J, Cupps T, ym. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine* 1995;74:24–41.

Aikakauskirjan pyytämä katsaus
Jätetty toimitukselle 21.10.1999