

Klaus Kartila ja Seppo Meri

Komplementtijärjestelmän säätelyhäiriöiden kliiniset ilmentymät

Komplementtijärjestelmän säätelyhäiriöihin liittyvät sairaudet ovat harvinaisia kokonaisuuksia, joita ei sovi kuitenkaan mahdollisten hengenvaarallisten komplikaatioiden vuoksi unohtaa. Kliinisen oirekuvan perusteella kohtauksittaisella vatsakipuiliijalla tai hammastoimenpiteestä anafylaktisen reaktion saaneella potilaalla voi olla perinnöllinen angioedeema (HAE), munuaisten akuuttia vajaatoimintaa sairastavalla epätyypillinen hemolyytis-ureeminen oireyhtymä (aHUS) tai C3-glomerulopatia (C3G), epätyypillisestä infektioherkkyydestä kärsivällä sille altistava komplementtipuutos tai hemolyyttistä anemiasa sairastavalla kohtauksittainen yöllinen hemoglobiuria (PNH). Kliinikolle tärkeää on tiedostaa näiden sairauksien olemassaolo, tunnistaa tarkemmista komplementtiselvittelyistä hyötyvät potilaat ja tulkita laboratorio-diagnostiikan tuloksia. Komplementtijärjestelmän häiriöihin on saatavilla yhä enemmän uusia hoitoja.

Komplementtijärjestelmän tehtävänä on huolehtia kehon puhtaanapidosta ja torjua infektioita, mutta se voi aiheuttaa tulehdusta ja kudostuhoa. Komplementtijärjestelmä koostuu 50:stä plasmassa kiertävästä tai solukalvoihin kiinnittyneestä proteiinista (**TAULUKKO 1**). Se on evoluutiossa säilynyt hyvin samankaltaisena, merkittävänä osana kehon tasapainon ylläpitoa ja luontaista immunitettia, mutta sillä on merkitystä myös adaptiivisen immuunivasteen käynnistämisessä ja säätelyssä (1). Komplementtijärjestelmän kaskadimainen aktivoituminen jaetaan klassiseen, oikotien ja lektiinitien aktivaatioreittiin (**KUVA 1**). Järjestelmään kuuluu erilaisia säätelijöitä ja reseptoreja.

Komplementin eri osiin voi liittyä sekä synnynnäisiä että hankinnaisia puutoksia. Komplementtipuutoksista johtuvat kliiniset ilmentymät ovatkin kirjava joukko eri elinjärjestelmien ongelmia (2). Esimerkkejä näistä ovat klassisen tien puutoksesta johtuva immunokompleksien kerääntyminen, jota seuraavat systeemisen lupus erythematosuksen (SLE) kaltainen tauti, lopputien puutoksista johtuva alttius *Neisseria*-infektioille sekä säätelytekijä C1:n estäjän puutoksesta johtuva perinnöllinen angioedeema (HAE) (3). Nämä sairaudet voivat olla jopa

hengenvaarallisia. Harvinaisuutensa vuoksi ne sekoitetaan helposti muihin yleisempiin tautitiloihin. Tautien ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi on saatu uusia hoitokeinoja (4). Henkilöille, joilla on meningokokkitaudille altistava komplementtipuutos, pitää antaa kattavat meningokokkrokotukset. Kudostuhoa aiheuttaviin tauteihin puolestaan on saatavilla yhä enemmän komplementin estäjälääkkeitä.

Aktivoitumisreitit

Eri tekijät voivat aktivoida komplementtijärjestelmää tilanteen mukaan. Se ei saa kuitenkaan aktivoitua väärässä paikassa tai liian voimakkaasti. Siksi sen toiminta on tarkkaan säädeltyä. Komplementin kolmeen aktivaatioreittiin liittyy kaskadimaista entsyymaattista aktivaatiota, joka johtaa voimakasaktiivisten molekyylien (C3b, C3a, C5a, C5b-9) muodostumiseen. Oikotiessä aktivaatio käynnistää ketjureaktion, joka ylläpitää ja vahvistaa itse itseään. Aktivaation kolme tärkeintä seurausta ovat kohderakenteiden opsonisaatio, valkosolujen houkuttelu ja aktivointi sekä mikrobien suora tuhoaminen (**KUVA 1**) (5).

Klassista reittiä aktivoivat vasta-aineet, CRP ja monet soluista vaurion yhteydessä va-

TAULUKKO 1. Komplementtijärjestelmän funktionaaliset osat.

Komplementin osa	Tehtävä
C1q	Kiinnittyminen antigeeni-vasta-ainekomplekseihin ja patoge- geenien pinnalle
MBL	Kiinnittyminen sienten pinnalla olevaan mannaaniin
C1r, C1s, C2b, Bb, D, MASP-1, MASP-2	Aktivoivat entsyymit
C3b, C4b	Kohteisiin kovalentisti sitoutuvat opsoniinit
C3a, C5a	Tulehdusta aiheuttavat anafylatoksiinit
C5b, C6, C7, C8, C9	Membraanituhokompleksiin osallistuvat proteiinit
CR1, CR2, CR3, CR4, C1qR, C3aR, C5aR1, C5aR2	Komplementtireseptorit
C1-INH, C4bp, CR1, MCP, DAF, H, FHR1–5, I, P, klasteriini, vitronektiini, protektiini (CD59)	Komplementin säätelytekijät

Bb ja D ovat seriiniproteaaseja. Oikotiessä tekijä D pilkkoo B:n aktiiviseen Bb muotoon

C1-INH = C1:n estäjä; CR = komplementtiresptori; C4bp = C4b:hen sitoutuva proteiini; DAF = decay-accelerating factor; FHR = tekijä H:n kaltainen proteiini; MASP = mannoosia sitovaan lektiiniin yhteydessä oleva seriini-proteaasi; MBL = mannoosia sitova lektiini; MCP = membraanikofaktori

pautuvat rakenteet. Sillä on merkittävä osuus sekä luontaisen että adaptiivisen immunitietin toiminnassa. Klassisen ja lektiinitien C3-konvertaasi C4b2b aktivoi C3-proteiineja C3b:ksi, jotka päällystävät mikrobeja tai muita kohderakenteita, kuten kudostuhon yhteydessä vapautuneita rakenteita. Kohdemikrobit tuhoetaan tai merkitään helpommin valkosoluille fagosytoitaviksi ja paikallinen tulehdusvaste voimistuu (5). Aktivaatio etenee C5b-9-solutuhokompleksin (MAC) muodostumiseen, joka rei'ittää solukalvon ja kohteena oleva solu kuolee (2).

