

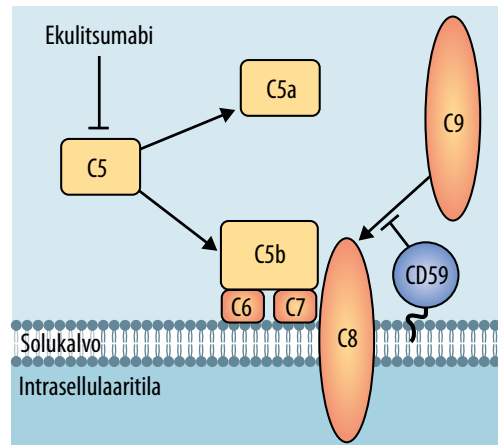
Eva-Stina Korkama, Hanna Jarva, Minna Lehto, Tarja-Terttu Pelliniemi, Eira Poikonen, Jonna Salonen, Marjatta Sinisalo, Marjaana Säily, Seppo Meri ja Elina Armstrong (Suomen PNH-ryhmä)

Kohtauksittainen yöllinen hemoglobiini-virtsaisuus (PNH)

Kohtauksittainen yöllinen hemoglobiinivirtsaisuus (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH), on harvinainen luuytimen verisolujen hankinnaisesta mutaatiosta johtuva oireyhtymä. Taudinkuvaan kuuluu klassinen triadi: krooninen suonensisäinen hemolyyysi, verisuonitukostaipumus ja vaikeudeltaan vaihteleva luuytimen toimintahäiriö. Oireet johtuvat komplementin säätelyhäiriöstä, joka johtaa komplementin aktivaatioon solukalvoilla. Potilaiden taudinkuva vaihtelee paljon, ja taudin nimestä huolimatta vain noin kolmanneksella potilaista esiintyy hemoglobinuriaa. Vaikeahoitoiset verisuonitukokset ovat taudin vakavia komplikaatioita. Kymmenen viime vuoden aikana komplementin estohoito ekulitsumabilla on parantanut potilaiden ennustetta.

PNH on hankinnainen oireyhtymä, jonka kliinisiin piirteisiin kuuluvat suonensisäinen hemolyyysi, laskimotukokset sekä luuytimen toimintahäiriö. Kyseessä on hyvin harvinainen sairaus: vuosittain ilmaantuu noin 1,3 tapausta miljoonaa asukasta kohden (1). Suomessa diagnosoidaan vuosittain arviolta 3–4 uutta tapausta, ja tunnettuja potilaita on nykyisin noin 80. Eri aineistoissa tauti on todettu keskimäärin 35–45 vuoden iässä (2–4). Keskimääräinen elinajan odote diagnoosin saamisen jälkeen on noin 20 vuotta, mutta se vaihtelee paljon (3).

Potilaiden oireet johtuvat komplementin aktivaatiosta solukalvoilla. PNH-potilaiden verisoluista puuttuu kaksi komplementin tärkeää suojamolekyyliä, protektiini (CD59) ja DAF (decay accelerating factor, CD55), joiden tehtävänä on estää komplementin aktivaatiota elimistön omien solujen pinnalla (5–7). CD59 estää C9-molekyylien polymerisaatiota ja solukalvoa tuhoavan kompleksin (MAC) muodostumista (**KUVA**) (8). CD59 ja CD55 kiinnittyvät normaalisti solukalvoon glykofosfoinositoli (GPI)-ankkurilla. PNH-potilaille on tapahtu-



KUVA. Komplementin lopputien säätelytekijöiden puute johtaa kohtauksittaiseen yölliseen hemoglobiinivirtsaisuuteen (PNH). Normaalisti protektiini (CD59) estää C9:n polymerisaatiota ja solukalvoa tuhoavan kompleksin (membrane attack complex, MAC) muodostumista. Ekulitsumabi estää C5:n aktivaation ja siten myös MAC:n (C5b-9) muodostumisen.

nut mutaatio luuytimen kantasoluissa ankkurimolekyylin synteesiin tarvittavaa entsyymiä koodaavassa geenissä (*PIG-A*-geeni). Sen seurauksena GPI-ankkurirakenne ja GPI-ankku-

roidut molekyylit puuttuvat solujen pinnalta (9). Kun suojaava tekijä puuttuu, komplementti hyökkää omia punasoluja vastaan ja aiheuttaa suonensisäisen hemolyysin. Solut, joiden pinnalta suojaajatekijät puuttuvat, muodostavat PNH-kloonin. Tauti ei ole perinnöllinen.

