**Apeced- ja Addison-tutkimuksista tilannekatsaus 16.8.2014**

Apeced ja Addison Ry:n ylimääräisen jäsenkokouksen yhteydessä 16.8.2014 Helsingissä pidettiin luentotilaisuus, jonka aiheena oli tilannekatsaus Apeced- ja Addison-tutkimuksista. Paikalla olleet luennoijat edustivat kaikki alansa vahvaa osaamista. Minerva Krohn otti puheenvuorossaan esiin harvinaisten sairauksien tunnettavaksi tekemisen ja terveydenhuollon eri tukitoimet tasapuolisen hoidon saamiseksi Suomessa. Pilvi Maliniemi, Annamari Ranki ja Kai Krohn kertoivat harvinaisten sairauksien, Apeced-oireyhtymän ja Addisonin taudin ajankohtaisista tutkimuksista.

Ensimmäisen puheenvuoron piti yllätysvieraana tilaisuudessa käväissyt Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen THL:n ylilääkäri Minerva Krohn. Tervehdyksensä Krohn aloitti kertomalla THL:n päätehtävistä. Toiminnan tavoitteena on Suomessa väestön terveys ja hyvinvointi. Erityisesti puheenvuorossa tuli esiin se, että toiminnalla pyritään paljon parjatunkin perusterveydenhuollon laadun parantamiseen ja antamaan tukea siellä työskenteleville ammattilaisille, sen asiakkaille ja potilaille. THL jakaa ajankohtaista tietoa annettavan avun ja hoidon laadusta sekä potilas- turvallisuudesta. Tietoa eli työvälineitä ja menetelmiä jaetaan ammattilaisille laadukkaaseen ja turvalliseen työskentelyyn. Harvinaista sairautta sairastava henkilö törmää terveyskeskuksessa usein ongelmaan, jossa hänen sairautensa ja sen hoito ei ole yleislääkärin ennestään tuntema. Työkaluina lääkäreillä on tänä päivänä päivitetyt nettitietokannat. Näitä ovat mm. yleislääkärin käsikirja, käypähoito- suositukset, Fimean lääketietokannat sekä toimintaa säätelevät lupa- ja valvonta-virasto Valviran tiedostot. Edelleenkin näistä huolimatta lääkäreillä on mahdollisuus epäselvissä tilanteissa konsultoida kokeneempaa kollegaa suoraan tai puhelimitse. Kynnyksen tähän pitäisi olla matala. Nettitietokantojen tietojen päivityksestä vastaavat asiantuntijat. Yhdistyksemme asiantuntijalääkärit ja valveutuneet hallituksen jäsenet tekivät taannoin aloitteen Duodecimin infon päivitykseen ja korjausehdotuksen Addisonin taudin hoito-ohjeesta, mikä nyt palvelee taas paremmin lääkäreitä.

Yleisö osallistui Minerva Krohnin kanssa keskusteluun, jossa otettiin esiin se, miten tärkeää vastaanottojen kiireestä ja "kaaoksesta" huolimatta on potilaan kuunteleminen erityisesti diagnoosia selviteltäessä. Ajantasaiset ja asialliset hoitosuunnitelmat parantaisivat resurssitilannetta. Potilaan seuraavalla vastaanottokäynnillä mahdollisesti eri lääkärin on helpompi jatkaa hoitoprosessia, kun kirjaukset ovat asianmukaiset. Tämä viestiksi hoidoista vastaaville lääkäreille.

Harvinaisten sairauksien keskuksia ollaan parhaillaan suunnittelemassa Suomeen perustuen Euroopan unionin neuvoston vuonna 2009 antamaan suositukseen, jossa jäsenvaltioita kehotetaan laatimaan harvinaisten sairauksien kansallinen ohjelma. Tällaisen keskuksen toteutus on jo alkanut HUS:ssa. THL:n rooli on näissä pyrkiä paimentamaan sairaanhoitopiirejä tukeutumaan harvinaisten sairauksien keskuksiin harvinaisten potilaidensa hoidossa.

Minerva Krohn otti esiin myös paljon puhutun ja ajankohtaisen Sosiaali- ja terveydenhuollon palvelurakenneuudistuksen, Sote-uudistuksen. Soten tavoitteena on rakennemuutos perusterveydenhuollon ja erikoissairaanhoidon välillä, minkä takaisi ihmisille yhdenvertaiset sotepalvelut koko maassa. Tämä toisi optimismia toimintaan eli asiakkailleen parempaa palvelua kuin nykyinen järjestelmä.

Lopuksi kuultiin vielä kiitos potilasyhdistysten arvokkaasta työstä. Sen lisäksi, että ne antavat jäsenilleen tietoa ja vertaistukea, niiden kautta saadaan myös tietoa asioiden hoidosta päättäville tahoille siitä, mitä kentälle kuuluu.

