

# Keski-ikäisen naisen rajun hemolyyttinen sairaus

Potilas on 47-vuotias nainen, jolle kehittyi ylähengitystietulehduksen seurauksena nopeasti vaikea hengenahdistus ja keltaisuus. Molemminpuolisen keuhkokuumeen ja poikkeuksellisen rajun hemolyyttisen anemian syynä oli tavallisen patogeenin aiheuttama tulehdus, johon liittyi harvinainen immuunivaste.

Potilaan tilaa kuvaa hyvin sairauskertomuksen ensimmäinen merkintä, jonka mukaan tulosityinä olivat yleistilan huononeminen ja hengästyminen. Potilaan kilpirauhasen ylitoimintaa on vuosia sitten hoidettu radiojodilla. Hän ei käytä tyroksiinia korvaushoitona, eikä hänellä ole todettu muitakaan säännöllistä lääkitystä vaativia sairauksia. Lisäksi taustatietoina mainitaan, että potilas tupakoi. Erikseen mainitaan, ettei hän ole käynyt ulkomailla eikä ole sairastanut hepatiittia. Viikkoa ennen sairaalaan joutumistaan hän matkusti kotoaan Pohjanmaalta Helsinkiin.

Nykysairaus alkoi vajaan viikon kestäneillä ylähengitystietulehduksen oireilla. Potilaalla oli yskää ja nuhaa sekä rasituksessa lisääntyvää hengenahdistusta. Hänellä ei ollut rintakipuja eikä kuumetta tai päänsärkyä. Potilas ei ollut havainnut ihon keltaisuutta eikä virtsan muuttumista tummaksi.

Sairaalaaan päivystysalueella havaittiin, että ylipainoisen potilaan iho oli selvästi keltainen. Hän oli tajuissaan mutta lievästi desorientoitunut ja liikehti tuskaisesti. Molemmin puolin keuhkoista kuultiin rahinoita mutta ei keuhkoputkien ahtaantumiseen viittaavaa. Hengitystaajuus oli suurentunut, mutta turvotuksia ei todettu. Verenpaine oli 130/80 mmHg ja sydämen syke säännöllinen 100/min. Kainalosta mitattu lämpö oli 36 °C. Tuseerauksessa ei todettu poikkeavaa.

Niukkojen sairauskertomusmerkintöjen lisäksi käytössäni on taudin erotusdiagnostiikkaa varten keskeiset laboratoriotulokset ensimmäisen vuorokauden ajalta (taulukko 1) ja lausunnot kuvantamistutkimuksista. Keuhkokuivissa oli päivystyslausunnon mukaan alkuun oikealla pneumoninen muutos, ja seuraavana aamuna se oli levinnyt molemminpuoliseksi (kuva). Ylävatsan kaikututkimuksessa todettiin säännöllinen maksa, kivetön normaali sappirakko, leveähkö ductus choledochus, normaali perna ja neste-kaasutäytteinen onkalo, joka sopi retentioventrikkeliksi. Haimaan ja para-aortaalitilaan ei saatu kunnollista näkyvyyttä.

## Pohdinta

Potilaan oireisto alkoi lievien ylähengitystieoirein, joita seurasivat nopeasti paheneva hengenahdistus, lievä sekavuus ja ikterus, jota potilas itse ei ollut ehtinyt havaita.

Akuutin taudinkuvan, laajenevan keuhkokuumeen ja keltaisuuden erotusdiagnostiikan kannalta keskeiset ensimmäisen vuorokauden aikaiset laboratoriolöydökset liittyvät poikkeuksellisen voimakkaaseen hemolyyttiseen anemiaan. Muut löydökset, kuten metabolinen asidoosi, tubulusvaurio ja viitteet alkavasta DIC-oireyhtymästä, ovat seurausta kudosten huonosta happeutumuksesta ja hemolyyysistä. Metaboliseen

