

Harri Isokuortti, Suvi Niku, Mihkel Meinberg, Tom Bäcklund, Kati Kaartinen ja Miia Valkonen

Veriripulista ECMO-hoitoon

Shiga-toksiinia erittävä enterohemorraginen *Escherichia coli* (ST-EHEC) aiheutti aiemmin terveelle noin 30-vuotiaalle potilaalle veriripulin ja käynnisti tromboottisiin mikroangiopatioihin kuuluvan hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän (HUS). Potilaamme taudinkuva oli poikkeuksellisen raju. Iskeemisen koliitin ja munuaisvaurion lisäksi kehittyivät vaikeat neurologiset oireet, pleura- ja sydänpussinesteen muodostus, verenvuoto keuhkoputkiin ja usean tekijän yhteisvaikutuksesta hengityksen ja verenkierron pettäminen. Kehonulkoinen happeuttamishoito (ECMO) pelasti potilaan vaikeimman tilanteen yli, ja moniammatillinen yhteistyö johti hyvään toipumiseen. Shiga-toksiinia tuottava EHEC-tartunta saadaan ruuan välityksellä, joten tartunnan varmistuttua sen lähde tulee pyrkiä selvittämään lisätapausten välttämiseksi.

Hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän (HUS) diagnostisia löydöksiä ovat mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia, trombositopenia ja mikrotrombeista johdettavat elinhäiriöt, erityisesti munuaisten vajaatoiminta (1). HUS on ”tyypillinen” silloin kun sen laukaisijana toimii Shiga-toksiinia erittävän *E. coli* tai *Shigellan* aiheuttama infektio (2). Aikuisilla tyypillinen HUS on harvinainen. Kuvaamme potilastapauksen, jossa aikuisen tauti oli poikkeuksellisen raju.

Oma potilas

Teho-osaston aamukierrolla ihmeteltiin aiemmin terveen noin 30-vuotiaan potilaan sairautta. Potilaalta oli laparotomiassa poistettu osa paksusuolesta kuolion vuoksi, ja hänelle oli tehty poikittaisen paksusuolen avanne.

Sairaus oli alkanut kolme vuorokautta aiemmin pahoinvoinnilla ja vasemmalle alavatsalle painottuvalla vatsakivulla. Runsas veriripuli sai potilaan hakeutumaan hoitoon. Tietokonetomografiassa (TT) havaittiin raju koliitti, ja lähettävässä sairaalassa pohdittiin iskemiaa sen aiheuttajaksi. Potilas siirrettiin yliopistosairaalan päivystykseen. Suoliston verenkierrossa ei todettu tukoksia TT-angiografian perusteella, joten päädyttiin infektiokoliittidiagnoosiin.

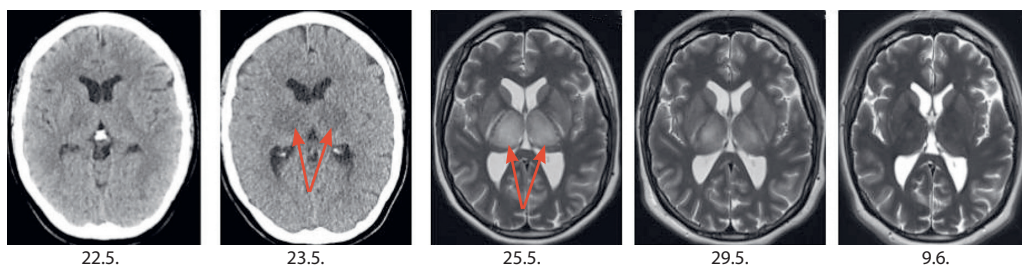
Mikrobiäläkehoito keftriaksonilla aloitettiin. Niukke-nevan diureesin ja suurentuneen plasman kreatiniinipitoisuuden (158 µmol/l) tulkittiin johtuvan kuivumisesta, ja potilas siirtyi sisätautivalvontaosastolle nesteytyksen

toteuttamiseksi. Infektiopäivystäjän ohjeistamana otettiin ulosteen bakteeriviljely ja nukleinihaponosoitustesti sekä *Clostridioides difficile* toksinigeenin nukleinihaponosoitus sivelynäytteenä peräsuolesta, sillä ripuli oli loppunut. Kipu jatkui, ja kun kolonoskopiassa todettiin paksusuolella selvät kuolion piirteet, potilas leikattiin. Hänet siirrettiin jatkohoitoon teho-osastolle.