Kirjallisuudessa on kuvattu myös muutamia PNH-potilaita, joiden taudin syy on CD59-mutaatio (10,11). Tämä korostaa CD59-molekyylin oleellista merkitystä taudin synnyssä, sillä yksistään CD55-puutos ei riitä aiheuttamaan tautia. Synnytyksen CD59-mutaation seurauksena verisolujen lisäksi muutkin solut ovat alttiita komplementtivaurioille. Näin tautiin voi liittyä esimerkiksi multipeliskleroosin kaltainen lapsuudessa alkava demyelinoiva neuropatia (11).

Oireet ja löydökset

PNH:n oireet ja kliininen taudinkuva vaihtelevat suuresti. Osa potilaista on oireettomia, osan arkielämää ja toimintakykyä oireet rajoittavat (TAULUKOT 1 ja 2) (12).

PNH-potilailla esiintyy kroonista suonensisäistä hemolyyysiä, jonka voimakkuus on yhteydessä PNH-kloonin kokoon sekä komplementin aktiivisuuteen. Tyypilliset laboratoriolöydökset esitetään TAULUKOSSA 2. Osa potilaista on kroonisesta hemolyyysistä huolimatta oireettomia. Jos luuydin tuottaa riittävästi punasoluja hajoavien tilalle, potilas ei ole aneeminen.

Hemolyyysiin liittyviä oireita ovat yleinen uupumus, päänsärky sekä sileän lihaskudoksen toimintahäiriöstä johtuvat vatsa- ja selkävut, pahoinvointi, nielemiskipu tai -vaikeus sekä erektiohäiriöt. Sileän lihaskudoksen spasmi johtuu typpioksidin puutteesta, joka puolestaan johtuu siitä, että hemolyyysissä vapautunut hemoglobiini sitoo typpioksidia. Typpioksidin vaje voi aiheuttaa myös keuhkoverenpainetaudin.

Hemolyyysi kiihtyy komplementin aktivoitua muun muassa infektioiden, leikkausten ja vammojen yhteydessä. Hemolyyttiseen kriisiin (PNH-paroksysmiin) voi liittyä akuutti mutta usein ohimenevä munuaisten vajaatoiminta. Pitkäaikaissurannassa jopa 65 %:lla potilaista on todettu jonkinasteinen munuaisten vajaatoiminta (13).

TAULUKKO 1. PNH:n luokittelu taudinkuvan ja löydösten perusteella (12).

Klassinen PNH

Suonensisäinen hemolyyysi: retikulosytoosi, suurentuneet seerumin LD- ja bilirubiinipitoisuudet ja pieni haptoglobiinipitoisuus

Ei viitettä muusta luuytimen sairaudesta

PNH muun luuydinsairauden yhteydessä

Tavallisimmin aplastinen anemia, myelodysplastinen oireyhtymä

Muut myelooiset sairaudet

Subkliininen PNH

Potilaan PNH-kloonin osoitettavissa, ei kuitenkaan laboratorikokein osoitettavaa hemolyyysiä

TAULUKKO 2. PNH-potilaiden oireita ja löydöksiä.

Oireet

Yleinen uupumus

Päänsärky

Vatsa- tai selkävut

Pahoinvointi

Nielemiskipu tai -vaikeus

Erektiohäiriö

Verisuonitukos

Keuhkoverenpainetauti

Munuaisten vajaatoiminta

Luuytimen toimintahäiriö

Laboratoriolöydökset

Hemolyyysi

Suora Coombsin koe negatiivinen

Retikulosytoosi

Suurentuneet LD- ja konjugoitumattoman bilirubiinipitoisuudet

Pieni haptoglobiinipitoisuus

Anemia

Hemoglobinuria

Virtsan hemoglobiini- ja hemosideriininäytteet positiiviset

Taudin nimestä huolimatta vain osalla potilaista esiintyy hemoglobinuriaa. Hemoglobiinista vapautunut rauta hilseilee munuaisten tubulussolujen mukana virtsaan hemosideriininä. Voimakkaan hemolyyysin yhteydessä myös hemoglobiinia pääsee virtsaan, ja se tekee virtsasta tummaa, lähes mustaa.

