Perinnöllisen immuunipuutoksen epäilyn arvioiminen HUS-piirin erikoissairaanhoidossa

(v.2.0; 2012)

HYKS-sairaanhoitoalue
HELSINGIN JA UUDENMAAN SAIRAANHOITOPIIRI

Sisällysluettelo

	Sivu
Esipuhe	3
Esitiedot	5
Immuunipuutoksiin viittaavia oireita ja löydöksiä	6
Tutkimusten kohdentaminen	7
Status, alkututkimukset, vuokaavio ja jatkotutkimusten ohjautuminen	8
Ilmiasujen ohjaamat jatkopolut ja immuunipuolustuksen haarojen puutosten tyyppioireet	10
Polku 1. Toistuvat infektiot hengitysteissä	12
Vasta-ainepuutosepäily pähkinänkuoressa ja kuvina	14
Tutkimukset ja seulonta	17
Sekundaarinen IgG ja/tai IgA-puutos	19
Geneettiset a- ja hypogammaglobulinemiat	20
Lapsuusiän muut bakteeri-infektioita aiheuttavat immuunipuutokset	20
Polku 2. Menestymätön imeväisikäinen ja SCID-epäily	22
Lymfosyyttien alaluokkavastausten tulkinnasta	23
Tutkimukset ja seulonta	24
Aikuisiän opportunistisia infektioita aiheuttavat kapeat immuunipuutokset	25
Polku 3. Neutrofiilien määrälliset ja toiminnalliset perinnölliset häiriöt	26
Lapsuusiän krooninen neutropenia, alkuarvio ja jatkotutkimukset	26
Aikuisiän krooninen neutropenia	29
Neutrofiilien toimintahäiriöt	30
Polku 4. Immuunipuutokset, joissa infektioalttius puuttuu tai on vähäinen	32
Autoimmuunioireiset immuunipuutokset	32
Lymfaattista hyperplasiaa ja hemofagosytoosia aiheuttavat immuunipuutokset	33
Autoimmuunin lymfoproliferatiivisen oireyhtymän diagnostiset kriteerit	34
Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin diagnostiset kriteerit	35
Makrofagiaktivaatiosyndrooma, lapsuusiän hankinnainen HLH	35
Primaarit ja sekundaariset hemofagosyyttiset syndroomat	36
Muut immuunipuutokset, joissa yleisesti sytopenioita, lymfadenopatiaa ja (hepato)splenomegaliaa	37
Periodinen kuume ja monogeeniset sairaudet	38
Tunnetut monogeeniset autoinflammatoriset oireyhtymät	39
Autoinflammatorisen oireyhtymän epäilyn tutkiminen	40
Monitekijäiset periodista kuumetta aiheuttavat sairaudet	43
Polku 5. Krooniset ja toistuvat opportunisti-infektiot PIDD-potilailla	44
Pneumocystis, kandidat, invasiivinen aspergilloosi ja krooninen EBV	44
HSV, VZV, HHV8, enterovirukset, CMV, HPV ja ontelosyylä	45
Liite 1: Erikoisalakohtaisia katsausartikkeleita	47
Hematologia, pulmologia, gastroenterologia ja hepatologia, (lasten)reumatologia, (lasten)endokrinologia, dermatologia, perinnöllisyyslääketiede ja (lasten)neurologia	
Liite 2: Immuunipuutosepäilyn toiminnalliset ja geenitestit	47

Esipuhe 2. painokseen

Sairaanhoitopiirissämme on ollut kattava tutkimusohjeisto primaarien immuunipuutosten (PIDD) tutkimiseksi vuodesta 2010. Uudessa painoksessa pyritään käymään läpi nykyisin tunnettujen > 180 perinnöllisen immuunipuutoksen alkututkimukset ja hoitopolut. Ohjeisto julkaistaan sähköisenä, avoimesti saatavissa olevana pdf-tiedostona. Paperiversiona ja samoin sähköisesti julkaistaan rinnan PIDD taudeista yleisimpien vasta-ainepuutosten diagnostiikkaan keskittyvä ohjeisto ”Primaarin vasta-ainepuutoksen epäilyn tutkiminen HUS-piirin erikoissairaanhoidossa”.

Ohjeistossa käsitellään ensimmäisenä esitietojen keruu, immuunipuutoksiin viittaavat oireet ja löydökset, sekä näiden ohjaamat ensi vaiheen jatkotutkimukset. Erityistä huomiota toivomme kiinnitettävän tutkimusten kohdentamiseen.

Immuunipuutosepäilyyn johtavat oireistot on jaettu kuuteen ”polkuun”. Tämän ohjeiston polut 1-3 perustuvat osin kattojärjestömme European Society of Immunodeficiencies (ESID) ohjeistoon, jota on sovellettu HUS:n oloihin (*Clin Exp Immunol 2006*; 145:204-214), sekä sen suppeaan päivitykseen (*Clin Exp Immunol* 2011; 167:108-119). Kussakin polussa otetaan, osuvuuden lisäämiseksi ja kustannusten minimoimiseksi, ohjeellisesti kantaa tutkimuksista vastaavan lääkärin erikoisalaan ja pätevyyteen.

Polussa 1 käsitellään yleisimmät, kaiken ikäisillä ilmaantuvat immuunipuutokset eli vasta-ainepuutokset (esiintyvyys > 1: 10 000), ohje toivon mukaan auttaa etenkin aikuisten ja lasten infektiolääkäreitä. Koska vasta-ainepuutokset ovat usein sekundaarisia, muun tunnetun sairauden tai lääkityksen aiheuttamia, taulukko 5 listaa tunnetut syyt mahdollisimman tyhjentävästi.
Polku 2 käsittelee menestymättömän imeväisikäisen tyypillisimpiä, harvinaisia kombinoituja (CID) ja vaikeita kombinoituja (SCID) immuunipuutoksia. Polku 2 on suunnattu etenkin (muttei yksinomaan) pediatreille. Ohje käsittelee laajemmin lymfopenian syitä myös aikuisiässä ja eri lymfosyyttialaluokkien selektiivisiä vajeita.
Polku 3 vuorostaan käsittelee neutrofiilien määrällisiä ja toiminnallisia puutoksia aiheuttavia primaareja immuunipuutoksia, kohteena on lasten- ja aikuisinfektiolääkäreiden ja hematologien kohtaamat ongelmapotilaat.
Polku 4 käy läpi ne primaarit immuunipuutokset, joissa autoimmuunioireet, lymfaattiset hyper- tai neoplasiat ja/tai hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi sekä periodinen tai varhaislapsuudesta alkanut jatkuva kuumeilu hallitsevat oirekuvaa.
Polku 5 käy läpi tiettyjen PIDD-taudeille tyypillisten kapeiden infektioalttiuksien syyt, listaten patogeenit ja epäiltävät PIDD sairaudet.
Liite 1 :ssä listataan kokooma-artikkeleita hematologian, gastroenterologian, pulmologian, dermatologian ja neurologian piirissä nähtävistä PIDD sairauksia ja Liite 2:ssa geenitestien saatavuutta.