Biokemisti FM Pilvi Maliniemi kertoi tulevaisuuteen suuria lupauksia antavista kantasoluterapioista. Autoimmuunisairauksien hoidossa kantasoluterapiat ovat vasta kehittelyasteella ja kestänee vuosia ennen kuin hoitoihin voidaan päästä. Kuitenkin kyseessä on toivoa antavaa tutkimusta, jolla tähdätään parempiin hoitoihin. Kantasoluilla tarkoitetaan erilaistumattomia soluja, jotka ovat uusiutumiskykyisiä, ja jotka kykenevät erilaistumaan miksi tahansa aikuisen yksilön solutyypiksi. Parhaat kantasolut löytyvät sikiön kudoksista. Istukan ja vasta-syntyneen napaverestä voidaan eristää kantasoluja, joilla jo hoidetaan leukemiapotilaita. Lääketieteen Nobel-palkinto 2012 annettiin tutkijoille, jotka vuosikymmeniä kestäneen tutkimustyön tuloksena keksivät keinon ohjelmoida aikuisen hiiren erilaistuneista soluista kantasoluja. Näitä soluja voidaan löytää maksasta, luuytimestä, lihaksesta, ihosta, hampaista ja rasvakudoksesta. Se, miten ne saadaan kerättyä, on haaste tutkimukselle.

APS1 eli Apeced-oireyhtymä- ja APS2- potilaiden kantasoluhoidon suurena rajoitteena on näiden autoimmuunitautien kohdistuminen usean elimen kudoksiin. Toisaalta tiedetään, että näiden autoimmuunisairauksien ongelmakohta on kateenkorvassa, joten voidaanko hoito kohdentaa siihen? Apeced:n aiheuttaa AIRE-nimisen geenin mutaatio. AIRE-geenin korjaus olisi hoito geenivirheestä kärsiville. Pitkän tutkijan uran autoimmuunisairauksien saralla tehnyt yhdistyksemme tuore puheenjohtaja professori Kai Krohn kertoi kahdestakin tutkimussuunnitelmista, joihin ollaan hakemassa rahoitusta. Nämä tähtäävät juuri kateenkorvan AIRE-virheen korjaamiseen. Vuonna 1997 Kai Krohnin kokoama suomalais-japanilais-sveitsiläinen tutkijaryhmä tunnisti eli identifioi APECED-geenin, ja antoi sille nimen AIRE, autoimmune regulator. Hänen pitkään jatkunut kiinnostuneisuutensa autoimmuunimekanismeja ja Apecedia kohtaan on vienyt eteenpäin Apeced-tutkimusta, josta voimme vain nöyrästi kiittää häntä.

HYKS:n ihotautiklinikan ylilääkäri, professori Annamari Ranki kertoi tutkimus-julkaisuista, joita paikalle tulemaan estynyt ihotautien erikoislääkäri Nicolas Kluger on tehnyt. Ne käsittelivät Apeced-potilaiden suolisto-oireiden, munuaistulehduksen ja -vaurion taustoja ja syitä. Lisäksi tutkimuksessa selviteltiin lisäkilpirauhasen vajaatoimintaan liittyvien NALPS5- ja CaSR-vasta-aineiden merkitystä. Selvitettiin myös, että Apeced:iin liittyvän kuivasilmäisyyden tutkimukset ovat vielä meneillään, mutta sekä APS1 (Apeced)- että APS2- potilaiden elämänlaatua käsittelevät tutkimukset ovat valmistuneet. AIRE-geenin mutaatio aiheuttaa siis Apeced-oireiston, joka on tavallisimmin lapsuudesta alkaen laaja-alainen, mutta vaihteleva kirjo autoimmuunireaktioita sekä sisäerityskudoksia (endokriinisiä) että joitakin muita kudoksia kohtaan. Apeced-potilailla on tyypillisesti useita eri autovasta-aineita immuunivasteen välittäjäaineita eli sytokiineja ja interferoneja kohtaan. Toisaalta autovasta-aineiden esiintyminen tiettyä kudostyyppiä kohtaan ei aina aiheutakaan sen kudoksen sairauden oiretta. Tutkimustulosten perusteella vaikuttaa siis siltä, että osa interferoni- ja sytokiinivasta-aineita voisi omata suojavaikutusta. Tätä selvitetään jatkotutkimuksissa.