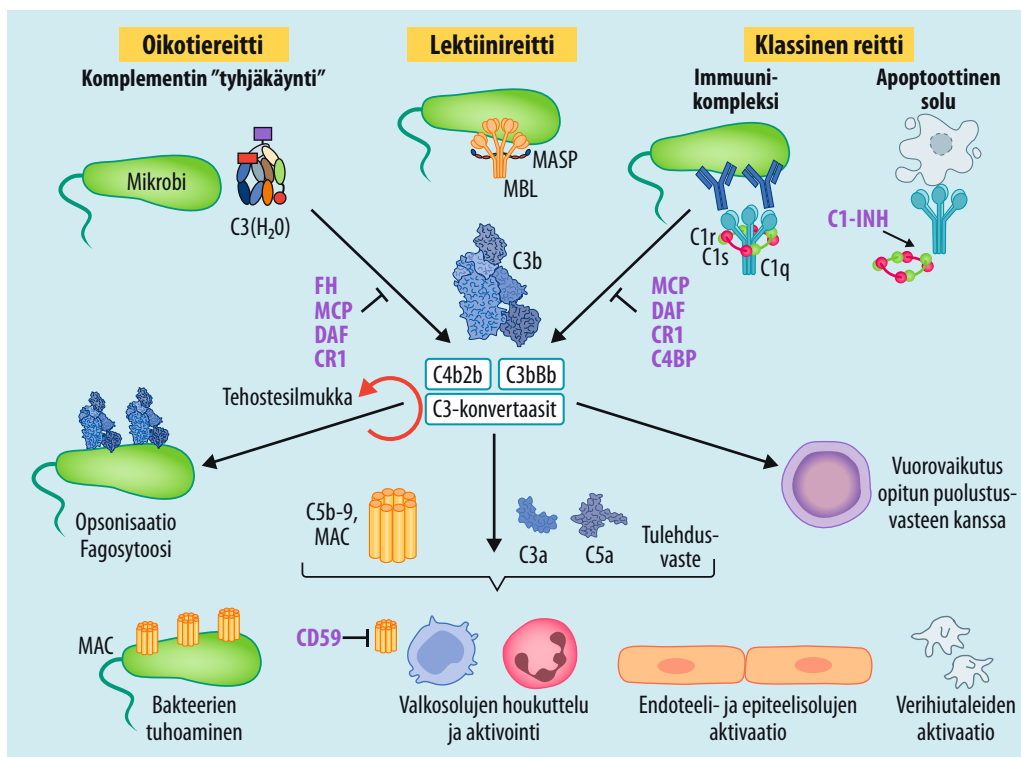
Oikotiereitti on jatkuvassa valmiudessa reagoimaan nopeasti. Oikotien ketjureaktiossa C3-konvertaasi C3bBb aktivoi lukuisia C3-molekyylejä C3b-muotoon, mikä mahdollistaa uusien konvertaasien muodostumisen. Näin aktivoivat kohdepinnat saadaan päällystettyä C3b-molekyyleillä muutamissa minuuteissa. Oikotien aktivaatio tapahtuu automaattisesti pinnoilla, jollei mikään sitä estä. Sen tuloksena syntyy tulehdusreaktioita aiheuttavaa anafylatoksiini C5a:ta ja MAC-komplekseja. Voimakas aktivaattori, esimerkiksi bakteerien lipopolysakkaridi, voi yhden tunnin aikana kuluttaa suurimman osan veren komplementista ja aiheuttaa septisen sokin. Omia solujamme ja kudoksiamme suojaavat monet säätelijämolekyylit (2,7). Inertit rakenteet, kuten titaani, grafiitti tai teflon, eivät aktivoi komplementtia, koska niistä puuttuvat C3b:n sitoutumiseen tarvittavat hydroksyy-

li- tai aminoryhmät, joita on yleensä kaikilla biologisilla pinnoilla.

Säätelijät

Komplementtijärjestelmä tarvitsee säätelyteki-
jöitä tarkoituksenmukaisen toiminnan takaa-
miseksi ja yliaktivaation hillitsemiseksi (**TAU-
LUKKO 2**). Hallitsematon aktivaatio väärässä pai-
kassa tulee pystyä tehokkaasti estämään ja omat
rakenteet kyetä erottamaan vieraista (5). Hallit-
sematon aktivaatio aiheuttaa suurimman osan
komplementtiin liittyvistä ongelmista: tulehdus-
reaktioita ja komplementtivalitteista kudostu-
hoa. Solukalvoillamme ovat säätelijät suojaavat
suoraan omia solujamme. Liukoinen tekijä H es-
tää liiallista aktivaatiota veressä ja kykenee erot-
telemaan omia rakenteita vieraista. C1:n estäjä
(C1-INH) estää C1-kompleksissa olevia C1r- ja
C1s-entsyymejä. Näin klassisen tien C3-konver-
taasia (C4b2b) ei pääse muodostumaan hallitse-
mattomasti (5). Aktiivisen C1-kompleksin kiin-
nittyessä esimerkiksi vasta-aineisiin estäjä ei toi-
mi ja aktivaatio pääsee etenemään (2). C1-INH
estää myös kiniinijärjestelmän kautta syntyvän
bradykiniinin muodostumista. Bradykiniini on-
kin todennäköisesti tärkein angioedeemakohta-
uksia aiheuttava tekijä (8).

