



Reumaliitto

# Granulomatoottinen polyangiitti (GPA)

ICD-10: M31.3

OMIM: 608710

Jaana Hirvonen, Suomen Reumaliitto

Lääketieteellinen asiantuntija: Professori Tom Pettersson, HUS

*Muut nimet: Wegenerin granulomatoosi, Wegenerin tauti, Wegenerin sairaus, Granulomatosis Wegener, Morbus Wegener*

Vuoden 2011 alussa eurooppalaiset ja amerikkalaiset reumatologit ja nefrologit ehdottivat Wegenerin granulomatoosin uudeksi englanninkieliseksi nimeksi granulomatosis with polyangiitis, suomeksi granulomatoottinen polyangiitti. Nimi ja sen lyhenne GPA levisivät nopeasti käyttöön. Tässä diagnoosikuvauksessa käytetään uutta nimeä ja sen lyhennettä.

Granuloomat ovat jyvämäisiä tulehdussolukertymiä. Polyangiitti tarkoittaa usean verisuonen tulehdusta. Granulomatoottisen polyangiitin voisikin vapaasti suomentaa jyväkertymäiseksi monisuonitulehdukseksi.

Granulomatoottinen polyangiitti on vaskuliittisairaus, jossa pienet valtimot ja laskimot sekä hiussuonet tulehtuvat. Sairaus aiheuttaa oireita etenkin ylähengitysteissä, keuhkoissa ja munuaisissa, mutta sen aiheuttamia muutoksia voi esiintyä monessa elimessä ja kudoksessa.

## **VASKULIITEISTA**

Sana vaskuliitti on johdettu latinan sanasta vasculum, joka tarkoittaa suonta ja sana-päätteestä itis, joka tarkoittaa tulehdusta. Vaskuliitti tarkoittaa siis verisuonitulehdusta.

Monet vaskuliitit ovat autoimmuunisairauksia, joissa kehon immuunijärjestelmä kääntyy toimimaan itseään vastaan sen sijaan, että se suojelisi kehoa ulkopuolisilta hyökkääjiltä.

Vaskuliiteissa hyökkäys kohdistuu verisuonten seinämiin. Ne tulehtuvat ja vaurioituvat. Suoneen alkaa kertyä hyytymiä, jotka aiheuttavat ahtaumia ja tukoksia. Tästä seuraa verenvuotoja ja kuolioita verisuonten ravitsemisissa kudoksissa. Verenkierron mukana paikalle kulkeutuvat tulehdussolut pääsevät verisuonen seinämän läpi ja aiheuttavat lisävaurioita verisuonissa ja niitä ympäröivissä kudoksissa. Tulehduspaikasta riippuen siitä seuraa erilaisia oireita.

Vaskuliitit luokitellaan ensisijaisesti vaurioituneiden verisuonten koon mukaan. Suuri osa vaskuliiteista on harvinaisia ja niiden synty tapa on useimmiten tuntematon. Ne eivät ole suoraan periytyviä, mutta alttius sairastua niihin voi periytyä. Lisäksi tarvitaan esimerkiksi ympäristötekijä, joka laukaisee sairauden.

## **MISTÄ SAIRAUS JOHTUU?**

GPA:n syy on tuntematon. Koska oireita on lähes aina hengitysteissä, jokin sisään hengitetty tekijä tai hengitystieinfektio voisi laukaista sen henkilöillä, joilla on siihen periytyvä alttius. Tutkijat ovat ehdottaneet, että mahdollisia tekijöitä voisivat olla esimerkiksi altistuminen silikalle eli piidioksidille tai Staphylococcus aureus -infektio.

## ESIINTYVYYS

GPA:n ilmaantuvuudesta ja esiintyvyydestä on tehty 2000-luvulla useampi tutkimus. Niiden perusteella voitaisiin arvioida, että Suomessa on noin 840–1350 GPA:ta sairastavaa. Viime vuosikymmenien aikana arviot sairauden esiintyvyydestä ovat nousseet. Tiedemaailmassa on keskusteltu siitä, onko syynä se, että tietoisuus on lisääntynyt ja diagnostiikka kehittynyt, vai onko GPA oikeasti lisääntynyt.

