

# Properdiinigeenin mutaatio meningiitin taustalla

Properdiinin puutos on harvinainen X-kromosomissa periytyvä sairaus, joka aiheuttaa vastustuskyvyn heikkenemisen ja suuren riskin saada vakavia tulehdustauteja. Näistä yleisimmät ovat meningokokin aiheuttama aivokalvontulehdus ja sepsis. Properdiinin puutosta aiheuttavia mutaatioita on toistaiseksi raportoitu alle 20. Kuvaamme suomalaisen suvun, jossa properdiinin puuttuminen todettiin tutkittaessa meningokokki-infektioon sairastunutta nuorta. Molekyylogeneettisissä tutkimuksissa miespuoliselta potilaalta löytyi properdiinigeenin mutaatio eksonissa 9, joka muuttaa tryptofaani-aminohappoa koodaavan kodonin ennenaikaiseksi lopetus-kodoniksi (W377X). Tämä selittää hänen pienentyneen properdiinipitoisuutensa. Potilaan äidillä ja veljellä sekä äidin kahdella sisarella ja yhdellä sisarentyttärellä ja tämän pienellä poikalapsella todettiin myös kyseinen mutaatio. Properdiininpuutospotilaiden infektioita tulee ehkäistä meningokokkirokotuksilla ja varhaisella antibiootihoidolla.

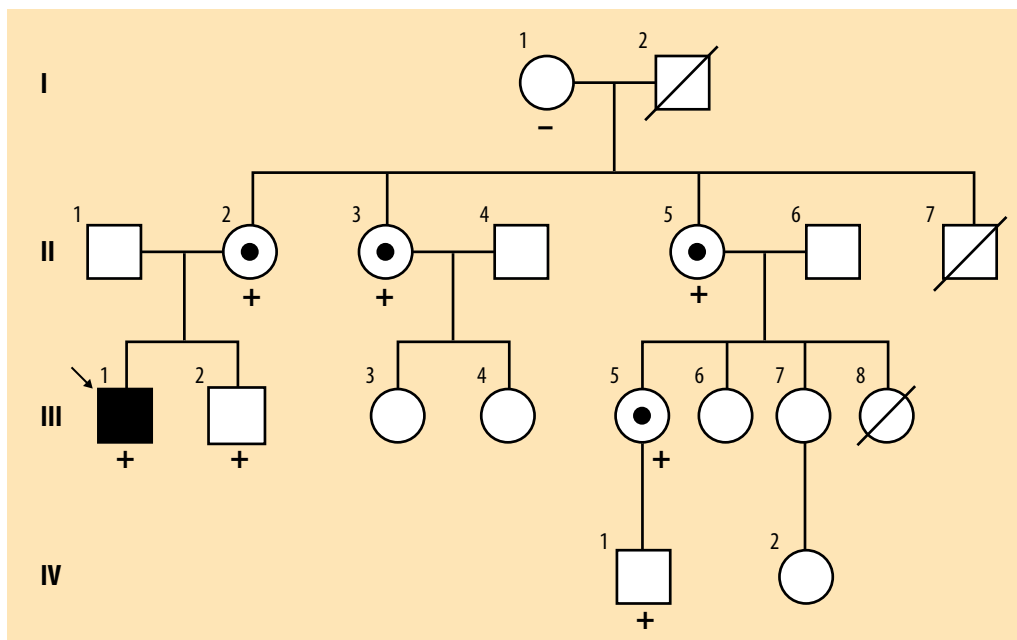
**Komplementtijärjestelmä** suojelee elimistöä bakteeri-infektioita vastaan, hävittää tulehdusreaktioissa syntyneet tuotteet sekä toimii linkkinä perinnöllisen ja hankinnaisen opitun immunitietin välillä. Järjestelmän kolmen aktivaatitien (klassinen, oikotie ja lektiinitie), tuotteena syntyy C3-konvertaasi-entsyymiä, jota stabiloi oikotien tekijä properdiini (Walport 2001a, 2001b). Komplementtijärjestelmän eri tekijöiden puutokset voivat altistaa infektioille, sidekudostaudeille ja erilaisille tulehdussairauksille (Jarva ja Meri 2000).