Teho-osaston aamukierrolla potilas vastaili harvasanaisesti. Harvasanaisuudesta ei huolestuttu, sillä potilaan äiti oli aiemmin kertonut lievistä kehitysviivästy-mästä, joka tulisi huomioida potilasta haastateltaessa. Muutoin neurologiassa, hengityksessä tai verenkierrossa ei todettu poikkeavaa. Vatsa oli leikkauksen jäljiltä ki-peä, ja stooma oli tuottanut veristä nestemäistä eritettä. Vatsaontelon sisäinen paine oli normaali. Virtsaneritys oli kokonaan ehtynyt.

Laboratoriotutkimuksissa plasman kreatiniinipitoisuus oli 391 µmol/l ja ureapitoisuus 20 mmol/l. Potilaalle oli kehittynyt myös merkittävä anemia ja trombositopenia, hemoglobiinipitoisuus oli 85 g/l ja veren trombositymäärä $54 \times 10^9/l$. Mahdollista tromboottista mikroangiopatiaa ajatellen tehtiin myös hemolyy-situtkimukset (mukaan lukien punasolufragmenttien määräitys) ja von Willebrand -tekijää pilkkovan entsyymin, ADAMTS13:n (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), aktiivisuuden määräitys.

Potilaan neurologinen tilanne heikentyi päivän aikana. Hän muuttui voipuneemmaksi, oli ajoittain tuijotteleva ja hänen yläraajoihinsa ilmaantui toonisia nykäyksiä, jotka tuntuivat provosoituvan kosketuksesta. Iltapäivällä tehtiin yhteenvetoa: Coombsin koe oli negatiivinen ja plasman haptoglobiinipitoisuus oli mit-taamattoman pieni. Plasman ADAMTS13-aktiivisuus



KUVA 1. Potilaan aivojen kuvantamistutkimuksissa (pään tietokonetomografia ja magneettikuvauksen T2-sekvenssit) havaitaan selvästi erityisesti talamusalueen muutosten kehittyminen ja häviäminen (nuolet).

oli 41 % eli normaali ja punasolujen fragmentaatioaste oli 2 %. Sisätautivalvonnassa otettu ulostenäyte oli nyt vastattu. Siinä todettiin Stx2-Shiga-toksiinia tuottava, ruuan välityksellä tarttuva enterohemorraginen *E. coli* (EHEC). Diagnoosiksi tarjoutui tyypillinen HUS. Helpotus yleensä hyväennusteisesta taudista vaihtui huoleksi ruokamyrkytysepidemiasta, kun selvisi, että potilas työskentelee kouluruokalassa. Mikrobilääkehoito lopetettiin. Tartuntatauti-ilmoitus tehtiin ja tartunnan jäljitys aloitettiin.

Seuraavien kolmen tehohoitovuorokauden aikana neurologiset oireet etenivät ja hemolyyysi jatkui. Raa-jojen säpsähtelyä esiintyi edelleen, ja potilaan tajunta heikkeni. Neurologisia oireita pidettiin ureemisena enkefalopatiana tai HUS:n keskushermostokomplikaationa. Dialyysihoito aloitettiin toisena tehohoitopäivänä SLEDD-muotoisena (sustained low-efficiency daily dialysis). Samana päivänä tehty EEG-löydös sopi metaboliiseen enkefalopatiaan.

Neljäntenä tehohoitopäivänä tehdyssä pään magneettikuvauksessa todettiin tyvitumakkeiden ja talamuksien alueella symmetrisesti turvotusta. Neuroradiologi vahvisti näiden sopivan HUS:n aiheuttamiksi (KUVA 1). Epileptiseksi sopivan kohtauksen jälkeen aloitettiin levitirasetaamilääkitys ja potilas intuboitiin. Vakavien keskushermosto-oireiden jatkuessa päädyttiin nefrologin konsultaation jälkeen aloittamaan ekulitsumabihoito (900 mg laskimoon).

Seuraavien kahden tehohoitovuorokauden suurimpana huolena oli heikentynyt tajunta, jonka vuoksi hengityspotkea ei voitu poistaa. Hengitys sujui spontaanisti ventilaattorin ollessa ilman sisäänhengityksen painetukea, ja sisäänhengitysilman hapen osuus oli 35 %. Verenkierron tueksi ei tarvittu vasaaktiivisia lääkkeitä. Sedaatiotauolla potilas puri intubaatioputken kalvosimen letkuun reiän, ja intubaatioputki jouduttiin vaihtamaan. Vaihdon yhteydessä todettiin runsas verenvuoto keuhkoputkiin ilman selvää traumaata.