GPA:han sairastutaan useimmiten 40–60-vuotiaana, mutta kaikenikäiset, myös lapset, voivat sairastua. Naiset ja miehet sairastuvat yhtä usein. Joidenkin arvioiden mukaan naisilla esiintyisi jonkin verran miehiä lievempi tautimuoto. Sairautta on kaikissa etnisissä ryhmissä, mutta se on valkoihoisilla muita ryhmiä yleisempi.

## OIREET

GPA:n taudinkuva vaihtelee lievästä vakavaan. Oireet voivat erota suuresti sairastuneiden välillä. Osalla voi olla vain lieviä oireita kuukausia, jopa vuosia ennen lääkäriin hakeutumista. Osalla sairaus käynnistyy nopeasti etenevin, vakavin oirein.

Monilla esiintyy yleisoireina väsymystä, kuumeilua ja ruokahaluttomuutta sekä erilaisia lihas- ja nivelkipuja. Yleisoireiden lisäksi GPA aiheuttaa tavallisimmin erilaisia ylähengitystieoireita kuten nenän tukkoisuutta ja karstaisuutta sekä nuhaa, joka voi olla veristä. Joskus myös nenän rakenne vaurioituu. Sieraimien väliseinään voi tulla reikä ja nenän selkä painua alas, jolloin syntyy ns. satulanenä. Myös sivuontelo- ja välikorvan tulehdukset ovat tavallisia. Joskus korvien oireet voivat johtaa kuuroutumiseen.

Henkitorvessa ja keuhkoputkissa voi esiintyä ahtaavaa tulehdusta. Yksi GPA:n tyyppioire on granulomatoottisen kudoksen aiheuttama ääniraon alainen henkitorven ahtauma. Oireina ovat hengenahdistus ja käheys. Keuhkoperäisiä oireita ovat vähitellen kehittyvä yskä, jossa voi olla märkäisiä tai verisiä ysköksiä sekä keuhkoverenvuoto ja hengenahdistus. Myös erilaisia sydänoireita saattaa ilmaantua etenkin sairauden pitkittyessä. Sydänpussi voi tulehtua ja sepelvaltimot vaurioitua aiheuttaen rytmihäiriöitä tai sydäninfarktin.

Noin 75 prosentille GPA:ta sairastavista tulee jossain vaiheessa munuaisoireita. Ne voivat vaihdella lievästä ja vähäoireisesta aina nopeasti etenevään ja rajuun dialyysihoitoa vaativaan munuaisten vajaatoimintaan. Munuaistaudin seurauksena voi tulla myös verenpainetauti.

Silmät saattavat oireilla monin tavoin. Ne voivat olla punaiset ja kipeät tai niissä esiintyy roskan tunnetta ja ne ovat kuivat. Näöntarkkuus saattaa heikentyä. Silmiin voi tulla tulehdus kovakalvon pintaosaan (episkleriitti), sidekalvoon (konjunktiviitti) tai kyynelpussiin. Myöhemmän vaiheen tyyppinen, mutta suhteellisen harvinainen oire on silmämunan työntyminen ulos kuopastaan eli proptoosi silmän taakse muodostuneen granuloomakudoksen takia.

GPA:han voi liittyä myös ääreishermoston oireita, esimerkiksi tuntopuutoksia, pistelyä tai epätyypillisiä kipuoireita käsissä ja jaloissa. Osalle sairastuneista tulee hermoja ravitsevien verisuonten tulehduksesta johtuva yhden tai useamman ääreishermon halvaus, mononeuritis multiplex.

Noin puolella sairastuneista esiintyy jossain vaiheessa iho-oireita. Tyypillisin ihomuutos on ensisijaisesti alaraajoihin kehittyvä pienten ihoerisuonten tulehdukseen liittyvä palpoitava purppura. Lisäksi voi tulla haavaumia, ihonalaisia kyhmyjä ja joskus jopa kuolioita. Haavaumia voi tulla myös suun alueelle.