Properdiinin puutos kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 1982 kolmella ruotsalaisella veljeksellä (Sjöholm ym.). Properdiinin puutosta esiintyy kolmea tyyppiä. Tyyppi 1 on yleisin ja siinä properdiinia ei esiinny lainkaan. Tyyppissä 2 proteiinia esiintyy vähemmän mutta se on aktiivista. Tyyppissä 3 on normaali määrä toimimatonta properdiinia. X-kromosomin lyhyessä haarassa sijaitsevan properdiinigeenin (Goonewardena ym. 1988) mutaatiot aiheuttavat properdiinin puutoksen, joka periytyy sukupuoleen sitoutuneena peittyvästi. Tyttären ja poikien riski periä geenimutaatio on sama mutta sairastumisriski erilainen. Jos äiti on mutaation kantaja, on pojilla 50 %:n riski periä mutaatio ja siihen liittyvä meningiittivaara, ja tyttärillä 50 %:n riski olla geenimutaation kantaja. Mutaation kantajilla infektoriskiä ei ole todettu. Tautimutaation omaavan miehen kaikki tyttäret ovat mutaation kantajia. Properdiinigeenin mutaatioita on ulkomaisissa tutkimuksissa löytynyt muutamia kymmeniä (Westberg ym. 1995, Fredriksson ym. 1996, Truedsson ym. 1997, Fijen ym. 1999, Späth ym. 1999, van den Bogaard ym. 2000, Mathew ja Overturf 2006; Schejbel ym. 2009). Tyyppin 1 properdiinipuutospotilaiden sukulaisista 18 % saa meningokokki-infektion. Properdiininpuutospotilaat sairastuvat meningokokki-infektioon yleensä kouluikässä, ja taudin aiheuttavat harvinaiset seroryhmät (Fijen ym. 1999).

## Omat potilaat

**LÄHDÖKKI ELI INDEKSIPOTILAS** oli diagnoosin aikaan 14-vuotias nuori mies (KUVA). Hänet otettiin sairaalahoitoon kaksi vuorokautta kestäneen kuu-

1071



**KUVA.** Suomalainen suku, jossa on todettu X-kromosomissa periytyvä properdiinin puutos. Lähdekkipotilas on merkitty nuolella. Mutaation omaavat suvun jäsenet on merkitty plussalla ja mutaation suhteen terve miinuksella.

meen, lievän päänsäryn ja raajojen lisääntyvän purpuratyyppisen ihottuman takia. Sairaalaan tuloa edeltäneenä päivänä potilaalla oli esiintynyt myös pahoinvointia, oksentelua ja löysiä ulosteita sekä nivelkipuja ranteissa ja nilkoissa. Sairaalahoidon aikana nilkat ja polvet turposivat entisestään haitaten potilaan liikkumista. Myös raajojen ihottumamuutokset laajenivat, ja potilaalle ilmaantui yksittäisiä mustelmia. Tulovaiheen verikokeissa leukosyttimäärä oli  $20,3 \times 10^9/l$  ja CRP-pitoisuus 349 mg/l. Hyytymistutkimuksissa fibrinogeenin hajoamistuotteiden pitoisuus oli 0,5 mg/l (viitealue 0,0–0,3 mg/l) ja APTT pidentynyt 48 s (viitealue 26–40 s). Trombosyttimäärä ja tromboplastiiniaika olivat normaalit. Hoidon aloituksen jälkeen arvot normalistuiivat nopeasti.