Verisuonitukoksia esiintyy eri tutkimusten mukaan 29–44 %:lla potilaista (14). Tukok-

sia voi olla sekä valtimoissa että laskimoissa. Alaraajojen syvien laskimotukosten ja keuhkoembolian lisäksi tukoksia voi olla myös epätyypillisissä paikoissa: iholaskimoissa (ihonekroosi, purppura), vatsan alueen laskimoissa, maksalaskimoissa (Budd–Chiarin oireyhtymä) ja aivojen laskimoissa (sinustromboosi) tai valtimoissa.

Tukostaipumus johtuu monesta eri tekijästä. Hemolyysin seurauksena pienentynyt typpioksidipitoisuus ja suurentunut vapaan hemoglobiinin määrä lisäävät tukosriskiä muun muassa aktivoimalla verihiutaleita. Myös endoteelin toimintahäiriö altistaa tukoksille. Vapaa hemoglobiini aktivoi endoteelisoluja, mikä edelleen edistää tulehdusta ja hyytymistä. Solukalvoa hajottavien kompleksien (MAC) tuhoamista verihiutaleista vapautuu tukoksille altistavia mikrovesikkeleitä.

Komplementin aktivaatio voi itsessäänkin aktivoida hyytymistä. Hyytymis- ja komplementtijärjestelmien tiedetään olevan tiiviissä vuorovaikutuksessa. Trombiini muun muassa aktivoi komplementin vaihtoehtoista reittiä, ja komplementtiproteiinit puolestaan aktivoivat verihiutaleita ja hyytymisessä avainasemassa olevaa kudostekijää (15,16). Suuri tautikloonin ja voimakas hemolyysi lisäävät tukosriskiä ja laskimotukokset ovat tavallisin PNH-potilaiden kuolinsyy (3).

PNH:hon liittyy usein myös luuytimen toimintahäiriö, jonka vaikeus vaihtelee. Osalla potilaista tauti ilmenee pääasiassa sytopenioina. Noin puolella potilaista on aplastinen anemia ennen PNH:n kehittymistä. Osan potilaista tauti voi kehittyä myelodysplastiseksi oireyhtymäksi (MDS) tai leukemiaksi (3). Toisaalta myös spontaaneja parantumisia on kuvattu (17).

PNH-kloonin toteaminen

PNH:n diagnostiikassa mitataan GPI-ankkurimolekyylin sitoutuneita proteiineja (esimerkiksi CD14, CD24 ja CD59) tai ankkuriin suoraan sitoutuvaa väriainetta (FLAER) neutrofiilien, monosyyttien ja punasolujen pinnalta virtausytometrialla. PNH-kloonin voidaan todeta, jos GPI-ankkurimolekyylin puutos on osoitettavissa vähintään kahdessa eri solulinjas-

TAULUKKO 3. PNH-kloonin tutkimisen aiheita.

Hemolyyttinen anemia, kun Coombsin koe negatiivinen
Hemoglobinuria, melanuria
Aplastinen anemia
Pienen riskin myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)
Epäselvä sytopenia
Poikkeuksellinen tromboosi, esimerkiksi epätavallisessa paikassa kuten vatsan alueella, vaikeahoitoinen, ei selity tukostaipumustutkimuksissa, syöpäselvittelyt tehty

sa. Koska PNH-kloonin koko määräytyy granulosityttien kloonikoon perusteella, on suositeltavaa tutkia ensivaiheessa neutrofiilien ja monosyyttien GPI-ankkurimolekyylin puute.

GPI-puutteisten solujen osuus (PNH-kloonin) ilmoitetaan prosentteina tutkittavasta solupopulaatiosta. Punasoluista ilmoitetaan erikseen tyypin 3 solut (täydellinen GPI-puutos) ja tyypin 2 solut (osittainen GPI-puutos). Tyypin 2 solupopulaation arvellaan johtuvan osittain puuttuvasta PIG-A-entsyymistä (18). Tyypin 1 soluissa GPI-ankkuroidut molekyylit ilmenevät normaalisti.