Primaareista immuunipuutoksista valtaosassa käytetään yleisesti kansainvälisesti vakiintuneita lyhenteitä, usein koska taudin saama nimi on kömpelö ja epäkäytännöllinen. Näitä lyhenteitä käytetään siten myös tässä ohjeistossa. Geeneistä käytetään virallisia lyhenteitä (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez). Vakiintuneen nimilyhenteen ja geenin lyhenteen perusteella hakien kustakin taudista löytyy helposti lisätietoa esim. PubMedistä. International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee julkaisee säännöllisesti listan tunnetuista immuniteetin perinnöllisistä puutoksista (viimeisin: *Frontiers in Immunology*. 2, Article 54, pp.1-26, 2011). Listaa suositellaan käytettäväksi rinnan tämän ohjeen kanssa saatujen tutkimustulosten tulkinnassa.

Lymfosyyttialaluokkien (B-Ly-Diff-T) määrien ja suhteellisten osuuksien tulkinnassa voidaan käyttää apuna julkaistuja, ikään suhteutettuja taulukoita ja laskureita, jotka ovat pyydettäessä saatavissa ohjeen liitteinä kirjoittajilta.

Koska tämän ohjeiston tavoitteena on ohjata diagnostiikkaa, ei kutakin sairautta kuvata yksityiskohtaisesti. Suosittelemme kliinisesti painottuneena alaa käsittelevänä oppikirjana ja lähdeteoksena Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (Eds.) *Primary Immunodeficiency Diseases. Definition, Diagnosis and Management*, Springer Verlag, 2008. Tarkemmat perustiedot tunnetuista primaareista immuunipuutoksista saa myös mm. kirjasta Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (Eds.) *Primary Immunodeficiency Diseases. A Molecular and Genetic Approach*, 2nd Ed., OUP, 2007. Osa tässä mainituista immuunipuutoksista on kuvattu vasta yllä mainittujen julkaisujen ilmestymisen jälkeen, mutta ne ovat löydettävissä lyhenteen perusteella PubMedistä.

Mahdolliset diagnostiset kriteerit ja lyhyt kuvaus sairauksista löytyvät ImmunoDeficiency Resource (IDR) palvelimelta: http://bioinf.uta.fi/xml/idr/factfiles.xml . Palvelimelta voi myös etsiä harvinaisimpien sairauksien geenidiagnostiikkaan perehtyneet keskukset.Tavallisimpien PIDD sairauksien diagnostiikan avuksi löytyy käyttöliittymältään hieno, graafinen hakupalvelin www.immunodeficiencysearch.com, myös http://rapid.rcai.riken.jp/RAPID -palvelimella on hyvät hakuominaisuudet ja linkit tärkeille Internet-sivustoille.

Polku 1-5:n kirjoittajina ovat lisäksemme toimineet yksikköjemme immuunipuutoslääkärit el Timi Martelius ja el Paula Klemetti. Polku 3 ja Polku 4.2:n kirjoittajina ovat lisäksi toimineet el Jaana Rahiala, oyl Mervi Taskinen ja el Jukka Kanerva, sekä Polku 4:n kirjoittajina prof Tom Pettersson, ja ylil Pekka Lahdenne. Dermatologisten ongelmien ja PIDD:n yhteyksistä tekstistä vastaa osittain prof Annamari Ranki. Kiitokset kirjoitukseen osallistuneille kollegoille!

Kiitämme lisäksi arvokkaista ja rakentavista kommenteista seuraavia kollegojamme: ylil Kristiina Aittomäki ja el Carola Saloranta, Perinnöllisyyslääketieteen yksikkö; el Sanna Siitonen, el Marja-Liisa Karjalainen-Lindsberg, el Riitta Karikoski ja el Anne Räisänen-Sokolowski, HUSLAB; oyl Ulla Pihkala, ylil Jukka Rajantie ja lastenendokrinologi Outi Mäkitie,Lasten ja nuorten sairaala; el Pekka Anttila, Hematologian sekä el Lasse Lönnqvist ja oyl Asko Järvinen, Infektiosairauksien klinikka.

Dos Mikko Seppänen kiittää lisäksi jälleen kirjoittamiseen saamastaan taloudellisesta tuesta Sanquin Finlandia. Sanquin ei ole mitenkään pyrkinyt vaikuttamaan tekstiin ja sen sisältöön.

Ohjeistoa tulee säännöllisesti päivittää. Kirjoittajat ottavat mielellään vastaan rakentavia parannusehdotuksia! Ohje on voimassa, kunnes uusi päivitys ilmestyy.

Helsingissä 6.7.2012

El Mikko Seppänen
Immuunipuutosvastaanotto, vastaava lääkäri
Infektiosairauksien klinikka
Medisiininen tulosyksikkö, HYKS