Kliinisen taudinkuvan perusteella epäiltiin meningokokki-infektiota ja aloitettiin G-penisilliinihoito. Ennen hoidon aloitusta otetut veriviljelynäytteet jäivät negatiivisiksi. Vahvan meningokokki-infektioepäilyn takia perheenjäsenille annettiin siprofloksasiinia infektion estoon. Jatkotutkimuksissa potilaan immunoglobuliinivastat olivat normaalit ja tetanusvasta-ainetaso suojaava. Komplementtitutkimuksissa C3:n pitoisuus oli 1,12 g/l (viitealue 0,5–1,12 g/l) ja C4-arvo 0,08 g/l (viitealue 0,12–0,42 g/l). Komplementin klassisen tien kokonaisaktiivisuus oli normaali, mutta vaihtoehdoisen ja lektiinitien aktiivisuudet puuttuivat. Seerumin properdiinipitoisuus oli radiaalisella immunodiffuusiotekniikalla mitattuna 25 % normaaliarvosta (viitealue 80–100 %). Western

blotting -tekniikalla ei potilaan seerumista todettu properdiinia.

Diagnoosin selvittyä potilas rokotettiin meningokokkipolysakkaridirokotteella (Mencevax ACWY Novum) ja meningokokkivasta-ainepitoisuudet määritettiin ennen ja jälkeen rokotuksen (MenY 14,2–18,2 µg/ml, MenW135 0,4–6,9 µg/ml, MenC 0,6–111,5 µg/ml, MenA 1,3–9,7 µg/ml). Potilaan vasta-ainearvot olivat hyvät kaikkien serotyypin osalta rokotuksen jälkeen ja serotyyppiin Y osalta jo ennen rokotusta. Potilaalla on amoksisilliinilääkitys kotona varalla käytettäväksi kuumeen noustessa.

**POTILAS 2** on lähdökin 12-vuotias oireeton veli. Komplementtitutkimuksissa häneltä puuttui vaihtoehdoisen tien aktiivisuus, mutta klassisen ja lektiinitien aktiivisuudet olivat normaalit. Hänet on myös rokotettu meningokokkipolysakkaridirokotteella ja hänen rokotusvasteensa kaikkiin neljään serotyyppiin oli hyvä (MenY 0,3–46,9 µg/ml, MenW135 0,2–4,2 µg/ml, MenC 0,3–96,4 µg/ml, MenA 2,5–37,2 µg/ml). Pojalla on kotona varalla amoksisilliinilääkitys.

**POTILAS 3** on lähdökin äidin sisarentyttären poika (IV/1, KUVA). Hänellä todettiin kolmen kuukauden ikäisenä suvussa aikaisemmin osoitettu geenimutaatio, joka on diagnostinen löydös. Sen vuoksi hänelle ei tehty immunologia tutkimuksia. Hänelle on aloitettu penisilliinestohoito ja kirjoitettu lähete keskussairaalan lastenpoliklinikkaan rokotusohjelman suunnittelua varten.

## Immunobiologiset tutkimukset

Seerumin properdiinipitoisuus tarkistettiin myös western blotting -menetelmällä. Vertailuun otettiin kaksi terveiden henkilöiden seeruminäytettä. Kaikki seerumit laimennettiin suhteessa 1:50. Properdiini tunnistettiin polyklonaalisella properdiinivasta-aineella.

## Molekyyligeneettiset tutkimukset

Properdiinivajauksen vuoksi tutkimme properdiinigeenin sekvensoimalla geenin koodaavan alueen ja silmukointikohdat. Lähdekkipotilaalta löytyi nonsense-mutaatio eksonissa 9, jossa tryptofaania koodaavassa kodonissa 377 emäsjärjestys oli muuttunut ennenaikaiseksi lopetuskodoniksi (W377X). Mutaatio oli periytynyt äidiltä (KUVA 1), ja se esiintyi myös potilaan terveellä veljellä. Jatkotutkimuksissa äidin molemmat sisaret ja toisen sisaren tytär on todettu mutaation kantajiksi. Mutaatio on äskettäin todettu myös lähdekkipotilaan serkun pojalla. Isoäidiltä ei löytynyt mutaatiota. Mutaatio on siten periytynyt isoisältä, jonka tiedetään kuolleen infektiioon. Suku on kotoisin Satakunnasta. Kyseistä mutaatiota ei ole aikaisemmin kuvattu.