Klassisessa PNH:ssa GPI-puutteisten solujen osuus on yleensä yli 10 %. Taudinkuva voi ajan kuluessa muuttua. Potilaalle voi kehittyä seurannan aikana luuytimen toimintahäiriö tai alun perin luuytimen toimintahäiriöön liittyvä PNH voi muuttua klassiseksi PNH:ksi, johon liittyy hemolyysi (TAULUKKO 3). Jos PNH-soluja on alle 1 % (pieni kloonin), suositellaan varmistamaan löydös ainakin kerran 6–12 kuukauden kuluttua. Jos kloonin on hävinnyt tai tilanne on stabiili ja potilas oireeton, seuranta voidaan lopettaa. Punasolujen PNH-kloonin suureneneminen ekulitsumabihoidon aikana on merkki tehoavasta hoidosta, koska hemolyysi vähenee komplementin eston myötä ja CD59-puutteiset solut säilyvät verenkierrossa.

Suuren tukosriskin vuoksi diagnostisiin selvittelyihin kuuluvat myös muiden tukosriskitekijöiden (esimerkiksi aiempi tukos potilaan tai suvun anamneesissa, ikä, tupakointi, ylipaino, diabetes, hyperkolesterolemia, rasvamaksa, uremia, lääkitys) kartoitus sekä tukostaipumusselvittelyt laboratoriotutkimuksella.

Ydinasiat

- » PNH:ssa verisolujen pinnalta puuttuu komplementin aktivaatiolta suojaava molekyyli.
- » Taudinkuvaan kuuluvat suonensisäinen hemolyysi, luuytimen toimintahäiriö ja merkittävä verisunutukostaipumus.
- » Vaikeaoireisen taudin hoitoon voidaan käyttää monoklonaalista vasta-ainetta ekulitsumabia, joka estää komplementin loppureitin aktivaatiota ja siten suonensisäistä hemolyysiä ja sen komplikaatioita.
- » Harvinaisen taudin hoidon ja seurannan yhtenäistämiseksi on luotu kansalliset hoitosuosituks.

Hoito ja seuranta

PNH-potilaiden hoidossa käytetään punasolujen siirtoja, foolihappo- ja rautakorvausta, erytropoietiniä, immunosuppressiivista hoitoa (esimerkiksi steroidit, siklosporiini) ja antikoagulaatiota. Ainoa parantava hoito on allogeeninen kantasolusiirto, johon PNH-potilaiden osalta liittyy kuitenkin huomattava kuolleisuus (19).

Ehkäisevää antikoagulaatiohoitoa tulisi harvita kaikille potilaille, joilla on suuri PNH-klooni (yli 50 %), todettu trombofilia tai muita tukokselle altistavia tekijöitä. Runsaasti tyyppin 2 punasoluja sisältävän kloonin on arveltu erityisesti lisäävän tukosriskiä, mistä ei kuitenkaan ole selkeää tutkimusnäyttöä.

Ensisijaisesti suositellaan annettavaksi varfariinia tavoitteena INR-arvo 2–3 tai pienimolekyylistä hepariinia painonmukaisena hoitoannoksena. Asetyylisalisyylihappoa (100 mg/vrk) tai pieniannoksista statiinia voidaan harvita (20). Suorien antikoagulanttien käyttöä PNH-potilaiden hoidossa ei ole tutkittu, eikä niitä toistaiseksi voida suositella. Tukoksille altistavissa tilanteissa, esimerkiksi sairaalahoidon ja toimenpiteiden yhteydessä, tehokas lääkeellinen tromboosiprofylaksia on infektion tai immobilisaation aikana aiheellinen. Tukoksen sairastaneiden antikoagulaatiohoitoa jatketaan pysyvästi (21).

Punasolusiirtoja annetaan mieluiten vain yksi yksikkö kerrallaan anemian aiheuttamien oireiden lievittämiseksi niin, että siirtojen lyhytaikainen hyöty huomiodaan. Mahdollista raudan kertymistä seurataan, ja tarvittaessa harkitaan rautakelaatiohoitoa.