**TAULUKKO 1.** Potilaan merkittävimmät laboratoriolöydökset sairaalaantulovaiheessa.

Tutkimus	Määrittystulos	Viitealue
Hemoglobiini (g/l)	36–80	117–155
Leukosyytit ( $\times 10^9/l$ )	52,4–23,9	3,4–8,2
Trombosyytit ( $\times 10^9/l$ )	454–177	150–360
Plasman hemoglobiini (mg/l)	5 349–1 948	< 50
Laktaattidehydrogenaasi (U/l)	6851	< 450
Bilirubiini ( $\mu\text{mol/l}$ )	131	< 20
Bilirubiini, konjugoitunut ( $\mu\text{mol/l}$ )	28	0–5
CRP (mg/l)	112	< 10
Kreatiniini ( $\mu\text{mol/l}$ )	175–233	40–90
Urea (mmol/l)	16,9–21	2,6–6,4
Kalium (mmol/l)	5,7–4,0	3,3–4,9
Natrium (mmol/l)	135–148	136–146
ASAT (U/l)	216	15–35
ALAT (U/l)	48	10–40
AFOS (U/l)	329	60–275
Veren glukoosin paastoarvo (mmol/l)	14,3–7,3	4,0–6,1
Triglyseridit (mmol/l)	9,74	0,4–1,7
Myoglobiini ( $\mu\text{g/l}$ )	342–407	< 50
Kreatiinikinaasi (U/l)	1 201–818	< 150
MB-fraktio ( $\mu\text{g/l}$ )	2	0–7
Troponiini T ( $\mu\text{g/l}$ )	0,05	< 0,1
Tyreotropiini (mU/l)	6,31	0,2–4
Tyroksiini, vapaa (pmol/l)	9,9	9–19
Veren pH	7,17–7,40	7,32–7,42
pCO <sub>2</sub> (kPa)	1,9–4,9	4,6–6
Emäsyylimäärä (mmol/l)	–21,5...–1,9	–2,5...2,5
Bikarbonaatti (mmol/l)	8–23	22–26
Valtimoveren pO <sub>2</sub> (kPa)	15,6–19,4	11–13,3
Laktaatti (mmol/l)	15	0,6–2,4
D-dimeeri (mg/l)	13,8–46,3	< 0,5
Antitrombiini 3 (%)	80–67	84–108
TT (%)	51–44	70–130
APTT (s)	24	24–40
Fibrinogeeni (g/l)	6,2	1,7–4
Hyytymistekijä VIII (%)	288	52–148
Coombsin koe	positiivinen	negatiivinen
Coombsin koe (IgG)	positiivinen	negatiivinen
Coombsin koe (C3D)	positiivinen	negatiivinen
Immunofiksaatio	2 oligoklonaalista IgM-tyyppiä	ei poikkeavuuksia

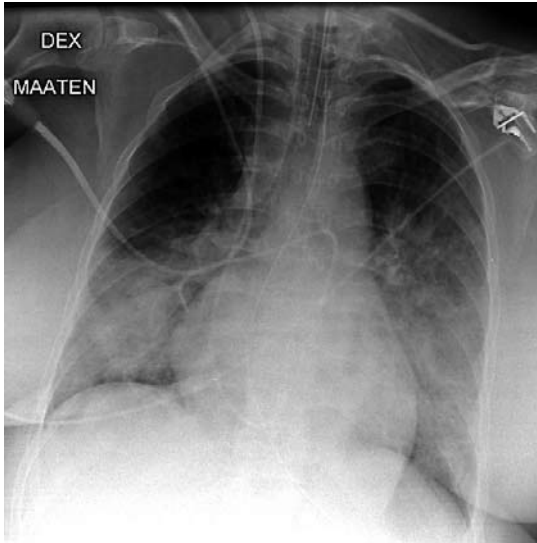
oireyhtymään sopivat veren glukoosi- ja lipidiarvot saattavat myös heijastaa aiemmin diagnosoimatonta aineenvaihduntasairautta.

Akuutin taudin perussy voidaan mielestäni löytää tarkastelemalla ensin hemolyttisen anemian etiologista jakoa. Esitiedot eivät viittaa lääkkeiden tai verensiirron aiheuttamaan hemolyysiin sen paremmin kuin perinnöllisiin punasolujen poikkeavuuksiin tai muihin harvinaisiin tiloihin (taulukko 2). Laboratoriokokeissa ei myöskään todettu mikroangiopaattiseen hemolyysiin sopivia muutoksia, kuten veren kuvassa todettavia punasolufragmentteja tai trombosy-

topeniaa. Sen sijaan löydökset sopivat immuuni-hemolyysiin.

Coombs-positiivisen autoimmuunihemolyysin (AIHA) aiheuttaja voi olla joko IgG- tai IgM-luokan vasta-aine. IgG-vasta-aineet aiheuttavat hemolyysin lämpimässä ja IgM-vasta-aineet yleensä alle 32 °C:ssa (kylmähemolyysi). Poikkeuksena on kohtauksittainen kylmähemoglobinuria (PCH), jossa IgG-vasta-aine aiheuttaa hemolyysin alle 32 °C:ssa.