El Kaarina Heiskanen
Lasten ja nuorten sairaala

ESITIEDOT

- sukuanamneesi
  - suvussa immuunipuutoksia tai infektioäkkikuolemia? PIDD todennäköisyys > 10x, jos suvussa aiemmin todettu immuunipuutos
  - vanhemmat sukulaisia keskenään (verisukulaisuus), etninen tausta?
  - elinspesifit tai systeemiset autoimmuunisairaudet?
- oireilun alkamisikä
  - vastasyntyneenä, < 6 kk iässä, myöhemmin
- infektioiden luonne, laatu, parantumis- ja uusiutumistaipumus?
  - sinuiitit, bronkiitit, keskikorvan tulehdukset, sekretoriset otiitit aikuisella
    - Tärykalvoputket,risaleikkaukset, FESS, maxillapunktiot
  - ihopaiseet, HSV- ja VZV- uusiutumiset, syylätaipumus, sieni-infektiot
  - sairaalahoitoiset infektiot?
    - pneumoniat, syvät paiseet, sepsikset, meningiitit
    - harvinaiset patogeenit?
  - infektioiden ja antibioottikuurien frekvenssi /v , infektioiden epätyypillinen pitkittyminen
    - flunssia keskimäärin 1-vuotiaalla 8-12, nuorella aikuisella 3-4, keski-ikäisellä 1-2
  - värjäykset, bakteeri- ja sieniviljelyt, virusosoitukset?
  - pinnalliset paiseet, virtsatieinfektiot ja selluliitit: erittäin <u>harvoin PIDD:n oireina</u>
- autoimmuunisairaudet ja imukudos
  - sicca, kserostomia
  - verisolut, kilpirauhanen, keuhkot, GI-kanava (ripuli, tulehdukselliset suolistosairaudet?)
  - iho
  - Sjögren, SLE , nefriitti
  - lymfaattinen hyperplasia
  - imukudoksen puuttuminen
  - imukudoksen sairaudet (esim. KLL, lymfoomat)
- immuniteettia lamaava lääkitys tai HIV-infektio?
- paikallisen immuniteetin häiriö?
  - pernan poisto, atooppinen ekseema, värekarvafunktio, etiologialtaan tunnetut bronkiektasiat
- infektioista johtumaton tulehduksellinen oireilu ?
  - astma, krooninen bronkiitti, muu hengityselinten immunologinen sairaus?
  - nenäpolypoosi, NSAID-intoleranssi (+ astma = ASA-triadi eli Samter +/- sekretorinen otiitti)
  - IgE-välitteinen allergia?
    - (Allergistyyppisiä oireita ja löydöksiä voi esiintyä myös immuunipuutoksen yhteydessä. Valtaosalla vasta-ainepuutospotilaista välitöntä IgE-välitteistä allergiaa ei vasta-aineiden luokanvaihdon puuttuessa ole.)
    - kokonais-IgE, tehdyt RAST-tutkimukset
    - yliherkkyysoireisto tyypillisille allergeeneille, <u>vaikka</u> ihon pistokokeet ja RAST-tutkimukset olleet negatiivisia?
    - epikutaanitestit ja viivästynyt yliherkkyys, muu yliherkkyys
  - altistuminen kosteusvaurioille kotona tai työpaikalla
    - antihistamiinit, paikallissteroidit, montelukasti ja näille hoitovaste?

Taulukko 1. Oireita ja löydöksiä, jotka voivat viitata mahdolliseen primaariin immuunipuutokseen

1. Immuunipuutokseen voimakkaasti viittaavat infektiot
Toistuvat osoitetut märkäiset bakteeri-infektiot (suhteuta ikään ja tarjontaan) Vaikeat invasiiviset infektiot (meningiitti, osteomyeliitti, pneumonia, sepsis) Epätyypillisesti ilmenevät tai käyttäytyvät, tavallista vaikeammat ja krooniset infektiot Tavalliselle hoidolle huonosti vastaavat tai hoidon jälkeen pian uusivat infektiot Epätavallisen tai opportunistisen patogeenin aiheuttama infektio (esim. pneumocystis, EBV, atyyppinen mykobakteeri) Syvät sisäelinten paiseet; toistuvat pinnalliset paiseet, jos muita immuunipuutokseen viittavia infektioita Pitkittynyt tai toistuva ripuli Vaikea tai pitkäkestoinen syylä- tai ontelosyylätaipumus Laaja-alainen kandidiaasi, toistuva suun kandidiaasi >1-vuotiaalla lapsella Elävän rokotteen aiheuttama komplikaatio (disseminoitunut BCG tai VZV, paralyyttinen polio, rotavirusinfektio)
2. Muista viitteellinen sukuanamneesi!
(Iso)vanhempien sukulaisuus ja etninen tausta Suvussa immuunipuutoksia Suvussa muilla samantyyppisiä oireita (hematologinen maligniteetti tai autoimmuunisairaus) X-kromosomaaliseen tai muuhun periytyvyyteen sopien Selittämättömät varhaislapsuuden kuolemat Suvussa vasta-ainepuutoksiin liittyviä autoimmuunisairauksia (vrt. sivu 7)
3. Erilaisia löydöksiä, jotka voivat viitata primaariin immuunipuutokseen
<u>Potilaan iästä riippumatta</u> Idiopaattinen tai autoimmuuni sytopenia (ITP, AIHA, AINP, lymfopeniat, pansytopenia) etenkin toistuvina Etiologialtaan avoimet bronkiektasiat, pneumatoseelet, vaikeahoitoinen obstruktiivinen keuhkosairaus, lymfosyyttivaltainen pneumoniitti tai muu interstitiaalinen keuhkosairaus, alveolaarinen proteinoosi Suolistosairaus tai krooninen ripuli (atrofinen corpus- ja antrumgastriitti, keliakia tai muu villuskato ja intraepiteliaalinen lymfosytoosi, Crohnin tauti, haavainen koliitti, lymfosyyttivaltainen koliitti, epätyypillinen GVHD:a muistuttava koliitti) tai haiman vajaatoiminta, selittämätön laihtuminen ja imeytymishäiriö Pernan tai maksan organomegalia, voimakas/fluktuoiva lymfadenopatia, lymfoomat tai tymooma Granuloomat ja ”sarkoidoosi” potilaalla, jolla ennen hoidon alkua P-IgG on madaltunut Potilaalla/suvussa elimen (sappitiet, maksa, keuhkot, iho) tai yleistynyt autoimmuunisairaus (SLE, Sjögren tai vaskuliitti) Angioödeema (+/- krooninen urtikaria), poikkeavat hampaat,kynnet tai hiukset, psoriasis, alopekia, vitiligo, aurinkoyliherkkyys, punajäkälä, aftoosi stomatiitti tai vaikea gingivostomatiitti, hoidolle huonosti vastaava ja epätyypillinen ekseema tai dermatiitti Autoimmuunisairaudet, etenkin sytopeniat, autoimmuuni tyreoidiitti, Addisonin tauti, SLE, vaskuliitti Periodinen kuumeilu Luustomuutokset (raajadysplasiat, kylkiluut, aksiaalinen luusto) Tymooma län myötä ilmaantuva / syvenevä monosytopenia / perifeerisen veren dendriittisolujen puuttuminen / myelodysplasia
<u>Varhaislapsuudesta lähtien</u> Huono kasvu / Dysmorfiset piirteet / Mikrokefalia tai etenevä neurologinen kehityshäiriö / Imukudoksen puutos (tyymus, tonsillat, imusolmukkeet) / Synnynnäiset sydänviat (etenkin konotrunkaaliset defektit) +/- oireinen hypokalsemia / Vaikea erytrodermia tai ekseema/Incontinentia pigmenti / Poikkeava karvoitus (hius-rustohypolasia, ektodermaalinen dysplasia, kongenitaalinen alopekia), hikoilematomuus tai teleangiektasiat/ Kynsidystrofia / Mukokutaani kandidoosi / Huono haavojen paraneminen ja keloidinmuodostus / Neurologinen kehityshäiriö tai ataksia / Vuototaipumus, trombosytopenia ja pienet verihiutaleet / Hampaiden puhkeamattomuus tai eksfoliaation puute, kasvojen asymmetrisyys / Osittainen albinismi / Napatyngän viivästynyt irtoaminen (>4 viikkoa) / Epäselvä eosinofilia tai IgE:n kohonneisuus / Verensiirron tai istukan kautta välittyneen äidin veren aiheuttama GVHD / Retinaleesiot / Valoyliherkkyys