Potilaan kaasujenvaihto ja verenkierto pettivät. Hänet siirrettiin LUCAS-paineluelvityslaitetta käyttäen leikkaussaliin, jossa aloitettiin VA-ECMO-hoito (venoarterial extracorporeal membrane oxygenation) sekä poistettiin kirkasta sydänpuussi- ja pleuranestettä. Vatsan ja rintakehän TT:ssä todettiin runsas verenvuoto

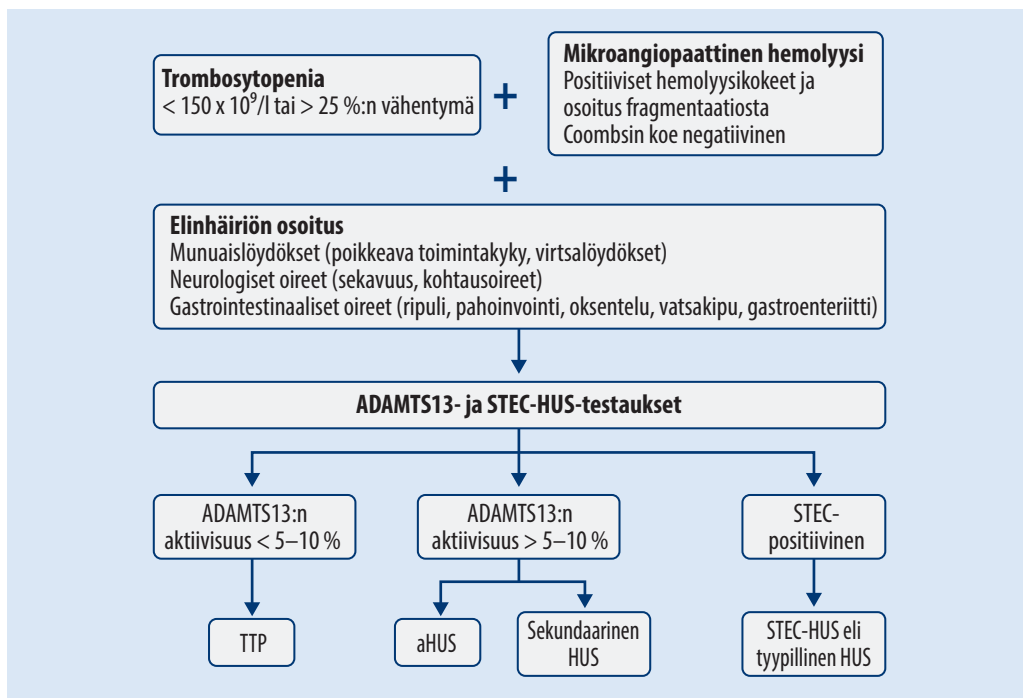
vatsaonteloon, jonka syyksi sopi paineluelvityslaitteen aiheuttama pernan repeämä. Avokirurgisena ja toimenpideradiologisena hybriditoimenpiteenä tukittiin perna-valtimo sekä poistettiin perna ja runsaasti hyytymää vatsaontelosta. ECMO-hoito lopetettiin jo seuraavana iltana. Potilas siirtyi takaisin entiselle tehohoitopaikalleen.

Potilaan tajunta pysyi heikentyneenä, joten kymmenen vuorokauden kuluttua tehohoidon alusta tehtiin henkitorviavanne. Seuraavien neljän vuorokauden aikana potilaan tila koheni kehoituksia noudattavaksi. Trakeostomiakanyyli poistettiin 18. tehohoitopäivänä. Hemolyyysi jatkui varsin pitkään, ja potilas sai yhteensä kolme annosta ekulitsumabia, viimeisimmän 20. tehohoitopäivänä. Ekulitsumabihoiton aikana potilas sai mikrobilääkeprofylaksin sekä pernanpoiston vuoksi asianmukaiset rokotteet (pneumokokki- ja meningokokkrokotteet). Tehohoito jatkui 24 vuorokautta, ja pian tämän jälkeen myös dialyysihoidot päästiin lopettamaan.