Autoimmuunihemolyysi (AIHA) on suhteellisen harvinainen: sen ilmaantuvuudeksi on arvioitu noin 1:100 000/v. Vain noin puolessa



**KUVA.** Potilaan thoraxkuva sairaalaantulovaiheessa.

tapauksista todetaan hemolyysille altistava tekijä, kuten infektio, kollageenitauti (reuma, SLE, vaskuliitti), karsinoma (keuhko, munasarja, paksusuoli, munuainen), lymfooma, leukemia tai lääkeaine (Rosse ym. 2004).

Tässä tapauksessa altistavaksi tekijäksi sopii ylähengitystieinfektio, jota sitten seurasi raskas hengityshäiriö ja noin viikon kuluttua keltaisuus. AIHA on liitetty useisiin bakteeri- ja virustulehduksiin. Tavallisimpia aiheuttajia ovat *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein–Barrin virus, adenovirus, sytomegalovirus, vesirokkovirus, HI-virus ja syfiliksen aiheuttaja *Treponema pallidum*. Keuhkokuvalöydös ei viittaa lohko-pneumoniaan vaan sopii atyyppiseksi keuhkokuumeeksi, jonka tavallinen aiheuttaja aiemmin terveellä ihmisellä on mykoplasma (Waiter ja Tallington 2004). Mykoplasmaan sopivat hyvin myös immunofiksaatioissa havaitut oligoklonaaliset IgM-vasta-aineet. Immuunipuutteisilla potilailla myös virukset voivat tulla kyseeseen atyyppisen keuhkokuumeen aiheuttajina, mutta tämän potilaan esitiedot eivät viittaa seikkoihin, joiden perusteella olisi syytä epäillä immuunipuutosta.

Mykoplasmainfektiioon liittyvä AIHA on tyypillisesti IgM-luokan ns. kylmäagglutiniinin aiheuttama lievä hemolyysi, jossa IgM-vasta-aine sitoutuu kylmässä (alle 32 °C) punasoluihin ja ir-

## TAULUKKO 2. Hemolyysin syytä.

---

Autoimmuuni hemolyttinen anemia (AIHA)
Tromboottiset mikroangiopaattiset tilat
Kohtauksittainen yöllinen hemoglobinuria
Sopimattoman veren siirto
Lääkkeet (oksidatiivinen hemolyysi)
Parasiitti-infektiot
Käärmeiden ja hämähäkkien puremat
Synnynnäiset punasolujen poikkeavuudet: sferosytoosi, talassemia, sirppisoluanemia, glukoosi-6- fosfaattidehydrogenaasin puute, keruloplasmiinin puute

---

toa 37 °C:ssa. Vasta-aine aktivoi komplementin klassisen tien C3b:hen asti, mutta C3b:n tiheys punasolun pinnalla ei riitä makrofagien aktivointiin (Feitzi Loveless 1996). Sen sijaan veressä C3b pilkkoutuu C3d:ksi ja veressä kiertää punasoluja, joiden pinnassa on C3d. Seurauksena on hemolyysi kylmässä. Potilaamme tapauksessa hemolyysi kuitenkin tapahtui lämpimässä, joten hemolyysin mekanismeja on syytä pohtia syvemmin. Tunnetaan myös harvinainen AIHA, jossa IgM-vasta-aineen lämpöamplitudi on poikkeuksellisen laaja. Tässä häiriössä vasta-aine sitoutuu punasoluun kehon lämpöä alhaisemmassa lämpötilassa mutta myös pysyy sitoutuneena vielä +37 °C:ssa ja aktivoi komplementin klassisen tien aiheuttaen suonensisäisen hemolyysin. Daxbock ym. (2001) ovat kuvanneet tämän tyyppisen AIHA:n mykoplasmainfektiön yhteydessä. Taudinkuvaan kuului rajun hemolyysin lisäksi huomattava leukosytoosi, kuten tällä potilaalla.

## Loppupäätelmä

Mielestäni potilaan taudinkuva, atyyppinen keuhkokuume ja sitä seuraava hemolyysi sopivat *Mycoplasma pneumoniae* aiheuttamaksi AIHA:ksi, jossa IgM-vasta-aine pysyy sitoutuneena vielä normaalissa kehon lämmössä. Muut löydökset ovat seurausta hemolyysin rajuudesta. Lisäksi potilaalla on subkliininen hypotyreoosi, joka tulisi hoitaa tyroksiinikorvauksella. Lihavuus sekä veren suurentuneet glukoosi- ja triglyseridipitoisuudet viittaavat tyyppiin 2 diabetekseen, joka tulisi myös hoitaa tehokkaasti.