TUTKIMUSTEN KOHDENTAMINEN

Primaarien immuunipuutosten (PIDD) esiintyvyys poikkileikkaus- ja väestötutkimuksissa on ollut n. 1: 1 200 - 1:10 000. Kansainvälisestikin hoidon piirissä edelleen on vain arviolta joka kolmas potilas. Omassa maassamme viive oireilun alusta primaarien immuunipuutosten tunnistamiseen on poikkeuksellisen pitkä. Viivästyneeseen diagnoosiin liittyy voimakkaasti lisääntynyttä sairastavuutta ja kuolleisuutta. Varhaisella hoidolla osaan komplikaatioista pystytään merkitsevästi vaikuttamaan.

Primaarin immuunipuutoksen epäilyn tutkiminen on kallista ja usein potilasta voimakkaasti ahdistavaa . Hoito on useimmiten elinikäistä ja vaatii huomattavasti potilaan, yhteiskunnan ja potilasta seuraavan yksikön voimavaroja. Primaari immuunipuutos tuleekin diagnosoida huolella. Tarkka anamneesi jo ennen lisätutkimuksiin lähettämistä kohdentaa osuvuutta ja ohjaa myös jatkotutkimusten valintaa. Potilaalta saatu anamneesi voi olla epäluotettava, etenkin poskiontelotulehdusten ja bronkiittien epätarkan diagnosoinnin johdosta. Yleisimmin ongelmia erotusdiagnostisessa selvittelyssä tuottavatkin väestössä esiintyvät erilaiset hengitysteiden immuniteetin säätelyhäiriöt ja ärsytystilat, joissa ilmiasu voi joko läheisesti muistuttaa toistuvia infektioita ja immuunipuutosta (esim. astmaatikon / ASA- triadipotilaan oireilu, allerginen bronkopulmonaalinen aspergilloosi, krooninen väsymysoireyhtymä) tai jotka esiintyvät PIDD:n kanssa rinnan. Myös väestössä yleisempään pitkäkestoiseen masennukseen ja negatiiviseen stressiin liittyy alttius flunssille.

Diagnoosin varmentamisen vaikeuden johdosta primaarin immuunipuutoksen diagnoosin voi asettaa vain tautiryhmään perehtynyt lääkäri, lähetteessä ja potilaalle tulee mainita mahdollisesta PIDD epäilystä. PIDD-diagnoosi tulisi AINA mahdollisuuksien mukaan pyrkiä varmentamaan geenitasolla; viime kädessä PIDD-dg on kuitenkin kliininen!

Yleisimmät primaarit immuunipuutokset lapsilla ja aikuisilla ovat vasta-ainepuutoksia. Näiden esiintyvyys on niin suuri (> 1:10 000 -20 000), että jokainen kliinisessä työssä oleva lääkäri tulee urallaan kohtaamaan heitä. Jokaisen lääkärin tulisikin opetella tunnistamaan vasta-ainepuutosten oirekuva. :

1. toistuvat purulentit, invasiiviset tai bakteriologisesti varmistetut infektiot
   - pneumoniat, sinuiitit, korvatulehdukset, meningiitit ja sepsikset (Kuva 1)
   - tyypillisesti kapselilliset, solunulkoiset bakteerit
2. elinten ja systeemiset autoimmuunisairaudet (myös suvussa?, Kuva 2)
3. toistuvaa tai kroonista, infektioiden aiheuttamaa tai muuta ripulia (Kuva 1 ja 2).

Jos potilaalla on kaksi oireistoa kolmesta, tulisi vasta-ainepuutos seuloa. Potilaalla todettu matala plasman kokonais-IgG ilman tunnettua syytä (Taulukko 5) indisoi rokotevasteiden mittauksen. Jos vasta-aineiden kaksi pääluokkaa on voimakkaasti alentunut ilman tunnettua syytä tai P-IgG+P-IgA+P-IgM < 6g/l, tulisi immuunipuutoksiin perehtynyttä lääkäriä konsultoida pikaisesti.

Kulutusta epäiltäessä tutkitaan ensin vasta-ainetasot 3 kk kuluttua uudelleen, muun sekundaarisen puutoksen epäilyssä ensin S-ja U-immunofiksaatio (gammopatia), F-antitrypsiini + S-Alb (hukka suoleen) ja U-albumiini (hukka virtsaan).