GPA voi esiintyä rajoittuneena muotona vain ylähengitysteissä tai laajalle levinneenä eli diffuusina muotona. Noin 80 prosentilla sairastuneista diffuusua muotoa edeltää joskus vuosiakin taudin rajoittunut muoto.

## DIAGNOSOINTI

GPA:n diagnoosi perustuu kliiniseen oirekuvaan, ANCA-vasta-ainemääritykseen ja vaurioituneen tai oireilevan elimen kudospäytteen. Lisäksi laboratoriotutkimuksella voidaan arvioida tulehduksen aktiivisuutta.

Useimmilla granulomatoottiseen polyangiittiin sairastuneilla on ns. neutrofiilien sytoplasmavasta-aineita eli ANCA-vasta-aineita, jotka kohdistuvat erityisesti valkosoluissa esiintyvää proteinaasi 3 (PR3) -entsyymiä vastaan. Tutkimuksissa on todettu, että peräti 80–90 prosentilla GPA:ta sairastavista on c-ANCA/PR3-vasta-aineita veressään. Kuitenkin henkilöllä voi olla GPA, vaikka hänellä ei todettaisikaan sairaudelle tyypillisiä vasta-aineita. Diagnoosia ei koskaan voida perustaa pelkästään vasta-ainelöydökselle tai niiden puuttumiselle.

Vaurioituneesta tai oireilevasta kohde-elimestä otettu biopsia, koepala, varmistaa diagnoosin. Tavallisimmat paikat kudospäytteen ottamiselle ovat nenän limakalvot, munuainen ja joskus keuhkot. Nenän limakalvojen tai keuhkojen kudospäytteenä voi näkyä vaskuliitti ja granulomatoottinen tulehdus, mutta usein vain tarkemmin määrittelemättömiä, epäspesifisiä tulehdusmuutoksia. Munuaisista otettavan kudospäytteen tyypillinen löydös on munuaiskeräsen tulehdus.

Vaskuliittiin liittyvän tulehduksen voimakkuutta mitataan verikokeesta laskon eli La:n ja C-reaktiivisen proteiinin eli CRP:n määrityksillä. Verenkuva paljastaa myös mahdollisen tulehdukseen liittyvän anemian, jos hemoglobiini (Hb) on madaltunut sekä valkosoluarvojen kohoamisen eli leukosytoosin tulehduksen merkinä. Myös verihiutalet eli trombosyytit saattavat kohota tulehduksen seurauksena. Munuaistulehdus voi aiheuttaa kohonneen veren kreatiniinin ja virtsanäytteenä voidaan todeta verta tai valkuaisainetta.

Röntgenkuvilla voidaan selvittää keuhkomuutoksia ja nenän sivuontelovaurioita. Joskus tarvitaan tietokonetomografiaa ja/tai magneettikuvausta kudospäytteen tarkempaan arviointiin.

## HOITO

GPA:n hoito on kaksivaiheinen. Nopeasti käynnistetyllä tehokkaalla lääkityksellä pyritään minimoimaan elinvaurioiden laajuus ja vakavuus sekä sammuttamaan tautiaktiiviteetti. Taudin rauhoituttua pyritään lääkitystä nopeasti keventämällä vähentämään annetun hoidon mahdollisia, joskus vakaviakin sivuvaikutuksia, ja siirrytään lääkehoitoon, jonka tavoitteena on ylläpitää oireettomuutta. Hoitoa jatketaan tämän jälkeen 1–2 vuotta. Jos tauti uusii eli relapsoi, joudutaan taudin rauhoittamiseksi usein palaamaan alkuvaiheen raskaampaan lääkehoitoon.