Foolihappoa suositellaan kaikille potilaille, joilla on hemolyysiä. Rautaa annetaan suun kautta, mikäli todetaan raudanpuute. Joidenkin potilaiden, joiden seerumin erytropoietiinipitoisuus on suhteellisen pieni (alle 200–500 U/l), osalta erytropoietinihoito saattaa lievittää hemolyysistä aiheutuvaa anemiam. Itse hemolyysiin se ei kuitenkaan vaikuta, eikä sillä pidä taivota liian suuria hemoglobiinipitoisuuksia.

Vuodesta 2007 alkaen PNH-potilaiden hoidossa on käytetty myös ekulitsumabia. Se on humanisoitu monoklonaalinen C5-vasta-aine, joka estää C5-komplementtiproteiinin aktivaation. Tämän seurauksena estyvät sekä C5a-anafylatoksiinin muodostuminen että komplementtikaskadin lopputien solukalvoa tuhoavan kompleksin (MAC) muodostuminen (KUVA). Ekulitsumabi estää siten PNH-punasolujen hajoamista sekä leukosyyttien ja verihiutaleiden aktivaatiota (22). Ekulitsumabin on osoitettu vähentävän tehokkaasti PNH-potilaiden hemolyysiä, anemiam, punasolujen siirtotarvetta sekä tukostapahtumia (23–25). Lisäksi on havaittu suotuisa hoitovaste myös PNH:n komplikaationa syntyneeseen munuaisten vajaatoimintaan (TAULUKKO 4) (13,25).

Suomessa yhdeksän potilasta on saanut ekulitsumabia PNH:n hoitoon. Seitsemän potilaan lääkitys on jatkuva. Yksi potilas sai lääkettä lyhytaikaisesti akuutin sairastumisen yhteydessä ja yhden potilaan lääke lopetettiin huonon hoitovasteen ja taustalla olevan luuytimen sairauden vuoksi.

Ekulitsumabin estämää komplementin C5-osatekijää tarvitaan erityisesti *Neisseria*-infektioiden torjunnassa (*N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*). Siksi ekulitsumabia saavat potilaat on rokotettava meningokokkia vastaan. Rokotus ajoitetaan ekulitsumabin antamisen yhteyteen, ja lisäksi potilaan suojaamiseksi aloitetaan vähintään kahden viikon mikrobilääkehoito ennen rokotevasteen kehittymistä. Joissakin maissa (muun muassa Isossa-Britanniassa)

käytetään jatkuvaa suun kautta otettavaa mikrobilääkeprofylaksia koko ekulitsumabihoidon ajan, ja tätä voidaan harkita etenkin, jos potilas ei ole saanut rokotetta meningokokki B:tä vastaan. Rokotteena käytetään nelivalentista konjugoitua meningokokkikrokotetta, joka antaa suojan serotyyppejä A, C, W135 ja Y vastaan. Tehosteannos uusitaan kolmen vuoden välein. Lisäksi annetaan serotyyppiä B vastaan suojaava rokote (26,27).

Ekulitsumabia saaville potilaille suositellaan kausi-influenssarokotetta vuosittain. Immuniisaatiot suositellaan ajoitettaviksi ekulitsumabi-infusion yhteyteen, jotta rokote ei pahentaisi komplementtivälitteisiä PNH-oireita.

Raskaana olevien PNH-potilaiden komplikaatioriski (etenkin tukosriski) on suurentunut raskauden ja synnytyksen aikana sekä lapsivuodeaikana (14). Ekulitsumabin käytöstä raskauden aikana on kertynyt kokemusta, ja kansainvälisen käytännön mukaan raskaana oleville PNH-potilaille suositellaan nykyisin ekulitsumabihoitoa toisesta raskauskolmanneksista alkaen niin, että sitä jatketaan vähintään 3 kuukautta synnytyksen jälkeen (28).