STATUS JA ALKUTUTKIMUKSET

Status

(katso tarkemmin Taulukko 2)

- Imusolmukealueet
- Keuhkojen auskultaatio
- Iho, karvoitus ja ulkonäkö
- Suu, korvat, nenä, hampaat
- Vatsan palpaatio-perna, maksa
- luusto, nivelet

Taulukko 2. Statuslöydökset ja alkuhavainnot, jotka voivat viitata primaariin immuunipuutokseen

1. Statuksessa huomiotavaa	
Iho, kynnet, hampaat	Poikkeavat hiukset tai hampaat / Ekseema / Neonataali erytrodermia / (Osittainen) albinismi / Incontinentia pigmenti / Kynsidystrofia / Runsaat syylät tai ontelosyylät / (Synnynnäinen) alopekia / Vitiligo / Petekkiat (varhaislapsuuden, krooniset) / ”Kylmät” paiseet / Telangiektasiat / Hikoiluun kykenemättömyys
Suuontelo	Vaikea gingivostomatiitti / Parodontiitti / (Toistuvat) aftat / Jättikokoiset suu-ulseraatiot / Suun kandidoosi / Hampaiston päällekkäisyys / Irtautumattomat maitohampaat / Kartiomaiset etuhampaat / Killehypoplasia
Silmät	Retinaleesiot / Telangiektasiat
Imukudos	Imusolmukkeiden tai risakudoksen voimakas atrofia (ikään verrattuna) tai puuttuminen / Korostunut, laaja-alainen tai kroonisesti fluktuoiva lymfadenopatia / Pernan puutos tai suurentuneisuus / Hepato(spleno)megalia
Neurologia	Ataksia / Mikrokefalia / Makrokefalia / Neurologinen (progressiivinen) kehityshäiriö
Muut	Angioödeema / Rumpupalikkasormet / Dysmorfiset piirteet / Kasvuhäiriö tai epäsuhtainen kasvu / Luustodysplasia tai pienikasvuisuus
2. Huomioi verinäytteiden alkututkimusten mahdolliset immuunipuutoksiin viittaavat löydökset	
Hematologia	Granulosytopenia / Lymfopenia / Lymfosyyttien alaluokkapuutokset / Neutrofilia / Eosinofilia / Jättikokoiset tai puuttuvat granulat fagosyyteissä (B-morfo) / Howell-Jolly kappaleet / Trombosytopenia / Pieni verihiutalekoko / Anemia (aplastinen, hemolyyttinen)
Muut	Hypokalsemia / Matala fibrinogeeni / Hypertriglyseridemia / Hyperferritinemia / CRP ja muut tulehduksen merkkiaineet suhteellisesti matalia infektioiden aikana

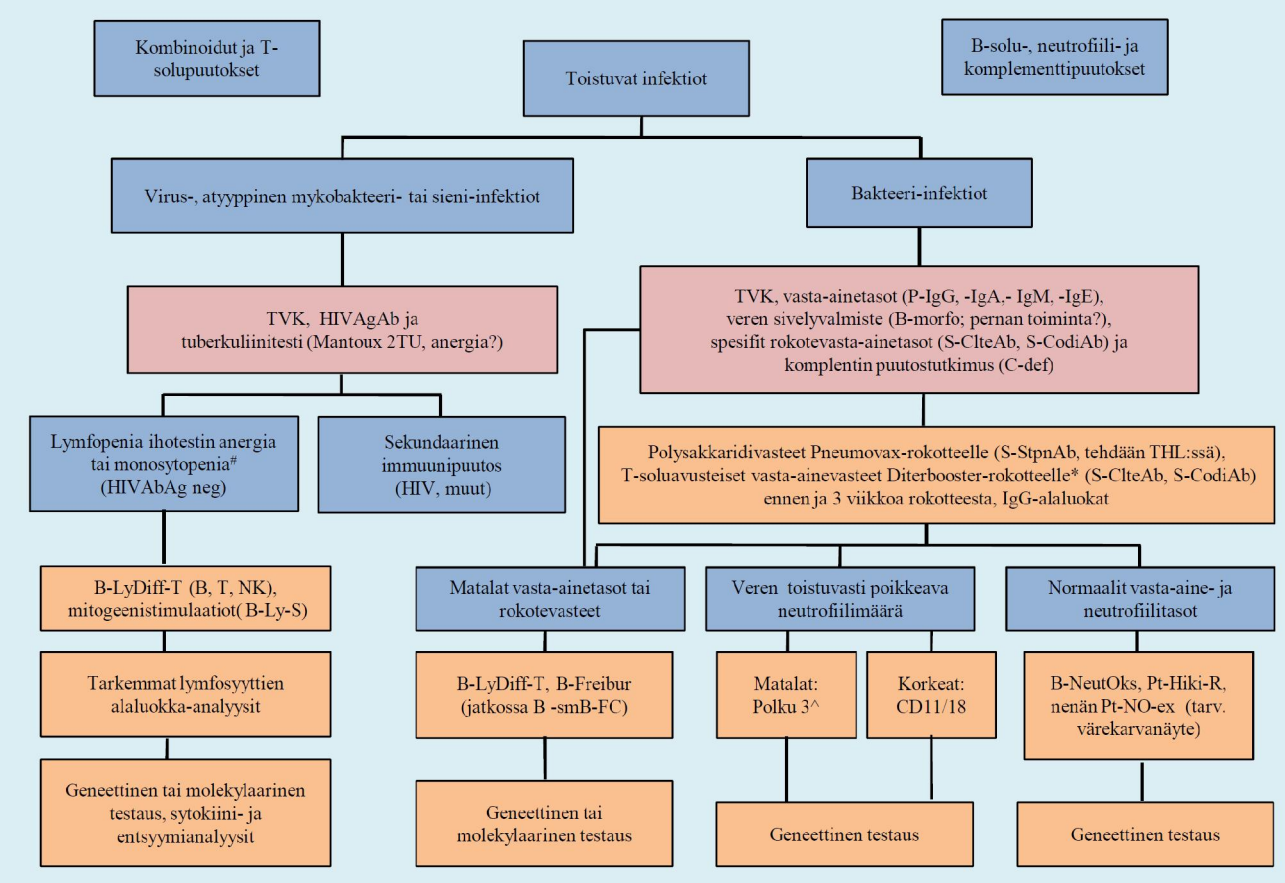
Alkututkimukset

(katso tarkemmin Vuokaavio)

- TVK, B –Morfo
- IgG, IgA, IgM, IgE,
- HIVAbAg

Vuokaavio

Alla on yksinkertaistettu vuokaavio tutkimuksista epäiltäessä tavallisimpia infektioalttiutta aiheuttavia primaareja immuunipuutoksia (muuten katso Polku 4). Oranssilla pohjalla ovat ne tutkimukset, jotka kuuluvat erikoissairaanhoitoon, useimmiten PIDD-tauteihin perehtyneelle lääkärille.