## Pohdinta

Aivokalvontulehdus eli meningiitti on lukinkalvonalaan tilaan kehittyvä infektio, jonka yksi merkittävä aiheuttaja on *Neisseria meningitidis* eli meningokokki. Meningokokin aiheuttamaan aivokalvontulehdukseen liittyvä kuolleisuus on pari prosenttia, mutta tautiin liittyy myös lisääntynyt pysyvien neurologisten vammojen ilmaantuvuus ja kuulovaurio (Huovinen ym. 2003). Meningokokin aiheuttama yleisinfektio voi esiintyä myös ilman aivokalvontulehdusoireita. Sepsis on taudinkuvaltaan vakavampi ja saattaa aiheuttaa perusterveen ihmisen kuoleman muutamassa tunnissa tehohoidosta huolimatta. Meningokokin aiheuttamaan aivokalvontulehdukseen tai sepsikseen on todettu liittyvän komplementtiproteiini properdiinin tai komponenttien C5–C9 puutos tai heikentynyt toiminta

(Sjöholm 1990). Komplementtipuutteisella henkilöllä on yli tuhatkertaisesti lisääntynyt riski saada meningokokki-infektio.

Yksittäisen meningokokki-infektion laukaisijana on kuitenkin harvoin komplementin puutos. Komplementin toiminnan häiriö tai puutos on todennäköisempi, jos potilaan suvussa esiintyy meningokokki-infektioita tai infektion aiheuttaja on terveillä ihmisillä suhteellisen harvinainen serotyyppi eli W-135, X, Y tai Z. Yhdysvalloissa potilaiden infektioiden yleisimmät serotyypit ovat C, Y ja W135. Koska potilaamme vasta-aineet serotyyppiä Y kohtaan olivat lisääntyneet jo ennen rokotusta, on todennäköistä, että tämä serotyyppi oli diagnosoitiin johtaneen infektion aiheuttaja.

Properdiinin puutos on siinä määrin harvinainen, että tyyppillisestä taudinkuvasta on vaikea saada kirjallisuuden perusteella käsitystä. Merkittävää on kuitenkin harvinaisten serotyyppien esiintymisen lisäksi korkea sairastumisikä. Terveiden alttius meningokokki-infektioille on suurin lapsilla, kun taas properdiinipuutospotilailla keskimääräinen sairastumisikä on tuntemattomasta syystä selkeästi korkeampi (tässä tutkimuksessa 14 vuotta). Tosin tämänkin löydöksen voi aiheuttaa julkaisu- tai diagnosiharha.

Toistuvat meningokokki-infektiot ovat properdiinipuutospotilailla harvinaisia, mikä todennäköisesti heijastaa sairastetun infektion jälkeen taudilta suojaavien vasta-aineiden kehittymistä. Tästä huolimatta potilas on syytä immunisoida diagnoosin selvittyä tetravalentilla meningokokkirokotteella, joka antaa suojan serotyyppien A, C, W135 ja Y aiheuttamille infektioille. Koska kyseessä on polysakkaridirokote, pienille lapsille kehittyy huonosti vasta-aineita. Alle kaksivuotiaille kehittyy suojaavia vasta-aineita ainoastaan rokotteessa olevaa A-serotyyppiä kohtaan. Tästä syystä rokotusta kannattaa harkita vasta 24 kuukauden ikäisille. Yhdysvalloissa on saatavilla myös nevalenttinen meningokokkikonjugaattirokote, jota ei kuitenkaan ole Euroopan markkinoilla (CDC 2009). Ensiarvoisen tärkeää on myös suvun miespuolisten jäsenten tutkiminen. Jos geenimutaatio löytyy, on heidät immunisoitava tetravalenttisella rokotteella.