Tekijä I (C3b/C4b-inaktivaattori) kiertää
plasmassa aktiivisena mutta kykenee inaktivoi-
maan komplementin C3b- ja C4b-molekyylejä
vain, kun omien solujen pinnalla ilmentyvät



KUVA 1. Komplementin aktivaatio ja toiminta. Komplementtijärjestelmä koostuu kolmesta eri reitistä. Klassinen reitti aktivoituu immuunikompleksien muodostuessa kohdemikrobien tai apoptoottisista soluista paljastuvien rakenteiden pinnalle, mikä johtaa C1-kompleksin aktivoitumiseen. Reitti saa alkunsa, kun C1q kiinnittyy antigeenien pinnalla oleviin IgG- (erityisesti IgG1 ja IgG3 alaluokat) tai IgM-luokan vasta-ainemolekyyleihin. C1q voi myös kiinnittyä suoraan joidenkin kohteiden pinnalle tai C-reaktiivisen proteiinin (CRP:n) välityksellä. Immunologinen hahmontunnistus aktivoi lektiiniireitin, kun mannoosia sitova lektiini (MBL) tai asetyloituneita rakenteita tunnistavat fikoliinit (1, 2 ja 3) sitoutuvat kohderakenteisiin mikrobin, erityisesti kandida-hiivan ja muiden sienten pinnoilla. Molemmat reitit johtavat klassisen tien C3-konvertaasin, C4b2b:n muodostumiseen. Oikotiereitti on jatkuvasti hiukan aktiivinen C3:n spontaanin hydrolyysin seurauksena. Koska mikrobeista usein puuttuvat komplementin estäjät, ne aktivoivat oikotien C3-konvertaasin, C3bBb:n. C3bBb kykenee pilkkomaan uusia C3-proteiineja C3b:ksi, jotka muodostavat uusia C3-konvertaasientsyymejä sitomalla tekijä B:tä, jonka tekijä D aktivoi. Tämän tehostesilmukan kautta muodostuu jatkuvasti aktiivista C3b-muotoa, jolla päällystetään vieraat kohderakenteet. Komplementin aktivaatio johtaa kohderakenteiden opsonisaatioon ja fagosytoosiin C3b:n ker-tymisen myötä, siihen, että C5b-9-solutuhokompleksi (MAC) tuhoaa bakteereja suoraan, sekä tulehdusreaktion voimistumiseen, joka saa aikaan valkosolujen, endoteeli- ja epiteelisolujen ja verihütaaleiden aktivoitumisen. Elimistön omat solut pystyvät tehokkaasti estämään komplementin aktivaation solukalvojen ja liukoisten estäjien avulla (merkitty violetilla värillä). Sääteilytekijät ohjaavat ja hillitsevät aktivaatiota varmistaen sen tarkoituksen-mukaisen toiminnan. Patogeeniset mikrobit pystyvät usein väistämään komplementtivälitteisen tuhon, jolle niit-ä vastaan ole kehittynyt vasta-aineita.

kofaktoriproteiinit tai liukoiset tekijät (C4bp tai tekijä H) toimivat inaktivaation kofaktori-na. Näin sekä plasman että solukalvojen kofak-toriproteiinit estävät komplementin liiallista aktivaatiota ja suojelevat omia solujamme. So-lukalvojen kofaktoriproteiineja ovat komple-menttireseptori 1 (CD35/CR1) ja membraani-kofaktori (CD46/MCP, membrane cofactor protein). Näitä ei ole mikrobien pinnoilla, mut-ta evoluution myötä erityisesti orthopox-ryh-

män virukset, kuten isorokko ja m-rokko, ovat kaapanneet näiden geenit ja muokanneet ne omiin tarkoituksiinsa estämään komplement-tivälitteistä neutralisaatiota (9). Osa komple-mentin säätelijöistä pystyy hajottamaan C3-konvertaasi-entsyymikomplekseja (C4b2b ja C3bBb). Tämä "decay accelerating" -toiminto on seuraavilla tekijöillä: decay accelerating fac-tor (DAF/CD55), CR1, C4bp ja tekijä H.

Tekijä H erottelee omia ja vieraita raken-

TAULUKKO 2. Komplementin säätelytekijöiden tehtävät.

Säätelytekijä	Tehtävä
C1-INH (C1:n estäjä)	Estää C1:n ja C1s:n entsyymitoimintaa, estää bradykiniinin tuotantoa
C4bp (C4b:hen sitoutuva proteiini)	Estää C2:n sitoutumista C4b:hen, kofaktori C4b:n inaktivaatiossa, hajottaa C4b2b-konvertaasia
CR1 (komplementtiresptori 1)	Estää C2:n sitoutumista C4b:hen, sekä B:n sitoutumista C3b:hen, kofaktori C4b:n ja C3b:n inaktivaatiossa, hajottaa C4b2b- ja C3bBb-konvertaaseja
Tekijä H	Kilpailee B:n kanssa C3b:hen sitoutumisesta, kofaktori C3b:n inaktivaatiossa, hajottaa C3bBb-konvertaasia
Tekijä I	Proteaasi, joka pilkkoo C3b:tä ja C4b:tä inaktiivisiksi, tarvitsee kofaktorin
DAF (decay accelerating factor), CD55	Membraaniproteiini, joka irrottaa Bb:n C3b:stä ja C2b:n C4b:stä
MCP (membraanikofaktori), CD46	Membraanikofaktori C3b:n ja C4b:n inaktivaatiossa tekijä I:n toimesta
Protektiini, CD59	Laajasti solukalvoilla ilmentyvä proteiini, joka suoja elimistön omia soluja membraanituhokompleksilta
Properdiini (P)	Voimistaa oikotien C3-konvertaasin (C3bBb) toimintaa
Tekijä H:n kaltaiset proteiinit (FHR1–5)	Toimivat tekijä H:n vastaavikuttajina eli voimistavat komplementin aktivaatiota

teita siten, että se sitoutuu omien solujemme negatiivisesti varautuneisiin sialihappoihin ja glykosaminoglykaaneihin (10). Patogeeniset mikrobit ovat kuitenkin oppineet väistämään komplementtia tuottamalla pinnalleen spesifisiä tekijä H:ta sitovia proteiineja (11). Esimerkiksi meningokokeilla on pinnallaan tekijä H:ta sitovia proteiineja, joita on hyödynnetty B-meningokokkrokotteissa (12).