#Monosytopenia, epäile DCML-immuunipuutosta (*GATA2*); *Ditebooster-rokotevaste tehdään, mikäli joko CodiAb tai CIteAb-tasot ovat matalia 0-näytteessä; ^katso *"Perinnöllisen immuunipuutoksen epäilyn tutkiminen HUS-piirin erikoissairaanhoidossa"*-ohje.

JATKOTUTKIMUSTEN OHJAUTUMINEN

Valtaosa imuunipuutteisista edustaa jotain Taulukon 3 listaamaa ilmiasua, jonka perusteella valitaan jatkotutkimuspolku. Voit myös Taulukon 4 avulla arvioida immuniteetin haaraa, jota mahdollisesti tulisi jatkotestata.

Tavallisimpien PIDD sairauksien diagnostiikan avuksi löytyy käyttöliittymältään hieno, graafinen hakupalvelin www.immunodeficiencysearch.com

Taulukko 3. Ilmiasujen ohjaamat jatkopolut. Potilaalla voi olla useampi ilmiasu yht'aikaa.

	Ilmiasu	Tyypilliset patogeenit	Mene	Huomioi
1	Toistuvat infektiot ylä- ja alahengitysteissä	Solunulkoiset bakteerit *S.pneumoniae, H.influenzae, M. catarrhalis, S. aureus, N. meningitidis*, A-streptokokki; joskus myös *M.pneumoniae,U. urealyticum*, *C. jejuni,* salmonellat, enterovirukset, VZV, HSV, *G.lamblia*	Polku 1	Jollei suvussa tunnettuja immuunipuutoksia, poissulje ensin muut syyt,: rakenteelliset ahtaumat, polypoosi, allergiat, ASA-triadi, matala S-D-25 jne. IgE-tuotantoon kykenee pieni osa vasta-ainepuutteisista. IgE-välitteistä allergiaa sairastavaa tutkitaan tarkemmin vain runsaiden tyypillisten oheissairauksien ohjaamana.Toistuvia pneumonioita sairastavat sekä bronkiektasia-, LIP- ja FB (ilman eosinofiliaa) -potilaat on syytä herkästi tutkia.
2	Menestymätön imeväinen	Etenkin virukset (CMV, EBV, VZV, HSV), sienet (*Aspergillus*, pinnallinen *Candida*, *P. jiroveci*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*), alkueläimet (*Toxoplasma*, *Crypto-* tai *Microsporidium*) ja solunsisäiset bakteerit (*Mycobacterium* spp., salmonellat)	Polku 2	Kombinoidut immuunivajavuudet (kuten SCID:t) ovat hyvin harvinaisia, mutta viive diagnoosissa ja kantasolusiirrossa lisää kuolleisuutta voimakkaasti. Muita imeväisikäisen menestymättömyyden syitä tulee seuloa rinnalla.
3	Toistuvat purulentit infektiot	Etenkin *S.aureus*, *joskus Klebsiella, E.coli, Enterobacter, Serratia, Pseudomonas, Salmonella*. Invasiivinen sieni-infektio (disseminoitunut *Candida,* Aspergillus) tai nokardioosi	Polku 3 (Polku 1)	Yleisimmin vaikea synnynnäinen neutropenia (SCN), muu neutropenia (esim. CIN, syklinen). Neutrofiilien funktiohäiriöt ovat harvinaisia, mutta seulonta aiheellista.
4	Patogeeni epätavallinen tai erityisen vaikea infektio	Etenkin solunsisäiset bakteerit (*Mycobacterium* spp., *Salmonella*), virukset (CMV, EBV, VZV, HSV), sienet (pinnallinen *Candida, Aspergillus, P. jiroveci*, *Cryptococcus, Histoplasma*) tai alkueläimet (*Toxoplasma*, *Micro-* ja *Cryptosporidium*)	Polku 2 Polku 5	Vaikeat kombinoidut immuunivajavuudet (SCID) ovat hyvin harvinaisia, mutta viive diagnoosissa ja kantasolusiirrossa lisää kuolleisuutta voimakkaasti. Sekundaarisia syitä immuunipuutokselle tulee seuloa rinnalla.
5	Saman taudinaiheuttajan toistuvat infektiot (kts. myös polku 5)	Solunsisäinen bakteeri	Polku 2.2	Vaikka suurelta osalta potilaista ei löydy primaaria immuunipuutosta, infektiot voivat olla henkeä uhkaavia ja seulonta on aiheellista.
		Meningokokki	Polku 1	
		Candida	Polut 2&3	
		Kapselillinen bakteeri	Polku 1	Jos kapselillinen bakteeri: myös pernan ultraääni ja veren sivelyvalmiste.
		Virus	Polut 2&1	Katso myös Polku 5.
6	Krooninen autoimmuuni- tai tulehdussairaus	Lisäksi toistuvia infektioita (vain osassa)? Vasta-ainepuutosten seulomisesta katso "Tutkimusten kohdentaminen".	Vastausten ohjaamana, Polku 1 tai 4	Infektioalttiuden ollessa hyvin vähäinen (esim. mukokutaani kandidoosi ja polyendokrinopatia) tai puuttuva, oireiden rajoittuessa autoimmuunioireisiin +/- periodiseen kuumeiluun +/- fluktuoivaan lymfadenopatiaan tai hemofagosyyttisiin oireyhtymiin, katso Polku 4.
7	Syndroomiset ilmentymät	Eri syndroomissa tyypilliset piirteet ja infektiot vaihtelevat	Epäilyn mukaan	Katso yleensä ainakin IgG, IgA, IgM, TVK, B-LyDiff-T . Esimerkiksi kromosomianalyysit B-KromosS, -MKSyn / -CATCH22 voivat tulla kyseeseen, herkästi perinnöllisyyslääkärin konsultaatio. *Eur J Pediatr* 2011;170:295-308.
8	Angioödeema	Ei yleensä, joskus vasta-ainepuutteisilla on kroonista angioödeema-urtikariaa ja vasta-ainepuutoksille tyypillisiä infektioita (Polku 1)	Epäilyn mukaan	Ensisijaisesti S-HAE hereditäärisen angioödeeman poissulkemiseksi. Jos ihotautien tutkimuksissa etiologialtaan avoimeksi jäänyttä angioödeema-urtikariaa: IgG, IgA, IgM ja S-StpnAb (katso myös polku 4 ja kuva 3).
9	Ihopaiseet toistuvina	*S.aureus*, pinnalliset Vahvassa PIDD-epäilyssä katso *Nat Rev Immunol* 2011; 11:505-18		Yleensä syy jää tuntemattomaksi (esim. katelisidiinien puutokset), johtuu atopiasta tai esim. PVL+ MRSA:n kantajuudesta, joskus syynä raudanpuute. Pienellä osalla hyvin vaikeita tapauksia on geneettinen PIDD tai määrällinen tai toiminnallinen vasta-ainepuutos: jos näihin viittaavaa muuta oireistoa, seulotaan.
		S.aureus, syvät	Polku 3	Etenkin, jos myös *B. cepacia*, *S. marcescens*, *Nocardia*, *Aspergillus* -infektioita.