Niille suomalaisen suvun jäsenille, joilla todettiin properdiinin puutos, kirjoitettiin antibioottiestohoito kotiin otettavaksi kuumeen yhteydessä. Tämä menettely tuskin on pitkällä aikavälillä yhtä tehokas infektion estossa kuin taudilta suojaaminen rokottamalla. Rokottamattomille alle kaksivuotiaille lapsille peni-silliiniestolääkitys on kuitenkin tarpeen. On huomattavaa, että toistaiseksi ei ole olemassa rokotetta B-ryhmän meningokokkia vastaan. Tästä serotyypistä onkin nykyään tullut taval-lisin meningiitin aiheuttaja länsimaissa.

Kaikki properdiinigeenin mutaatiota kan-tavat eivät elämänsä aikana sairastu meningokokki-infektioon. On viitteitä siitä, että immuunipuolustuksen muiden osasten puut-teellinen toiminta lisää tautialttiutta. Sekä lektiinitien proteiinien pienet pitoisuudet että immunoglobuliini IgG2:n G2m(n)-allotyypin puuttuminen, joka liittyy heikkoihin vastei-siin polysakkaridiantigeeneille, on yhdistetty properdiininpuutospotilailla lisääntyneeseen alttiuteen sairastua meningokokki-infek-tioon (Späth ym. 1999, Bathum ym. 2006). Meningokokki-infektioon sairastuneella po-tilaallamme todettiin myös puutteellinen lektiinitien toiminta. Kahden puutoksen yh-distelmällä voi näin ollen olla infektioille altis-tava yhteisvaikutus. Olisikin suositeltavaa, että meningokokki-infektioon sairastuneilta ja hei-dän perheenjäseniltään tutkittaisiin komple-mentin eri reittien aktiivisuudet puutosten selvittämiseksi.

## Lopuksi

Suomalaisväestön komplementtigeenin mu-taatioita on aikaisemmin tutkittu vain harvois-sa tapauksissa. Väestömme geneettisen homo-geenisuuden vuoksi meille saattaa olla rikastu-nut vain muutamia geenimutaatioita.

Huomattavasti pienentyneen properdiini-pitoisuuden löytyminen meningokokin ai-heuttamaa aivokalvontulehdusta sairastavalta potilaalta saattaa paljastaa perinnöllisen pro-perdiininpuutoksen ja mahdollistaa geenites-tauksen avulla suvun mahdollisten riskihenki-löiden löytämisen. Heille voidaan aloittaa esi-merkiksi rokotusohjelma taudin estämiseksi. Näin pystyttäisiin myös vähentämään taudin jälkivaikutuksia. ■

**SANNA SEITSONEN, LL (väit.), erikoistuva lääkäri**  
HUS:n silmäsairaala  
ja Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti,  
lääketieteellisen genetiikan osasto  
00251 Helsinki

**MERJA HELMINEN, dosentti, erikoistuva lääkäri**  
Tampereen yliopisto  
ja TAYS:n lastenkliniikka

**HANNA JARVA, dosentti**  
**SEPPO MERI, professori**  
Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti,  
bakteriologian ja immunologian osasto ja  
infektiobiologian tutkimusohjelma  
ja HUSLAB, kliinisen mikrobiologian toimiala

**IRMA JÄRVELÄ, dosentti, erikoislääkäri**  
Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti,  
lääketieteellisen genetiikan osasto  
ja HUSLAB, molekyyli-genetiikan laboratorio

## Summary

### Properdin mutations a risk factor for meningitis

Properdin deficiency is a rare X-chromosomal single gene immunological disorder that causes an increased risk for severe infectious diseases, especially for *Neisseria meningitidis* in males. Here we describe a Finnish family with a novel mutation in the properdin gene. The index-patient was diagnosed to have meningococcal meningitis and severe properdin deficiency that was caused by a nonsense mutation in exon 9 (c.1164G>A; W377X). The mutation was inherited from his mother and was also detected in his brother, two maternal aunts, one female cousin and her son. Vaccinations and preventive antibiotics were given to all males at risk.