Membraanituhokompleksin muodostumista estää solukalvoon ankkuroitunut protektiini (CD59). Se toimii rajoittamalla C9-molekyylin polymerisoitumista (13). Liukoiset estäjät vitronektiini ja klasteriini puolestaan estävät muodostuvan loppupään kompleksin (C5b-7) tarttumista solukalvon fosfolipidikerrokseen. Myös syöpäsolut puolustautuvat komplementtia vastaan ilmentämällä komplementin estäjiä tai tuottamalla ja sitomalla pinnalleen liukoisia säätelijöitä (14).

C1-INH:n puutoksesta johtuva HAE

HAE on autosomissa vallitsevasti periytyvä komplementin säätelytekijä C1-INH:n puutoksesta johtuva tauti. Taudista tunnetaan kolme eri alamuotoa, ja Suomessa HAE-potilaita on arviolta 100–150 (TAULUKKO 3) (3). Tyypin 1 tautimuodossa C1-INH:n geenissä (*SERPING1*) on deleetio, insertio tai ennenaikainen lopetuskodoni, jolloin proteiini puuttuu kokonaan tai on merkittävästi poikkeava. Tyypin 2

taudissa proteiinin reaktiivista kohtaa koodaavan geenin osassa on pistemutaatio, jolloin proteiinituote on toimintakyvytön. Tyypin 3 taudissa estäjän toiminta ja pitoisuudet ovat normaalit, mutta potilaalla on silti HAE-tyyppisiä oireita, jotka painottuvat usein kasvuihin ja ylähengitysteihin. Tämä muoto on selvästi yleisempi naisilla, ja sen uskotaankin olevan estrogeeniriippuvainen. Taudista käytetään nykyään termejä HAE of unknown origin tai HAE with normal C1 inhibitor. Harvinaisissa tapauksissa taustalla on hyytymisjärjestelmän tekijä XII:n mutaatio. Hankinnaisessa muodossa (AAE) estäjää vastaan kehittyy vasta-aineita esimerkiksi autoimmuunitaudin tai syövän seurauksena. Myös lymfoproliferatiivisiin sairauksiin voi liittyä lisääntynyttä C1-INH-kulutusta ja sitä kautta HAE-oireilua (3).

HAE aiheuttaa ohimeneviä turvotuskoh-
tauksia erityisesti kasvoissa, kurkunpäässä ja raajoissa. Tyypillinen oire on voimakas vatsakipu suoliston seinämän venytyksen vuoksi. Oireet kestävät useimmiten 12–72 tuntia. Tyypillinen laukaiseva tekijä HAE-kohtaukselle on pieni vamma tai toimenpide kuten hampaanpoisto. Oireilu alkaa usein nuoruusiässä ja lievitetty 50–60-vuotiaana. Potilaiden kokemusten mukaan ennen HAE-diagnoosiin pääsyä heidän oireiluaan on usein sekoitettu vaikeaan allergiseen reaktioon, kurkunpään turvotuksen yhteydessä jopa anafylaksiaan sekä vatsakipu-kohtausten yhteydessä umpilisäketulehduk-

TAULUKKO 3. Diagnostisia tutkimuksia komplementtijärjestelmän häiriöiden selvittämiseksi. Tärkeimmät komplementtitutkimukset on lihavoitu. Perustutkimukset ovat C3- ja C4-määritykset seerumista. Ensijainen tutkimus komplementtipuutosta epäiltäessä on kokonaiskomplementtiaktiivisuuden määrittäminen (CH100CI, CH100AI). Mikäli tulos on toistuvasti poikkeava, jatkotutkimuksena pyritään tunnistamaan puuttuva tai viallinen komponentti. Mikäli epäillään komplementin kiihtynyttä kulutusta esimerkiksi autoimmuunisairauden tai infektion seurauksena, voidaan tutkia komplementin aktivaatiotuotteet. Komplementtivälitteistä munuaistautia (aHUS, DDD, C3GN) epäiltäessä suositellaan aHUS/C3G-geenipaneelia sekä anti-H- ja C3Nef-tutkimuksia. DDD- ja C3GN-tauteja kutsutaan yhteisnimityksellä C3-glomerulopatia (C3G).

Klassisen reitin häiriöt	Tutkimukset
Hereditaarinen angioedeema (HAE) – Tyyppi 1 (85 %) – Tyyppi 2 (15 %) – Hankinnainen HAE	C1-INH ↓, C4 ↓ C1-INH-aktiivisuus ↓, C4 ↓ C1-INH-aktiivisuus ↓ C4 ↓ (C1-INH-vasta-aineet +)
Hypokomplementeeminen urtikariavaskuliitti (HUVS)	C4 ↓ CH100CI ↓ C1q-vasta-aineet +
SLE – Komplementtipuutos – Immuunikompleksit (ylikulutus) – C1q-autovasta-aineet	CH100CI ↓, C4 ↓, C4A-puutos CH100CI ↓, C2 ↓, C4 ↓ C1q-vasta-aineet +
Pyogeeniset infektiot	CH100CI ↓ C4 ↓, C4B-puutos
Oikotie- ja lektiinireitin häiriöt	
Poikkeava alttius kapselillisten bakteerien aiheuttamille infektioille Komplementtipuutos	CH100CI ↓, CH100AI ↓ C3 ↓ WES (koko genomin eksomisekvensointi)
Leukosyyttiadheesion häiriö (LAD)	CD18 (integriniin beetaketju) ↓ leukosyyttien pinnalla (ITGB2-geenin puutos)
Tiivissaostumatauti (DDD) – C3-nefriittitekijä (C3Nef) – Tekijä H:n puutos tai autovasta-aine H:n aminoterminaalista päätä vastaan	C3 ↓↓, C3Nef + , elektronimikroskopialöydöksenä tyvikalvon tiivissaostumat munuaisbiopsiassa Tekijä H ↓, Tekijä H -vasta-aineet + aHUS/C3G-geenipaneeli
Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä – Geenivirheestä johtuva aHUS (H, MCP, I, C3, B, THBD) – Autovasta-aine H:n karboksiterminaalista päätä vastaan	C3 ↓, CH100AI ↓ aHUS/C3G-geenipaneeli Tekijä H -vasta-aineet + FHR-immunoblottitutkimus (FHR3-1-deleetio)
C3-glomerulonefriitti (C3GN)	aHUS/C3G-geenipaneeli FHR1–5-proteiinien mutaatiot (MLPA) (Tekijä H -vasta-aineet +)
Komplementin loppupään häiriöt	
Alttius <i>Neisseria</i> -infektioille	CH100CI ↓, CH100AI ↓ Puuttuvan komponentin määrittäminen
Kohtauksittainen yöllinen hemoglobiuria (PNH)	FACS valkosoluista: GPI-ankkurin (FLAER) tai GPI-ankkuroitujen proteiinien (esim. CD24, CD59) puutos
CHAPLE -oireyhtymä (suoliston permeabiliteettihäiriö)	CD55-geenin mutaatiotutkimus
Akuutin vaiheen reaktio	CH100CI ↑, CH100AI ↑, C3 ↑
Komplementin yliaktivaatio	Komplementin aktivaatiotuotteiden määrittäminen (esim. C3d, C4d, Bb ja SC5b-9)