Taulukko 4. Immuunipuolustuksen eri osien puutosten aiheuttamia infektioita, maligniteetteja ja immuunisairauksia

	Spesifinen puolustus		Luonnollinen puolustus			
Puolustushaara	B-solut	T-solut	Fagosyytit	Komplementti	Monosyytit- sytokiinit	Perna
Puutostilan infektio- komplikaatiot	Hengitystieinfektiot Pneumoniat GI-infektiot Iho-, aivokalvo- niveltulehdukset Virtsatieinfektiot	Systeemiset virusinfektiot Gastroenteriitit Lymfoproliferatiiviset tilat	Lymfadeniitit Ihoinfektiot Gingiviitit, aftat Maksa-absessit Keuhkoabsessit GI-infektiot Virtsatieinfektiot	Systeemiset bakteeri- infektiot (kapselillinen aiheuttaja): Meningokokkimeningiitti Disseminoitunut gonokokkemia Muut meningiitit (kapseli+)	Mykobakterioosit Salmonelloosi	OPSI (overwhelming postsplenectomy infection) Kapselillisten bakteerien sepsikset ja meningiitit
Yleiset aiheuttajat	Pyogeeniset bakteerit: *Streptococcus* *Hemophilus* *M. catarrhalis* Loiset: *Giardia lamblia*	Intrasellulaariset virukset: CMV, HSV Adeno, tuhkarokko Molluscum Pyogeeniset bakteerit Sienet: *Candida, Aspergillus* *Pneumocystis jiroveci* Loiset: *Cryptosporidium*	Bakteerit (katalaasi+): *Staphylococcus* *Serratia marcescens* *Klebsiella* *E.coli* *Burkholderia cepacia* Sienet: *Candida, Aspergillus*	*Neisseria* Pyogeeniset bakteerit	Atyyppiset mykobakteerit (BCG-infektio) *Salmonella*	*S. pneumoniae* *N. meningitidis* *H. influenzae*
Harvinaisemmat aiheuttajat	Virukset: Enterovirukset, papillomat, VZV,HSV Bakteerit: *Staphylococcus* *Salmonella* *Neisseria meningitidis* *Campylobacter jejuni* *Mycoplasma ja Ureaplasma* *Helicobacter pylori*	Bakteerit: *Campylobacter* *Mycobacterium* *Listeria* Virukset: EBV	Bakteerit: *Salmonella* *Proteus* *Nocardia*	Virukset: HSV CMV		*E.coli* *S.aureus* B-ryhmän streptokokit *P. aeruginosa* *C. canimorsus*
Maligniteetit	Lymfaattiset maligniteetit Adenokarsinomat	Lymfoomat Leukemiat muut syövät				
Immuunisairaus	Bronkiektasiat Lymfaattiset hyperplasiat Autoimmuunitaudit Ei-tupakoijan bronkiitti	Autoimmuunitaudit		SLE, Sjögren, ANE Glomerulonefriitit HUS (perinnöllinen) Hemolyyttinen anemia		

SLE = systeeminen lupus, ANE = angioneuroottinen ödeema, HUS = hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä.

Polku 1. Toistuvat märkäiset infektiot hengitysteissä

Taustaa

Useimmilla toistuvista hengitystieinfektioista tai niitä muistuttavista oireista kärsivillä ei ole primaaria immuunipuutosta. Vasta-ainepuutospotilaista n. 90%:lla on toistuvia märkäisiä infektioita, etenkin hengitysteissä. Vasta-ainepuutoksissa liitännäissairaudet ovat erittäin harvoin välittömästi henkeä uhkaavia ja huolellliselle alkuarviolle on aikaa. PIDD voi kuitenkin aiheuttaa pysyviä kohde-elinvaurioita, jos diagnoosi viivästyy.

Etenkin lapsilla neutropenia ja pernan puutos tulee poissulkea rinnan vasta-ainepuutosten kanssa. Muista lapsilla myös harvinaiset MHCI-, *IRAK4-, MyD88-* ja spesifisten granuloiden puutokset (alla).

Jollei potilaalla ole PIDD-sairautta sairastavaa lähisukulaista, tulee ei-immuunipuutosongelmat ensin poissulkea. Immunologinen testaaminen on aiheellista, jos potilaalla on bronkiektasiat, jos hänellä on anamneesissa enemmän kuin yksi todennettu keuhkokuume tai jos verifioidut, purulentit korva-nenä-kurkkuinfektiot ovat poikkeavan pitkittyneitä ja nopeasti antibioottihodon loputtua uusivia, eikä rakenteellinen ahtaus ole tämän syynä.

Seulonnan tärkeys

Vasta-ainekorvaushoidon teho, viivästyneen hoidon aiheuttama lisäsairastavuus ja -kuolleisuus sekä elinajan odotteen pidentyminen (>30 vuodella) on parhaiten osoitettu vaikeissa määrällisen vasta-ainepitoisuuden ja rokotevasteiden aleneman sisältävissä agammaglobulinemioissa ja CVI-hypogammaglobulinemioissa. Vasta-ainepuutosepäilyssä näiden seulonta onkin ensisijaista, helppoa ja halpaa (vasta-aineiden IgG, IgA, IgM ja IgE tutkiminen maksaa tyypillisesti <20 €). Agammaglobulinemioissa nähdään harvoin assosioivia immuunisairauksia (kuva 2), mutta infektioalttius purulenteille ja invasiivisille infektioille (kuva 1) on voimakkaampi kuin CVI-hypogammaglobulinemioissa.