Pieni osa potilaista paranee spontaanisti, ja joissakin tapauksissa ekulitsumabihoito on voitu lopettaa (Anita Hill, St. James's University Hospital, Leeds, henkilökohtainen tiedonanto). Tauti voi myös kehittyä aplastisen anemian tai myelodysplasian suuntaan, jolloin luuytimen toimintahäiriö on hallitseva kliininen ongelma. Jatkuvan hemolyyysin tiedetään myös voivan johtaa kohde-elinvaurioihin, munuaisten vajaatoimintaan ja keuhkoverenpainetautiin.

Tarkkaan ei tiedetä, keiden riski saada vakavia tromboembolisia komplikaatioita tai elinvaurioita on suurin, ja siksi potilaiden säännöllinen seuranta on tärkeää. Seurannan yhteydessä arvioidaan hemolyyysin ja anemian vaikeus, kloonikoko, rautavarastot, merkit mahdollisesta luuytimen vajaatoiminnasta ja elinvauriosta, oireet, mahdolliset tukokset sekä punasolujen siirtotarve. Ekulitsumabia saavien potilaiden osalta arvioidaan myös hoidon teho ja mahdollisen jäännöshemolyyysin määrä. Yleensä potilaiden tilannetta seurataan 3–12 kuukauden välein kliinisen kuvan mukaan. PNH-kloonin koko on hyvä tarkastaa 6–12 kuukauden välein.

TAULUKKO 4. Ekulitsumabihoidon aloituksen harkittamisen kriteerit ja lääkehoidon aloituksen vasta-aiheet (25).

Ekulitsumabihoidon aloituksen harkittamisen kriteerit

PNH-diagnoosi ja aktiivinen hemolyyysi

Lisäksi vähintään yksi seuraavista:

Tromboosi

Punasolujen siirtotarve > 6–8 yksikköä/vuosi

Hemolyyysistä johtuva anemia: oireettoman potilaan

Hb-pitoisuus < 70 g/l ja oireisen < 100 g/l

Hemolyyysistä tai tromboosista johtuva keuhkoveren-

painetauti tai keuhkojen vajaatoiminta: NYHA-luokka III

Hemolyyysistä johtuva munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min)

Sileän lihaskudoksen spasmi (esim. nielemisvaikeus, vatsakivut, erektiohäiriöt)

Raskaus ja lapsivuodeaika (3 kk)

Lääkehoidon aloituksen vasta-aiheet (poissulkukriteerit)

PNH-klooni < 10 %

Kliininen harkinta, jos trombosyyttimäärä < $30 \times 10^9/l$ ja neutrofiilimäärä < $0,5 \times 10^9/l$

LD-pitoisuus < 1,5 x normaalin ylärajan

Hoitamaton *Neisseria meningitidis*- tai muu bakteerinfektio

Komplementin puutostila

Kantasolusiirron jälkitila

Yliherkkyys ekulitsumabille tai sen ainesosille

Potilaan huono hoitomyöntyvyys

PNH:n aktivoituminen akuuteissa tilanteissa, kuten infektioiden ja leikkauksien yhteydessä, suurentaa komplikaatioriskiä. Sekä potilasta että hoitavaa lääkärää neuvotaan ottamaan herkästi yhteys potilasta hoitavaan hematologiin tai PNH-hoitoyksikköön, mikäli potilas joutuu sairaalahoitoon syystä riippumatta. Tällöin lääkkeellisen tromboosiprofylaksin tarve arvioidaan tapauskohtaisesti, jos potilaan käytössä ei ole pysyvää antikoagulaatiohoitoa. Lisäksi arvioidaan mahdollinen ekulitsumabin aloittamisen sekä ylimääräisen tai aikaistetun ekulitsumabiannoksen tarve.

Lopuksi

Koska kyseessä on harvinainen tauti, aiheesta kiinnostuneet hematologit ja immunologit ovat luoneet kansalliset hoitosuosituksen hoidon ja seurannan yhtenäistämiseksi (PNH-ryhmä,

29). Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä toimii PNH-poliklinikka, jossa potilaita hoidetaan keskitetysti hematologin ja hyytymishäiriöihin erikoistuneen lääkärin yhteisvastaanotolla. Usein potilaita hoidetaan yhteistyössä paikallisen hematologin kanssa.