Potilaalle jäi vasenvoittoisesti lihasheikkoutta, jonka syinä olivat osin tehohoitoa vaatinut sairaus ja osin HUS:n aiheuttamat aivomuutokset, jotka aivojen seurantakuvissa olivat hyvin vetäytymässä (KUVA 1). Kuntoutusta varten potilas siirtyi neurologiselle vuodeosastolle, josta hän kotiutui hyväkuntoisena toipilaana noin kahden kuukauden sairaalahoidon jälkeen. Kotiutumisvaiheessa plasman kreatiinipitoisuus oli 101 $\mu\text{mol/l}$ ja noin viiden kuukauden kuluttua sairastumisesta 88 $\mu\text{mol/l}$ (viitealueella). Potilasasiakirjat ja puhelimella tavoitettu äiti vahvistivat neuropsykologisen kuntoutuksen sujuvan hyvin ja potilaan voivan erinomaisesti.

Pohdinta

HUS kuuluu tromboottisiin mikroangiopatioihin. Sen laukaisijana voi toimia Shiga-toksiinia tuottava taudinaiheuttaja (tyypillinen HUS), oikotien yliaktivaatio (epätyypillinen HUS, aHUS) tai jokin muu suoraan tai vasta-aineen välityksellä endoteeliä vaurioittava tekijä (sekundaarinen HUS) (KUVA 2). Tyypillisen HUS:n esiintyvyys on lapsilla Suomessa noin 0,57/100 000 tapausta vuodessa, aikuisilla vieläkin harvinaisempi (3).



KUVA 2. Primaaristen tromboottisten mikroangiopatioiden luokittelu. Punasolujen yli 1 %:n fragmentaatioaste riittää tromboottisen mikroangiopatian diagnoosiin, jos muita syitä punasolujen fragmentaatiolle ei voida osoittaa (10).

ADAMTS13 = a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; aHUS = epätyypillinen hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, STEC-HUS = Shiga-toksiinin aiheuttama HUS, TTP = tromboottinen trombosytopeeninen purpura

Shiga-toksiini on voimakas solumyrkky, joka vaurioittaa erityisesti endoteeliä, voimakkaimmin munuaiskeräsissä (2). Noin joka neljännelle potilaalle jää pitkäaikaisia munuaisongelmia (munuaisten vajaatoiminta, proteinuria tai hypertensio) (3). HUS:iin liittyy usein munuaisvaurion lisäksi myös muiden elimien vaurioita. Näistä tyypillisimpiä ovat neurologiset ongelmat, joita on jopa 33 %:lla potilaista (3). Keskushermostoilmentymiä ovat muun muassa tajunnan heikkeneminen, kouristukset ja aivoinfarktit (4). Magneettikuvauksessa havaitaan tyypillisesti molemminpuolisesti T2-hyperintensiivisyyttä ja T1-signaalinvaimentumaa tyvitumakkeissa, talamuksissa ja aivorungossa, kuten potilaallammekin (5).

Potilaallamme todettuja HUS:n ilmentymiä muissa elimissä olivat iskeeminen koliitti, pleura- ja sydänpussinesteily sekä sydänlihaskalvamo (6). Myös verenvuotoa keuhkoputkiin on raportoitu, vaikkakin tämä on erittäin harvinainen HUS:n komplikaatio (7). Verenvuoto

hengitysteihin ja positiivinen paineentilaatio yhdistettynä jo olemassa olevaan sydänpussin ja pleuran nestemuodostukseen aiheuttivat hemodynamiikan pettämisen. ECMO-hoito voi olla hengen pelastava hoito vaikean verenkierto- tai hengitysvajauksen yhteydessä (8).

Vaikeaoireisen tyypillisen HUS:n lisähoitona on käytetty komplementinestoa (9). Komplementin aktivaatio sekundaari-ilmiönä voi lisätä kudostuhhoa. Potilaallemme aloitettiin ekulitsumabi, joka on humanisoitu C5-vasta-aine. Eculitsumabi sitoutuu C5-molekyyliin ja estää komplementin lopputuotteiden C5a:n ja C5b-9:n (MAC) tuotannon. Eculitsumabihoito lisää riskiä sairastua kapselillisten bakteerien aiheuttamiin tauteihin, minkä vuoksi on huolehdittava pneumokokki- ja meningokokkirokotteista tai annettava nämä kattava mikrobilääkeprofylaksi.

EHEC-tartunta saadaan yleensä ruuan, erityisesti raa'an lihan välityksellä. EHEC-kannaksi tarkentui O157:H7, Stx-ala-tyyppi 2a, joka

assosioituu vakavaan taudinkuvaan. EHEC-tartunnan varmistuttua tulee lopettaa mikrobilääkitykset, jottei toksineja vapautuisi enempää bakteerien kuollessa. Suomessa suurin osa HUS-tapauksista liittyy O157-serotyypin aiheuttamiin infektoihin (3).