Klugerin työryhmän selvityksen mukaan noin puolella suomalaisista Apeced-potilaista esiintyy mahasuoli- eli GI-kanavan oireita. Tavallisimpia ovat ummetus ja ripulijaksot sekä ruokatorviperäiset oireet. Harvinaisempana oireena voi esiintyä mahan limakalvon tulehdus, johon voi liittyä pernisiöösi anemia. Nämä autoimmuunioireet ovat tutkimuskohteena tärkeitä selvittää potilaiden hyvinvointiin pyrittäessä, mutta myös niihin liittyvän syöpäriskin takia. Apeced-potilaiden kyselytutkimuksen mukaan ruuansulatuskanavan yläosassa yleisimpinä oireina esiintyivät nielemisvaikeus ja rintalastan takainen kipu. Kumpaakin esiintyi 45%:lla. Alaosan yleisimpiä ongelmia olivat vaikea ummetus (48%) ja taas toisaalta ripuli (45%), joka ei liittynyt Ca-aineenvaihduntahäiriöön. Tutkimustietoa tarvitaan suoliston autovasta-aineista GI-sairauksien diagnoosin selvittelyyn, vaikuttavan hoidon kehittämiseen tai ennusteeseen sairauden puhkeamisesta. Lisäksi tarvitaan lisää tietoa suoliston hermokudoksen aineenvaihdunnasta, sillä suoliston ns. Enteroendokriiniset solut tuottavat 95% elimistön tarvitsemasta kudoshormoni serotoniinista (5-hydroksi-tryptamiini). Serotoniini vaikuttaa mielialaan ja sen vajaus voi ilmetä alakulona, apatiana, masennuksena ja kroonisena väsymyksenä. Kluger oli todennut Apeced-potilailla autovasta-aineita kahta serotoniinin tuotannossa tarvittavaa entsyymiä kohtaan ja useilla serotoniinia tuottavien solujen määrä suolessa oli voimakkaasti alentunut. Tutkimusryhmä aikoo seuraavaksi selvittää, onko serotoniinipitoisuus laskenut myös Apeced-potilaiden veressä.

Apeced-potilailla esiintyvistä munuaismuutoksista on ollut käytettävissä niukasti tietoa. Klugerin ja kumppaneiden 30 potilaan tutkimusaineistosta viidellä oli esiintynyt munuaisongelmia, joista kolmella hankala munuaisputkiston tulehdus, TIN, mikä saattaa johtaa munuaisten vaikeaan vajaatoimintaan, siitä dialyysihoitoon ja munuaisen siirtoon. Tämä on tyypillinen munuaissairaus erityisesti Apeced-potilailla.

Silmäoireiden kartoittaminen Apeced-potilailla on ollut myös tutkimuskohteena. Tyypillisimpinä Apeced:iin liittyvinä oireina ovat kuivasilmäisyys ja sarveis-kalvontulehdus eli keratokonjuktiviitti.

Erittäin kiinnostava Nicolas Klugerin ja työryhmän laatima tutkimus oli myös Addison-potilaiden elämänlaadusta. Apeced-potilaalla saattaa olla sairaudesta johtuvia useita elämän lisärasitteita liittyen moniin oireisiin. Rasitteena voivat olla hormonikorvaushoitojen epätasapaino. Hoitojen sovittaminen eri elämäntilanteisiin on vaikeaa. Krooninen hiivatulehdusalttius, silmäoireet, masennus liittyen endokriinisiin sairauksiin, vitiligo, alopecia ja lapsettomuus. Nämä kaikki saattavat olla taakkana yksilöllä. Lisäksi taudin arvaamattomuus rasittaa, uusien tauti- komponenttien ilmeneminen yllättäen eri elämän vaiheissa. Tutkimuksessa viitattiin 2013 tehtyyn tutkimukseen, jossa tutkittavina oli 34 potilasta ja neljä tauti-komponenttia oli yleisin määrä. Tässä ryhmässä oli myös potilaita, joilla oli yhdeksän ja kymmenenkin oiretta. Näistä yhtenä Addisonin tauti. Eroa tuli esiin Apeced- ja APS- potilaiden välillä sekä henkisissä että fyysisissä elämänlaatumittareissa. APS2- potilaat kokivat elämänlaatunsa huonommaksi kuin Apeced-potilaat. APS2- potilaiden Addisonin tauti diagnoosi oli todettu aikuisiällä toisin kuin Apeced-potilailla, joilla diagnoosi oli saatu pääsääntöisesti jo lapsena. Lisäksi todettiin, että
potilasyhdistykseen kuuluvilla Addison-potilailla (Apeced ja APS2) elämänlaatu oli huonompi kuin verrokkiryhmällä, jotka olivat HUS:n alueen Addison potilaita. Tarkistettava olisi vielä, onko hoitopaikalla, sairaanhoitopiirillä vaikutusta potilaiden elämänlaatuun?

Nicolas Klugerin tutkimusaineisto on tehty suomalaisella potilasmateriaalilla. Tässä Apeced ja Addison Ry on ollut tärkeässä roolissa hankkimassa tutkimukseen halukkaita potilaita. Tutkimustyön rahoitukseen on merkittävällä panostuksella osallistunut kehitys- ja tutkimusyritys ImmunoQure, jonka kanssa Apeced ja Addison Ry on toiminut yhteistyössä. Tutkimusta ehdottomasti tarvitaan. Tutkimukset tekee mahdollisiksi tutkimuskohteiden, henkilöiden, potilaiden yhteistyö tutkijoiden kanssa, mutta tarvitaan myös tutkimusta mahdollistavia taloudellisia resursseja, tutkimusmyönteinen ympäristö sekä aktiivista tutkijoiden rekrytointia projekteihin.

Tanja Salonen

Apeced ja Addison Ry

yhdistyksen jäsen