Myös kansainvälistä yhteistyötä tehdään niin potilaita koskevien konsultaatioiden kuin tutkimustyönkin saralla. Potilaan kirjalliselä suostumuksella kerätään kliinisiä tietoja kansainväliseen PNH-rekisteriin (30) ja Suomen hematologiseen rekisteriin (31). Tarkoituksena on saada epidemiologista tietoa harvinaisen taudin luonnollisesta kulusta, hoidosta ja komplikaatioista.

Komplementin estohoidon myötä PNH-potilaiden ennuste ja elinajan odote ovat parantuneet (32,33). Käynnissä on uusia hoito-

muotoja, esimerkiksi ihon alle annettavia ja pitkävaikutteisia valmisteita, koskevia kliinisiä lääketutkimuksia (34,35). Hoitoon liittyy myös ongelmia. Eculitsumabihoitoa on maailmanlaajuisesti rajoittanut lääkkeen kallis hinta, johon liittyviä näkökulmia on Suomessakin jouduttu pohtimaan (36). Osa potilaista ei pysty sitoutumaan kahden viikon välein sairaalassa annettaviin infuusioihin, eikä komplementin esto ole riskitöntä infektiotalttiuden takia.

PNH on harvinainen tauti, ja pienessä potilasryhmässä taudinkuva vaihtelee suuresti tavalla, joka ei selity ainoastaan PNH-kloonin koolla. Lisätietoa tarvitaan vielä taudin luonnollisesta kulusta, tukosriskitekijöistä sekä joidenkin potilaiden spontaanista parantumisesta tai taudin satunnaisesta pahanlaatuistumisesta leukemiaksi. ■

EVA-STINA KORKAMA, LL, tohtorikoulutettava
Helsingin yliopisto

HANNA JARVA, LT, dosentti, erikoislääkäri, kliininen opettaja
Helsingin yliopisto ja HUSLAB

MINNA LEHTO, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
HYKS Syöpäkeskus, hematologian klinikka

TARJA-TERTTU PELLINIEMI, LT, dosentti, erikoislääkäri
Fimlab-Laboratoriot Oy, Tampere

EIRA POIKONEN, LT, erikoislääkäri
HYKS Syöpäkeskus, hematologian klinikka

JONNA SALONEN, LL, kliinisen hematologian erikoislääkäri
Careia, Kymenlaakson keskussairaala, sisätaudit

MARJATTA SINISALO, kliinisen hematologian dosentti, osastonylilääkäri
Tampereen yliopistollinen sairaala

MARJAANA SÄILY, dosentti, erikoislääkäri, osastonylilääkäri
OYS, syöpätautien ja hematologian vastuualue

SEPPO MERI, immunologian professori
Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti, bakteriologian ja immunologian osasto

ELINA ARMSTRONG, LT, dosentti, erikoislääkäri
HYKS Syöpäkeskus, hematologian klinikka, hyytymishäiriöyksikkö

SIDONNAISUUDET

Eva-Stina Korkama: Apuraha (Signe ja Ane Gyllenbergin säätiö, Alexion Pharmaceuticals), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Alexion Pharmaceuticals, Working Group of Young Hematologists in the Nordic Countries), luentopalkkio (Alexion Pharmaceuticals)

Hanna Jarva: Ei sidonnaisuuksia

Minna Lehto: Ei sidonnaisuuksia

Tarja-Terttu Pelliniemi: Matkakorvaus (Alexion)

Eira Poikonen: Asiantuntijapalkkio (Takeda, Novartis, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda, Gilead), luentopalkkio (SPR)

Jonna Salonen: Asiantuntijapalkkio (Takeda, Novartis), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim, Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Ariad, Bristol-Myers-Squibb, Gilead, Pfizer, Octapharma, Roche, Sanofi, Takeda), matkakorvaus (Alexion Pharmaceuticals)

Marjatta Sinisalo: Asiantuntijapalkkio (Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Takeda)

Marjaana Säily: Apuraha (Roche, Amgen), asiantuntijapalkkio (BMS, Celgene, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Roche, Takeda, Pfizer, Celgene)

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

Elina Armstrong: Asiantuntijapalkkio (Alexion Pharmaceuticals, Ra Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Alexion Pharmaceuticals)