## KIRJALLISUUTTA

- Bathum L, Hansen H, Teisner B, ym. Association between combined properdin and mannose-binding lectin deficiency and infection with *Neisseria meningitidis*. *Mol Immunol* 2006;43:473–9.
- CDC. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:1042–3.
- Fredrikson GN, Westberg J, Kuijper EJ, ym. Molecular characterization of properdin deficiency type III: dysfunction produced by a single point mutation in exon 9 of the structural gene causing a tyrosine to aspartic acid interchange. *J Immunol* 1996;157:3666–71.
- van den Bogaard R, Fijen CA, Schipper MG, de Galan L, Kuijper EJ, Mannens MM. Molecular characterisation of 10 Dutch properdin type I deficient families: mutation analysis and X-inactivation studies. *Eur J Hum Genet* 2000;8:513–8.
- Fijen CA, van den Bogaard R, Schipper M, ym. Properdin deficiency: molecular basis and disease association. *Mol Immunol* 1999;36:863–7.
- Goonewardena P, Sjöholm AG, Nilsson LA, Pettersson U. Linkage analysis of the properdin deficiency gene: suggestion of a locus in the proximal part of the short arm of the X chromosome. *Genomics* 1988;2:115–8.
- Huovinen P, Meri S, Peltola H, Vaara M, Vaheeri A, Valtonen V, toim. *Mikrobiologia ja infektiosairaudet I–II*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2003.
- Jarva H, Meri S. Kliinisesti merkittävät komplementtipuutokset. *Duodecim* 2000;116:1367–74.
- Mathew S, Overturf GD. Complement and properdin deficiencies in meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:255–6.
- Schejbel L, Rosenfeldt V, Marquart H, Valerius NH, Garred P. Properdin deficiency associated with recurrent otitis media and pneumonia, and identification of male carrier with Klinefelter syndrome. *Clin Immunol* 2009;131:456–62.
- Sjöholm AG, Braconier JH, Söderström C. Properdin deficiency in a family with fulminant meningococcal infections. *Clin Exp Immunol* 1982;50:291–7.
- Sjöholm AG. Inherited complement deficiency states: implications for immunity and immunological disease. *APMIS* 1990;98:861–74.
- Späth PJ, Sjöholm AG, Fredrikson GN, ym. Properdin deficiency in a large Swiss family: identification of a stop codon in the properdin gene, and association of meningococcal disease with lack of the IgG2 allotype marker G2m(n). *Clin Exp Immunol* 1999;118:278–84.
- Truedsson L, Westberg J, Fredrikson GN, ym. Human properdin deficiency has a heterogeneous genetic background. *Immunopharmacology* 1997;38:203–6.
- Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001(a);344:1058–66.
- Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001(b);344:1140–4.
- Westberg J, Fredrikson GN, Truedsson L, Sjöholm AG, Uhlén M. Sequence-based analysis of properdin deficiency: identification of point mutations in two phenotypic forms of an X-linked immunodeficiency. *Genomics* 1995;29:1–8.

## SIDONNAISUUDET

**SANNA SEITSONEN:** Ei sidonnaisuuksia.

**MERJA HELMINEN:** Ulkomaan kongressimatka syksyllä 2009 (Baxter).

**HANNA JARVA:** Ei sidonnaisuuksia.

**SEPPO MERI:** Pitänyt luentoja lääkeyritysten koulutustilaisuuksissa (Roche, Schering). Saanut apurahan yritykseltä PNH-tutkimukseen (Alexion). Toimitusjohtajana bioalan yrityksessä Complementum.

**IRMA JÄRVELÄ:** Ei sidonnaisuuksia.