Mikäli sairaus on lievä, eikä ole todettavissa munuaisvaurioita tai muita uhkaavia elinvaurioita, alkuhoitona käytetään glukokortikoideja eli kortisonia sekä metotreksaattia tai mykofenolaattimofetiilia oireiden rauhoittamiseksi. Jos sairaus on vaikea ja sairastuneella on munuaisten tai muiden tärkeiden elimien oireita, hoitona käytetään glukokortikoideja ja syklofosfamidia. Vaikeissa tautimuodoissa glukokortikoidi voidaan antaa suonensisäisesti ja käyttää myös plasmafereesiä.

Vaikeissa tautimuodoissa syklofosfamidi korvataan yleensä 3–5 kuukauden kuluttua vähemmän sivuoireita sisältävillä lääkkeillä kuten atsatiopriinilla, metotreksaatilla tai mykofenolaattimofetiilillä. Glukokortikoidien käyttö pyritään purkamaan jo kuuden kuukauden kuluessa käytön aloittamisesta.

B-imusoluja poistavalla biologisella lääkkeellä, rituksimabilla, on saatu hyviä hoitotuloksia etenkin huonosti muihin hoitoihin vastaavassa tautimuodossa ja uusiutuvassa taudissa. Lääke soveltuu erityisesti nuorten hoitoon, sillä se ei vaikuta hedelmällisyyteen. Sitä on suositeltu myös, jos syklofosfamidi ei sovi.

GPA:han liittyvien nenä-, korva-, kurkku- ja silmävaurioiden korjaaminen voi vaatia leikkaushoitoa. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan kehittyessä tarvitaan dialyysihoitoa, joskus myös munuaissiirtoa.

## ENNUSTE

Granulomatoottinen polyangiitti on hoitamattomana vakava sairaus. Parempi ymmärrys sen synnystä ja lääkehoidon kehitys ovat luoneet pohjan tehokkaammalle ja yksilöllisemmälle hoidolle. Vasta-ainemääritysten myötä sairaus pystytään havaitsemaan yhä useammin ennen kuin vakavia elinoireita ehtii syntyä. Parantuneen ennusteen myötä GPA on muuttunut luonteeltaan uusiutuvaksi pitkäaikaissairaudeksi, jossa rauhalliset ja aktiiviset vaiheet vuorottelevat. Sitä sairastavista noin 50 prosentilla sairaus uusiutuu.

Ennustetta huonontavia tekijöitä ovat sairastuneen korkea ikä, mahdollinen jo todettu munuaisten vajaatoiminta sekä laajalle levinnyt ja vaikea tauti jo diagnoosivaiheessa.

## Lähteet ja lisätietoa:

Pettersson, T. ja Karjalainen, A. Pienten suonten vaskuliittien diagnostiikka ja hoito  
Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim, 2010;126(12):1496-507.

Pettersson, T. ANCA:han liittyvien vaskuliittien hoito. Best Practice. Joulukuu 2013:  
24–26.

Mohammad, A.J, Jacobsson, L.T.H, Mahr, A.D., Sturfelt, G. ja Segelmark, M:

Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa  
and Churg–Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden.  
Rheumatology 2007;46:1329–1337. Advance Access publication 6 June 2007

Vasculitis Foundation 2012:  
<http://www.vasculitisfoundation.org/education/forms/granulomatosis-with-polyangiitis-gpa-wegeners/>

Vasculitis UK 2013: <http://www.vasculitis.org.uk/about-vasculitis/wegeners-granulomatosis>

ORPHANet 2007 Guillevin, P. 2007: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=759&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Granulomatosis-with-polyangiitis&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group of diseases=Granulomatosis-with-polyangiitis&title=Granulomatosis-with-polyangiitis&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=759&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Granulomatosis-with-polyangiitis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group of diseases=Granulomatosis-with-polyangiitis&title=Granulomatosis-with-polyangiitis&search=Disease_Search_Simple)

NORD 2007: <https://rarediseases.org/rare-diseases/wegeners-granulomatosis/>

Claes Friman. Vaskuliitit. 2007. Suomen Reumaliitto.