Kimmo Kontula: Kiitän Seppo Pakkalaa tapauksen selkeästä esittelystä. Koska yleisöllä

ei näytä tässä vaiheessa olevan kysymyksiä, ehdotuksia tai vastaväitteitä, kerron lyhyesti potilaan jatkovaiheista.

Diagnostiikka varmentui ensimmäisten hoitopäivien aikana Seppo Pakkalan otaksumaan suuntaan. Jo veren sivelyvalmiste osoitti punasolujen voimakkaan agglutinaation, ja veriryhmävasta-ainetutkimus paljasti kylmän panagglutiniinin. Luuydintutkimuksessa kaikkien solulinjojen kehitysvaiheiden todettiin esiintyvän normaalilla tavalla eikä kypsymishäiriöitä tai pahanlaatuisia soluja nähty. Potilaalla havaittiin runsaasti sekä IgG- että IgM-luokan Mycoplasma pneumoniae -vasta-aineita, ja tätä mikrobista vastaavaa DNA:ta löytyi henkitorven limanäytteestä. Oli siis selvää, että potilaalla oli tuore mykoplasmainfektio. Muissa mikrobitutkimuksissa ei todettu diagnostisia löydöksiä. Potilaan veren reumatekijämäärä ei ollut suurentunut, eikä tuma-vasta-aineissa esiintynyt diagnostisia muutoksia. Potilaalla ei havaittu mitattavia määriä veren valkosoluvasta-aineita tai niiden spesifisiä alatyyppejä (proteiinaasi 3- ja myeloperoksidaasivasta-aineet). Kvantamistutkimuksissa ei todettu imusolmukkeiden suurentumista. Siten ei saatu mitään viitteitä sidekudossairauksista tai pahanlaatuisista verisairauksista, joihin joskus tiedetään liittyvän punasolujen agglutinaatiota tai positiivinen tulos Coombsin kokeessa.

Potilaan hoito eteni hitaasti ja varmasti suotuisaan suuntaan. Hengitystä tuettiin aluksi muutaman päivän ajan ventilaattorilla. Keuhko-kuume rauhoittui hiljalleen kahden viikon aikana. Antibiootteina käytettiin aluksi keftriaksonin ja levofloksasiinin yhdistelmää, ja muutaman hoitopäivän jälkeen se muutettiin kefepiimin, moksifloksasiinin, flukonatsolin ja vankomysiinin yhdistelmäksi. Merkittävää sydämen vajaatoimintaa ei kehittynyt. Sen sijaan munuaisten vajaatoiminta paheni nopeasti siten, että potilas oli anuriassa lähes kolme viikkoa. Hänelle suoritettiin viiden ensimmäisen hoitopäivän aikana kolme plasmanvaihtoa, ja hemodialyysijä tehtiin kaikkiaan 16. Hemolyyseistä johtuvan vaikean anemian hoitoon potilas sai punasoluja ensimmäisen hoitoviikon aikana yhteensä seitsemän yksikköä. Myös steroidihoito katsottiin viisaim-

maksi aloittaa, vaikka näytöt sen hyödyistä kylmägglutiniinisairauksissa ovatkin vähäiset. Potilas sai aluksi metyyliiprednisolonia laskimoon 80 mg/vrk, ja annosta pienennettiin sitten hiljalleen seuraavien viikkojen aikana. Koko tehohoitajakson ajan potilas sai myös pienimolekyylisiä hepariinia. Erilaisia katetri- ja vuoto-ongelmia esiintyi jonkin verran.

Potilas pääsi yliopistosairaalaan noin kolmen viikon hoidon jälkeen, jolloin hänet siirrettiin kotipaikkakunnan sairaalaan. Hän pystyi talutettuna kävelemään, hän oli kuumeeton, seerumin CRP-pitoisuus oli normaali, ja hemolyyssi oli rauhoittunut. Diureesi oli kuitenkin edelleen niukkaa, minkä johdosta dialyysihoitoja jatkettiin paikallisessa keskussairaalaan. Siellä diureesi käynnistyi vähitellen, ja dialyysihoidot voitiin lopettaa kahden viikon kuluttua. Potilas alkoi kuntoutua ja pääsi kotihoitoon. Kotilääkitykseksi jäivät prednisoni pienenevin annoksin ja klaritromysiini. Kuukautta myöhemmin seerumin kreatiniinipitoisuus oli normaali ja tilanne kaikin puolin rauhallinen ja kaikkien lääkkeiden käyttö voitiin lopettaa. Minkään yleistaudin merkkejä ei ole ilmaantunut neljän kuukauden seurannassa.