Laajoista selvittelyistä huolimatta tartunnan lähde jäi pimentoon, eikä potilaan lähipiirissäkään ollut sairastuneita. Myös ulostenäytteet saman talouden muista henkilöistä jäivät negatiivisiksi. Potilaamme harrasti metsästystä, ja kotona tarjoiltu hirvenliha oli alustavasti ST-EHEC-positiivinen, mutta signaali oli heikko eikä kantaa saatu tarkemmin tyypitetyksi. Potilaan työpaikalla, koulun ruokalassa, otetut ruokanäytteet olivat negatiiviset. Lisäksi ruokavirasto vertasi potilaan EHEC-kannan sekvenssiä eläin- ja elintarvikesekvenssikokoelmaan (yli 700 sekvenssiä), mutta läheisiä osumia ei löytynyt.

HARRI ISOKUORTTI, LT, neurologian erikoislääkäri, tehohoidon lisäkoulutettava
HUS, Leikkaus- ja tehohoitokeskus, Siltasairaalan teho-osasto

SUVI NIKU, LT, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri
HUS, Tulehduskeskus, infektiosairauksien klinikka

MIHKEL MEINBERG, LL, anestesio logian ja tehohoidon erikoislääkäri, sydänanestesio logian erityis pätevyys
HUS, Leikkaus- ja tehohoitokeskus, DESAIC

TOM BÄCKLUND, LL, sisätautien erikoislääkäri, tehohoitolääkäri, EDIC
HUS, Leikkaus- ja tehohoitokeskus, Siltasairaalan teho-osasto

KATI KAARTINEN, LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
HUS, Vatsakeskus, nefrologian klinikka

Nuoren naisen musta suoli aiheutti teho-osaston aamukierroilla ihmettelyä, ja laboratoriovastaukset toivat mieleen tromboottisen mikroangiopatian. Diagnostinen ”heureka-hetki” syntyi, kun ST-EHEC varmistui ulostenäytteestä. Onneksi ruokamyrkytys epidemiaa ei todettu.

Lopuksi

Munuaisten äkillisen vajaatoiminnan taustalla kannattaa muistaa tromboottisen mikroangiopatian mahdollisuus, sillä tilanne vaatii usein spesifistä hoitoa ja hoidon aloittamisella on kiire. HUS:n ennuste on nykyaikaisin tukihoitoin hyvä – niin meidänkin potilaallamme, jonka HUS oli tyypillinen mutta taudinkuva epätyypillisen raju. Moniammatillinen yhteistyö johti hyvään toipumiseen. ■

MIIA VALKONEN, LT, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri, tehohoitolääkäri, EDIC, apulaisylilääkäri
HUS, Leikkaus- ja tehohoitokeskus, Siltasairaalan teho-osasto

VASTUUTOIMITTAJA
Otto Helve

SIDONNAISUUDET

Harri Isokuortti: Ei sidonnaisuuksia

Suvi Niku: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AbbVie, Pfizer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda)

Mihkel Meinberg: Ei sidonnaisuuksia

Tom Bäcklund: Ei sidonnaisuuksia

Kati Kaartinen: Apuraha (Alexion, MSD, Janssen-Cilag, Novartis), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Alexion, Amgen, Novo Nordisk, Janssen-Cilag, BMS/Celgene, Grunenthal), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Alexion), muut sidonnaisuudet (Novartis)

Miia Valkonen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1035–50.
2. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005;365:1073–86.
3. Ylinen E, Salmenlinna S, Halkilahti J, ym. Hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Pediatr Nephrol* 2020;35:1749–59.
4. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, ym. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1218–28.
5. Jeong YK, Kim IO, Kim WS, ym. Hemolytic uremic syndrome: MR findings of CNS complications. *Pediatr Radiol* 1994;24:585–6.
6. Khalid M, Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol* 2019;34:2495–507.
7. Piastra M, Ruggiero A, Langer A, ym. Pulmonary hemorrhage complicating a typical hemolytic-uremic syndrome. *Respiration* 2004;71:537–41.
8. Willers A, Mariani S, Maessen JM, ym. Extracorporeal life support in thoracic emergencies: a narrative review of current evidence. *J Thorac Dis* 2023;15:4076–89.
9. Walsh PR, Johnson S. Eculizumab in the treatment of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019;34:1485–92.
10. Kaartinen K, Martola L, Meri S. Epätyypillinen hemolyttis-ureeminen oireyhtymä. *Duodecim* 2017;133:539–47.