C1-INH = C1:n estäjä; C3Nef = C3-nefriittitekijä; CH100AI = oikotien aktiivisuus; CH100CI = klassisen reitin aktiivisuus; CH100L = lektiinireitin aktiivisuus; CHAPLE = CD55 deficiency, early-onset protein-losing enteropathy and thrombosis; FHR = tekijä H:n kaltaiset proteiinit; FLAER = fluorescein-labeled proaerolysin, tunnistaa GPI-ankkurin; MCP = membrane cofactor protein (CD46); MLPA = multiplex ligation-dependent probe amplification (FH/FHR-geenialueen tarkennettu tutkimus); THBD = trombomoduliini; WES = koko eksomin sekvensointi

seen tai sappikivitautiin (15). Oikeaan diagnoosiin pääseminen on hankalaa ilman tietoa HAE-sukutaustasta. Angioedeemaa esiintyy tyyppihahtana myös ACE:n estäjien käyttäjillä.

HAE-kohtauksen hoitoon käytetään suomensisäisiä C1-INH-valmisteita ja ihon alle annettavia bradykiniinireseptoriantagonisti ikatibanttia tai kallikreiinin estäjää ekallantidia. Erityisesti kurkunpään turvotuksen, joka voi olla jopa hengenvaarallinen HAE:n manifestaatio, yhteydessä suositellaan C1-INH-valmistetta tai ikatibanttia. Adrenaliinilla, glukokortikoideilla tai antihistamiineilla ei ole merkittävää vaikutusta kohtausten hoidossa. Estohoitona on aiemmin käytetty danatsolia tai traneksamiiniamia (3), mutta nykyään käytetään joko laskimoon tai ihon alle annettavaa C1-INH-valmistetta. Uusimpana lääkkeenä on bradykiniinin muodostusta estävä kallikreiinin estäjä lanadelumabi (16,17).

Tekijä H:n puutoksista johtuvat taudit

Tekijä H on komplementin tärkein liukoinen säätelijä. Se estää ja hajottaa jo syntyneitä C3-konvertaasia ja toimii kofaktorina C3b:n inaktivaatiossa. Tekijä H:n toimintahäiriöt aiheuttavat useampia tauteja, joista osa on henkeä uhkaavia. Koska munuaisten tyvikalvoilla ei ole komplementin solukalvon estäjiä, ne ovat riippuvaisia plasmassa kiertävistä liukoista estäjäproteiineista. Tekijä H:n aminoterminaalisen osan mutaatiot altistavat glomerulusten tyvikalvoja vaurioittavalle tiivissaostumataudille (dense deposit disease, DDD) (3). Samaa tautia aiheuttaa autovasta-aine C3bBb-konvertaasia vastaan (C3-nefriittitekijä).

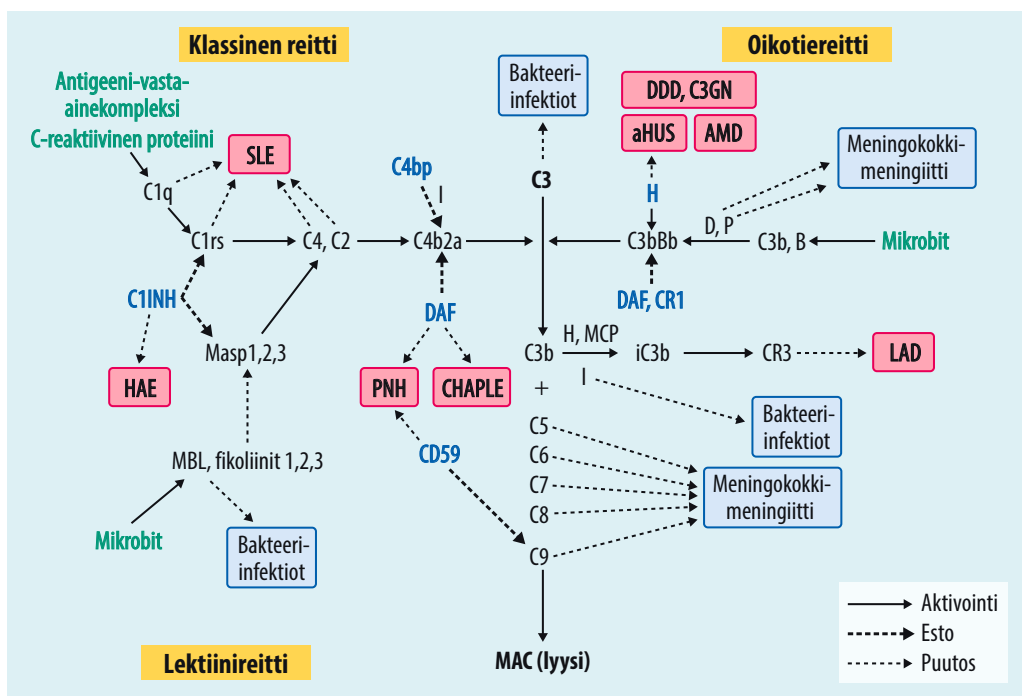
DDD-diagnoosi perustuu munuaisbiopsiasta elektronimikroskoopilla havaittaviin paksuuntumisiin glomerulusten tyvikalvoilla. DDD:n hoito on hankalaa, sillä se uusiutuu herkästi munuaissiirteeseen (18). Rituksimabia on koekeltu DDD:n hoidossa, mutta tulokset olivat selvästi heikommat verrattuna vasta-ainevälitteiseen tautimuotoon (19). Monoklonaalista vasta-ainetta ekulitsumabia (C5:n estäjä) on käytetty valikoidusti, ja se on todettu hyödylliseksi osassa tapauksista (20,21). Rajallinen