KIRJALLISUUTTA

- Hill A, Platts PJ, Smith A, ym. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. *Blood* 2006;108:985.
- Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, ym. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol* 2004;126:133–8.
- de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, ym. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008;112:3099–106.
- Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, ym. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:193–207.
- Pangburn MK, Schreiber RD, Muller-Eberhard HJ. Deficiency of an erythrocyte membrane protein with complement regulatory activity in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:5430–4.
- Holguin MH, Fredrick LR, Bernshaw NJ, ym. Isolation and characterization of a membrane protein from normal human erythrocytes that inhibits reactive lysis of the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest* 1989;84:7–17.
- Nicholson-Weller A, March JP, Rosenfeld SI, ym. Affected erythrocytes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are deficient in the complement regulatory protein, decay accelerating factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983;80:5066–70.
- Meri S, Morgan BP, Davies A, ym. Human protectin (CD59), an 18,000–20,000 MW complement lysis restricting factor, inhibits C5b-8 catalysed insertion of C9 into lipid bilayers. *Immunology* 1990;71:1–9.
- Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, ym. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 1993;73:703–11.
- Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T, ym. Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1990;323:1184–9.
- Nevo Y, Ben-Zeev B, Tabib A, ym. CD59 deficiency is associated with chronic hemolysis and childhood relapsing immune-mediated polyneuropathy. *Blood* 2013;121:129–35.
- Parker C, Omine M, Richards S, ym. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106:3699–709.
- Hillmen P, Elebute M, Kelly R, ym. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2010;85:553–9.
- Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013;121:4985–96.
- Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, ym. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med* 2006;12:682–7.
- Afshar-Kharghan V. Complement and clot. *Blood* 2017;129:2214–5.
- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, ym. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333:1253–8.
- Schubert J, Röth A. Update on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH): on the long way to understand the principles of the disease. *Eur J Haematol* 2015;94:464–73.
- Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM, ym. Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica* 2010;95:983–8.
- Laskimotukos ja keuhkoembolia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 [päivitetty 16.12.2016]. www.kaypahoito.fi.
- Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol* 2017;8:119–26.
- Hillmen P, Young NS, Schubert J, ym. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355:1233–43.
- Hillmen P, Hall C, Marsh JC, ym. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350:552–9.
- Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, ym. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110:4123–8.
- Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, ym. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008;111:1840–7.
- Suomen PNH-ryhmän hoitosuosituks [verkkosivu]. Suomen Hematologiyhdistys ry 2017 [päivitetty 18.1.2017]. www.hematology.fi/fi/hoito-ohjeet/veritaudit/pnh.
- Hietalahti J, Meri S. Uudet rokotteet B-ryhmän meningokokkia vastaan. *Duodecim* 2015;131:525–32.
- Kelly RJ, Hochsmann B, Szer J, ym. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2015;373:1032–9.
- Suomen PNH-ryhmä [verkkosivu]. www.hematology.fi/fi/shy/pnh-ryhma.
- Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) source [verkkotietokanta]. www.pnhsource.com.
- Suomen Hematologiyhdistys (SHY) [verkkosivu]. www.hematology.fi.
- Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, ym. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011;117:6786–92.
- Loschi M, Porcher R, Barraco F, ym. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol* 2016;91:366–70.
- Risitano AM, Marotta S. Therapeutic complement inhibition in complement mediated hemolytic anemias: past, present and future. *Semin Immunol* 2016;28:223–40.
- ClinicalTrials.gov [verkkotietokanta]. www.clinicaltrials.gov.
- Kalliokoski A, Turpeinen M. Kalliimmaksi kallis kallistuu – onpa lääkkeellä hintaa! *Duodecim* 2016;132:2042–4.

SUMMARY

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare syndrome resulting from an acquired mutation in bone marrow blood cells. The clinical picture of PNH involves the classical triad: chronic intravenous hemolysis, tendency for thrombosis, and bone marrow dysfunction of varying severity. The symptoms are due to a failure of complement regulation leading to complement activation on cell membranes. The patients' clinical picture varies greatly. Despite the name of the disease, only about one third of patients exhibit hemoglobinuria. Difficult-to-manage thromboses are serious complications of the disease. Over the past 10 years, therapeutic complement inhibition with eculizumab has improved the patients' prognosis.