Pyytäisin nyt vielä potilasta hoitanutta tohtori Tom Bäcklundia kommentoimaan tapahtumien kulkua ja potilaan erityispiirteitä.

Tom Bäcklund: Potilas saapui sairaalaan lauantai-iltana. Alkututkimusten jälkeen konsultoitettiin hematologitakapäivystäjä Eeva Juvosta. Hän pystyi heti antamaan diagnoosiehdotuksen, joka sitten lopulta osoittautui oikeaksi. Ensimmäinen plasmafereesi saatiin pikaisesti käyntiin. Keskeistä oli kaikkien potilaaseen infusoitujen nesteiden lämmitys 38 asteeseen. Potilasta lämmitettiin Bair-Huggerin puhaltimen avulla. Hän oli kuusi päivää hengityskoneessa, ja munuaistilannetta hoidettiin siis jaksoittaisella dialyysillä. Tapaus korostaa monen erikoisosaaajan – tehohoitolääkärin, hematologin, nefrologin ja infektiolääkärin – onnistunutta yhteistyötä.

Kimmo Kontula: Voisiko Eeva Juvonen kommentoida vasta-ainelöydöstä? Kuumia vai kylmiä?

Eeva Juvonen: Mielestäni kysymyksessä on puhtaasti kylmän vasta-aineen aiheuttama

AIHA. Punasolusiirrot ovat ongelmallisia, kun verikeskus ilmoittaa, ettei mikään punasolupussi sovi. On vain uskallettava siirtää punasoluja ilmoituksesta huolimatta. Keskeistä on, että siirrettävät punasolut esilämmitetään lämpökierukan avulla.

Kimmo Kontula: Löydökset sopivat oivallisesti Mycoplasma pneumoniae aiheuttamaan sairauteen, mutta eikö tässä ollut kyseessä tähän tilanteeseen nähden poikkeuksellisen raju hemolyysi ja anemia? Mikä on infektiolääkärin mielipide?

Ville Valtonen: En ole ennen tavannut kyseisillä potilailla tämän tasoista anemiaa. Hemoglobiinipitoisuus on yleensä vain lievästi pienentynyt, noin 90 g/l.

Seija Peltonen: Yksi näkyvä merkki hemolyysin rajuudesta saatiin dialyysiosastolla. Ensimmäisessä plasmanvaihdossa potilaasta poistettu plasma oli kuin vaaleanvihreänruskeaa kuravelliä.

Riitta Lassila: Löytyikö pienelle trombosyyttimäärälle ja sen notkahdukselle jokin selitys? Miten vahvalla pohjalla oli spekulaatio DIC-oireyhtymästä?

Petri Räike: Trombosyytit vähenivät samaan aikaan, kun D-dimeeripitoisuus kasvoi konsumptiokoagulopatiaan hyvin sopivasti. Potilaan hoito oli siten melkoista tasapainoilua hyttymis- ja vuoto-ongelmien kanssa.

Kimmo Kontula: Potilaan asiat olivat siis juuri niin kuin Seppo Pakkala ehdotti. Kiitämme ja onnittelemme häntä KPK-tapauksen numero 156 taitavasta esittelystä.

## Kirjallisuutta

- Daxbock F, Zedtwitz-Liebenstein K, Burgmann H, Graninger W. Severe hemolytic anemia and excessive leukocytosis masking mycoplasma pneumoniae. *Ann Hematol* 2001;80:180–2.
- Feitzi T, Loveless RW. Carbohydrate recognition by Mycoplasma pneumoniae and pathologic consequences. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:5133–6.
- Rosse WF, Hillmen P, Schreiber AD. Immune mediated hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Progr* 2004;48–62.
- Waiter KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. *Clin Microb Rev* 2004;17:697–728.

**SEPPO PAKKALA, dosentti, toimitusjohtaja**

**HYKS-instituutti Oy  
PL 700, 00029 HUS**

**KIMMO KONTULA, professori**

**Helsingin yliopiston kliininen laitos, sisätautien osasto  
Meilahden sairaala  
00290 Helsinki**