teho johtuu siitä, että DDD-taudin tyvikalvojen tiivistymät johtuvat pääasiassa C3b-proteiinin kertymisestä ja vain pienemmässä määrin C5b-9-komplekseista.

Tekijä H:n karboksiterminaalisen osan mutaatiot altistavat epätyypilliselle hemolyyttis-ureemiselle oireyhtymälle (aHUS), joka muistuttaa enterohemorragisten eli EHEC-bakteerien aiheuttamiin infektioihin liittyvää toksii- nin aiheuttamaa ”tyypillistä” HUS:ia (3,19). aHUS:n oirekuva hallitsevat toistuva intravas- kulaarinen hemolyysi sekä endoteeli- ja veri- solujen tuhoutumisesta johtuva munuaisvaurio. aHUS:n taustalla voi myös olla autovasta-aine tekijä H:ta kohtaan, muiden komplementin estäjien kuten tekijä I:n tai MCP:n mutaatio tai C3:n ja B:n aktiivisuutta lisäävä mutaatio. Noin 60 %:lta aHUS-potilaista löydetään jokin komplementin toimintahäiriö (4). Komple- menttitutkimusten ohella aHUS:n diagnostiikka perustuu tyypillisiin laboratoriotutkimuslöy- döksiin (munuaisten vajaatoiminta, hematuria, proteinuria, Coombs-negatiivinen hemolyysi sekä trombosytopenia) ja muiden hemolyysiä aiheuttavien tromboottisten mikroangiopatioi- den kuten tromboottisen trombosytopenisen purppuran (TTP) poissulkemiseen (22).

aHUS:n hoitoon on käytetty plasmanvaihtoa ja ekulitsumabia (23). Ekulitsumabi estää C5:n ja MAC:n muodostumisen. Sen riskinä on lisääntynyt alttius *Neisseria*-infektioille (22). Tämä johtuu siitä, että *N. gonorrhoeae*- ja *N. meningitidis* -bakteerien tuhoamiseen tarvitaan membraanituhokompleksi (2). Ainoa geneettis- estä syystä johtuvan aHUS:n parantava hoito on yhdistetty munuaisen- ja maksansiirto (24).

Munuaissairauksien lisäksi tekijä H:n varianttien on todettu lisäävän silmänpohjan ikä- rappeuman (AMD) riskiä. Homotsygoottisena Tyr402His-variantti lisää tämän tavallisen tau- din riskiä lähes kymmenkertaiseksi (25). Kysei- nen variantti oli ensimmäinen genomilaajuisen analyysin (GWAS) avulla löydetty merkittä- vä tautiassosiaatio. Osalle DDD-potilaista voi myös kehittyä makularappeuma jo varhaisella iällä (26). Kromosomin 1 komplementin säate- lyalueella sijaitsevat viiden tekijä H:n kaltaisen proteiinin geenit (*CFHR1–5*). Nämä toimivat tekijä H:n vastavaikuttajina, ja niiden puutokset



KUVA 2. Komplementin aktivaatioreitit, säätely ja puutosten patologisia seurauksia. Normaalitilanteessa anti-geeni-vasta-ainekompleksit (Ag-Ab), C-reaktiivinen proteiini sekä mikrobis aktivoivat komplementtia ja säätelytekijät ohjaavat sekä rajoittavat sen toimintaa. Klassisen reitin tekijöiden C1q, C1r, C1s, C2 ja C4 puutokset liittyvät SLE:hen (systeeminen lupus erythematosus). C1:n estäjän puutos aiheuttaa perinnöllisen angioödeeman (HAE). Oikotiereitin säätelijän tekijä H:n mutaatiot ja puutokset linkittyvät munuaisia affisioiviin sairauksiin kuten epätyypilliseen hemolyyttis-ureemiseen oireyhtymään (aHUS), tiivissaostumatautiin (DDD) ja C3-glomerulonefriittiin (C3GN). aHUS-taudille voivat altistaa myös mutaatiot membraanikofaktorissa (MCP) ja tekijässä I sekä toimintaa voimistavat mutaatiot tekijöissä C3 ja B. Puutokset komplementin lopputien osissa (esimerkiksi C5, C6, C7, C8 ja C9) sekä positiivisessa säätelijässä properdiinissa altistavat *Neisseria*-infektioille. Myös puutokset mannoosia sitovan lektiinin (MBL) toiminnassa altistavat bakteeri-infektioille. Komplementilta suojaavien CD55- ja CD59-proteiinien puuttuminen aiheuttaa punasoluja ja luydintä tuhoavan kohtauksittaisen yöllisen hemoglobi-nurian (PNH). Yksittäisen CD55-puutoksen (decay-accelerating factor, DAF) on todettu altistavan verisuoni-tukoksille ja suoliston läpäisevyyttä lisäävälle CHAPLE-oireyhtymälle (34). AMD = silmänpohjan ikärappaus; LAD = leukocyte adhesion deficiency; Masp = MBL:ään assosioituvat seriniiproteaasit; MAC = membrane attack complex

suojaavat AMD:ltä. Niiden toimintaa vahvistavat mutaatiot puolestaan voivat aiheuttaa munuaissairauksia, kuten C3-glomerulonefriittiä (C3GN) (KUVA 2). DDD- ja C3GN-tauteja kutsutaan yhteisnimellä C3-glomerulopatia (C3G).

Protektiinin ja DAF:n puutoksesta johtuva kohtauksittainen yöllinen hemoglobi-nuria (PNH) tai suoliston proteiininmenetysoireyhtymä (CHAPLE)

PNH johtuu luytimen kantasoluissa tapahtuneesta hankinnaisesta mutaatiosta, tavalli-

simmin *PIG-A*-geenissä, joka koodaa CD59- ja CD55-suojatekijöiden glykofosfoinositol (GPI) -ankkuria. Harvinaiseen, peritystä CD59:n mutaatiosta johtuvaan muotoon liittyvät vaikeamuotoinen PNH, tromboosialttius ja polyneuropatia varhaisella iällä (27). Suomessa uusia tapauksia ilmaantuu 3–5 vuodessa, ja nykyinen potilasmäärä on noin sata. Keskimääräinen toteamiskäik on 35–45 vuotta (26). Kliinistä oirekuva hallitsevat intravaskulaarinen hemolyyysi, laskimotukokset ja luytimen toimintahäiriö (28). Hemolyyysin tyypioireita ovat yleinen uupumus ja päänsärky. Esimerkiksi infektiot voivat kiihdyttää hemolyyysiä.

Ydinasiat

- Komplementin suojaproteiinien puutokset aiheuttavat säätelyhäiriöitä.
- Säätelyhäiriöt aiheuttavat voimakkaita tulehdusreaktioita ja kudusvaurioita.
- Säätelyhäiriötauteja ovat muun muassa perinnöllinen angioedeema (HAE), hemolyttis-ureeminen oireyhtymä (aHUS), C3-glomerulonefriitti (C3GN) ja kohtauksittainen yöllinen hemoglobiuria (PNH).
- Diagnosointiin tarvitaan geenitutkimuksia, autovasta-ainemäärityksiä ja funktionitutkimuksia.
- Säätelyhäiriöitä voidaan hoitaa komplementin estäjälääkkeillä.

Hemolyttiseen kriisiin voi liittyä ohimenevä munuaisten vajaatoiminta. PNH:n kohtalokkaimmat komplikaatiot ovat valtimo- tai laskimoperäiset verisuonitukokset. Niitä kehittyä arviolta 29–44 %:lle potilaista (29,30). Noin puolella potilaista on ollut aplastinen anemia ennen PNH:n puhkeamista (27).

PNH:n diagnosointi ja hoito on keskitetty yliopistosairaaloihin hematologian tai immunologian laboratorioihin. Virtausytometrialla määritetään neutrofiilien, monosyyttien ja punasolujen pinnalta GPI-ankkurimolekyylisiin sitoutuneiden proteiinien, kuten CD24:n, CD59:n ja itse ankkurin määriä (28). Hoitoina käytetään punasolusiirtoja, erytropoietiinihoitoa, rauta- ja foolihappokorvausta, immunosuppressiivista yhdistelmähoitoa sekä antikoagulaatiota. Toistaiseksi ainoa parantava hoito on allogeeninen kantasolusiirto, johon kuitenkin liittyy merkittävä kuolleisuus (27). Vaikean PNH:n hoitoon on käytetty C5:n estäjiä ekulitsumabia ja ravulitsumabia, jotka ovat parantaneet potilaiden ennustetta ja elinajan odotetta (28,30). Lääkkeet ovat kalliita, mutta markkinoille tulleet biosimilaarit muuttavat tilannetta. Uusi C3:n estäjä pegsetakoplaani hillitsee myös ekstravaskulaarista hemolyyysiä, jota joillain PNH-potilailla esiintyy (31). Meningokokki-infektioriskin vuoksi potilaille täytyy antaa meningokokkrokotukset. Pienellä osalla potilaista

PNH:n on todettu parantuneen spontaanisti ja toisilla pahanlaatuistuneen leukemiaksi (32).

Hiljattain löydetyn CHAPLE-oireyhtymän (complement hyperactivation, angiopathic thrombosis, and protein-losing enteropathy) pääpiirre on proteiinien menetys suolistoon. CHAPLE on CD55-proteiinin puutoksesta johtuva vuonna 1961 löydetyn primaarisen ohutsuolen lymfangiektasian (Waldmannin tauti) monogeeninen muoto (33). Potilaita on hoidettu menestyksellisesti ekulitsumabilla.

Komplementtitutkimukset

TAULUKKON 3 on kerätty eri tilanteisiin sopivia tutkimuksia komplementtipoikkeavuuksien löytämiseksi. Komplementtitutkimukset ovat totunnaisesti pelkistyneet C3- tai C4-pitoisuuksien määrittämiin. Näiden lisääntynyt määrä kuvastaa elimistön tulehdusreaktiota. Pienentyneitä komplementtitekijöiden pitoisuuksia voivat aiheuttaa immunokompleksitautit kuten SLE ja muut vaskuliitit, tulehdusreaktiosta johtuva ylikulutus, maksasairauteen liittyvä vähentynyt tuotanto tai geneettinen puutos (2). SLE:n relapsivaiheessa C4-pitoisuus on pieni ja normalisoituu remissiassa. C4:n osalta varteenotettava seikka on sen geenien polymorfia. Mikäli potilaalla on proteiinia tuottamattomia niin sanottuja nolla-alleleja joko C4A- tai C4B-geeneissä, voi C4-pitoisuus olla 25–50 % pienempi ilman yhteyttä senhetkiseen sairauteen (3). Osittainen C4-puutos altistaa SLE:lle. Pienentynyt C4-pitoisuus voi relapsivaiheessa edelleen pienentyä, mikä on merkki lisääntyneestä klassisen tien aktiivisuudesta.

Mikäli halutaan tutkia komplementin aktivoitumista, on hyödyllistä määrittää komplementin aktivaatiotuotteiden pitoisuus, mutta tällöin pitää kiinnittää erityistä huomiota näytteenottoon ja säilytykseen. Komplementin aktivaatiota in vitro voi estää ottamalla näytteen EDTA-putkeen ja säilyttämällä sitä jääkaappilämpötilassa enintään vuorokauden ajan.

Lopuksi

Komplementtijärjestelmä liittyy vahvasti elimistön muihin järjestelmiin, kuten kiniini- ja

hytytymisjärjestelmään. Järjestelmät aktivoivat ja säätelevät toinen toisiaan esimerkiksi verisuonitukosten yhteydessä. Vaarana on hallitsematon systeeminen aktivoituminen, joka voi esimerkiksi sepsiksen yhteydessä aiheuttaa disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota. Geneettiset puutokset altistavat komplementti-taudeille, ja laukaisijoina toimivat usein infektiot. Kroonisissa sairauksissa, kuten ateroskle-

roosissa ja Alzheimerin taudissa, komplementti on usein mukana aiheuttamassa pitkittynyttä tulehdusta. Koska komplementtijärjestelmän häiriöihin voi liittyä hyvin monenlaisia tauteja, on kullekin omanlaisensa löydösprofiilinsa. Tarkempi komplementtipuutosten diagnosointi kuuluu pääasiassa yliopistosairaalaan tai keskussairaalataseiseen sisätautiyksikköön. ■

KLAUS KARTILA, LL

Bakteriologian ja immunologian osasto, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

SEPPO MERI, LKT, immunologian professori, ylilääkäri

Bakteriologian ja immunologian osasto ja translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto
Klininen mikrobiologia, Diagnostiikkakeskus, HUS

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET

Klaus Kartila: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Kustannus Oy Duodecim)

Seppo Meri: Apuraha (HUS Diagnostiikkakeskus), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Labquality, Alexion, Pfizer, GSK, UCB), muut sidonnaisuudet (Duodecim, lisensitulo tai tekijänpalkkio; Complementum Oy, tj, osakeomistus)

KIRJALLISUUTTA

- Killick J, Morisse G, Sieger D, Astier AL. Complement as a regulator of adaptive immunity. *Semin Immunopathol* 2018;40:37–48.
- Jarva H, Meri S. Kliinisesti merkittävät komplementtipuutokset. *Duodecim* 2000;116:1367–74.
- Jarva H, Meri S. Komplementtipuutokset. Kirjassa: Heikkinen T, Järvinen A, Meri S, ym. *Immunologia: Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet*, kirja 2. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2024, s. 307–14.
- Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, ym. Complement system part II: role in immunity. *Front Immunol* 2015;6:257.
- Murphy K, Weaver C, Berg L. The complement system and innate immunity. Kirjassa: Janeway's immunobiology. New York: W.W Norton 2022, s. 49–74.
- Haapasalo K, Meri S. CRP ja komplementti kudosaaurioiden tunnistuksessa ja tulehduksen säätelyssä. *Duodecim* 2020;136:775–82.
- Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, ym. Complement system part I: molecular mechanisms of activation and regulation. *Front Immunol* 2015;6:262.
- Bouchard L, Hyry H, Meri S. Perinnöllinen angioödeema. *Duodecim* 2012;128:2547–54.
- Agrawal P, Sharma S, Pal P, ym. The imitation game: a viral strategy to subvert the complement system. *FEBS Lett* 2020;594:2518–42.
- Meri S, Pangburn MK. Discrimination between activators and nonactivators of the alternative pathway of complement: regulation via a sialic acid/polyanion binding site on factor H. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:3982–6.
- Meri T, Amdahl H, Lehtinen MJ, ym. Microbes bind complement inhibitor factor H via a common site. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003308.
- Pizza M, Donnelly J, Rappuoli R. Factor H binding protein, a unique meningococcal vaccine antigen. *Vaccine* 2008;26:46–8.
- 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.
- Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, ym. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010;11:785–97.
- Gutierrez M, Veronez CL, Rodrigues Valle SO, ym. Unnecessary abdominal surgeries in attacks of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;61:60–5.
- Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, ym. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks. *JAMA* 2018;320:2108.
- Rosvall M. Tässä ovat Suomen kalleimmat Kela-korvattavat lääkkeet – katso kymmenen lääkkeen lista. Yle 11.11.2023.
- McCaughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant* 2012;12:1046–51.
- Rudnicki M. Rituximab for treatment of membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathies. *Biomed Res Int* 2017;2017:1–7.
- Kasahara K, Gotoh Y, Majima H, ym. Eculizumab for pediatric dense deposit disease: a case report and literature review. *Clin Nephrol Case Stud* 2020;8:96–102.
- Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2012;366:1163–5.
- Kaartinen K, Martola L, Meri S. Epätyypillinen hemolyttis-ureeminen oireyhtymä. *Duodecim* 2017;133:539–47.
- Nguyen MH, Mathew JJ, Denunzio TM, ym. Diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome and response to eculizumab therapy. *Hawaii J Med Public Health* 2014;73:22–4.
- Jalanko H, Peltonen S, Koskinen A, ym. Successful liver-kidney transplantation in two children with aHUS caused by a mutation in complement factor H. *Am J Transplant* 2008;8:216–21.
- De Córdoba SR, De Jorge EG. Translational mini-review series on complement factor H: genetics and disease associations of human complement factor H. *Clin Exp Immunol* 2007;151:1–13.
- Appel GB, Cook HT, Hageman G, ym. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1392–403.
- Korkama ES, Jarva H, Lehto M, ym. Kohta- uksittainen yöllinen hemoglobiniivirtsaisuus (PNH). *Duodecim* 2017;133:2145–51.
- Shah N, Bhatt H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2025.
- Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013;121:4985–96.
- 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.
- Hillmen P, Szer J, Weitz I, ym. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021;384:1028–37.
- Korkama ES, Armstrong AE, Jarva H, ym. Spontaneous remission in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-return to health or transition into malignancy? *Front Immunol* 2018;9:1749.
- Ozen A. CHAPLE syndrome uncovers the primary role of complement in a familial form of Waldmann's disease. *Immunol Rev* 2019;287:20–32.
- Panelius J, Meri S. Complement system in dermatological diseases – fire under the skin. *Front Med* 2015;2:3.