Vasta-ainepuutosten luokat

Vasta-ainepuutokset luokitellaan

1) agammaglobulinemioiksi: veressä ei B-soluja, vasta-aineluokat IgG,IgA, IgM ja IgE ovat voimakkaasti alentuneita, rokotevasteita ei tarvitse testata (koska IgG <2g/l). Yleisin näistä on Suomessakin XLA eli Brutonin agammaglobulinemia

2) hypogammaglobulinemioiksi : veressä niukasti tai normaalimäärä B-soluja, IgG on voimakkaasti alentunut, samoin useimmiten joko IgA tai IgM, n. 90%:lla myös mittaamattoman matala IgE, lisäksi rokotevasteet ainakin polysakkaridirokotteille (Pneumovax, T-soluista riippumaton B-soluvaste), useimmiten myös valkuaisille (Ditebooster: tetanus, voimakas T-soluavusteinen B-soluantigeeni; difteria, heikko T-soluavusteinen B-soluantigeeni) on alentunut. Yleisimmät tämän luokan merkittävät vasta-ainepuutokset ovat CVI-hypogammaglobulinemioita.

3) Lievemmät joskus kliinisesti merkitykselliset vasta-ainepuutokset, joista a) spesifi vasta-ainepuutos (SAD, B- ja Ig-tasot veressä normaalit, rokotevasteet polysakkaridirokotteelle (+/- difterialle) alentuneet, b) IgG2-alaluokkapuutos, hyvin matala taso ja tyypilliset vasta-ainepuutokseen liittyvät infektiot ja kohde-elinvauriot) ja c) hypogammaglobulinemia normaalein vasta-ainepitoisuuksin (kuten SAD, mutta alkuvaste rokotteille hyvä, vasta-ainetasot häviävät lähes täysin 6kk seurannassa, voivat olla peruste IgG-korvaushoidolle.

4) Muut, väestössä hyvin yleiset (yhteensä n.20%:lla) vasta-ainepuutokset, kuten IgG-alaluokkapuutokset, IgA-puutos yksinään (ei SAD/IgG2-puutosta) ja IgM-mataluus, joita ei lievän taudinkuvan (joka liittyy usein johonkin hoitoa vaativaan immuniteetin säätelyhäiriöön, esim. atopiaan, astmaan tai kortisonilääkityksiin) yleensä hoideta korvaushoidolla.

Oireiden alkamisikä

Agammaglobulinemioissa (tymoomaa lukuunottamatta), luokanvaihdon ja rekombinaation häiriöissä, (CSRD, entiset hyper-IgM syndroomat), vaikeissa kongenitaalisissa neutropenioissa sekä IRAK4- ja MyD88-puutoksissa infektio-oireilu alkaa joko n. puolen vuoden iässä, kun äidiltä istukan ja äidinmaidon välityksellä saadut vasta-aineet ovat poistuneet tai välittömästi vastasyntyneisyyskaudella. Vastasyntyneen hypogammaglobulinemian selvittely kuuluu immuunipuutoksiin perehtyneelle erikoislääkärille,harmiton lapsuusiän ohimenevä hypogammaglobulinemia (THI) on näistä kuitenkin yleisin.

Yleisimmän potilasryhmän, CVI-hypogammaglobulinemioita sairastavien potilaiden, oireilu alkaa n. 70%:lla vasta 16. ikävuoden jälkeen, esiintymishuippuja on n. 5., 15., 30. ja 45. ikävuoden kohdalla, vanhimmillaan on nähty >75-vuotiaita sairastuneita. Myös tymoomaan liittyvässä agammaglobulinemiassa (Goodin sdr) sekä hankinnaisessa hyposplenismissä oireilu voi alkaa myöhäisiällä.

Ensisijaisesti poissuljetaan yleiset erotusdiagnostiset syyt

Tyypillisiä yleisiä, erotusdiagnostisesti hengitysteiden infektiokierrettä muistuttavan oireiston diagnostisesti haastavia ei-immuunipuutosongelmia ovat :

- Lapsilla
  - normaalivariaation sisälle mahtuva infektiokierre (päivähoito, passiivinen tupakointi)
  - bronkiaalinen hyperreaktiivisuus, allergiat, keuhkoastma
  - risakudoksen hypertrofia
  - raudanpuutosanemia ja gastroesofageaalinen refluksi
- Aikuisilla
  - COPD, diagnosoimaton keuhkoastma tai allerginen bronkiaalinen hyperreaktiviteetti
  - osittainen tai täydellinen Samterin/ASA-triadi
    - (nenäpolypoosi +/- keuhkoastma +/- ASA-intoleranssi +/- liimakorva +/- krooninen *S.aureus*-kantajuus nenänielussa),
  - kosteusvaurio-ongelmiin liittyvät hengitysteiden ärsytysoireet
  - pitkäaikaisen negatiivisen stressin, masennuksen tai D-vitamiinin puutoksen aiheuttamat flunssakierteet
  - osana kroonista väsymysoireyhtymää krooninen sinusten tukkoisuus ja kipu, subfebriili lämpöily ja infektiota muistuttava yleisoireilu

Vasta-ainepuutteisilla nähdään tietenkin myös mm. obstruktiivista keuhkosairautta, kroonista väsymystä ja Samterin triadia, joten erityistä huomiota tulee kiinnittää purulenttien infektioiden verifioimiseen (kuva 1). Astmaan, atooppiseen ihottumaan ja COPD:n liittyy itsessään n. 2-3-kertainen riski vakavalle pneumokokkitaudille ja toisaalta osittain limakalvojen huonoon kuntoon liittyvä taipumus virusflunssiin.

Seerumin kokonais-IgE on näillä potilailla usein koholla. CVI-hypogammaglobulinemiapotilaista 90%:lla IgE on diagnoosihetkellä <2, geneettisissä agammaglobulinemioissa sekä luokanvaihdon ja rekombinaation häiriöissä aina. Mitattavissa oleva IgE ja merkittävä CVI-hypogammaglobulinemia-ilmiasu on siis harvinaista. Yleisimmin tämä ilmiasu johtuu primaarista klonaalisesta B-solusairaudesta (etenkin aikuisella) tai esim. kombinoidusta immuunipuutoksesta (etenkin lapsella).

Samalla poissuljetaan harvinaisemmat muut syyt

Niin lapsilla kuin aikuisilla tulee erotusdiagnostisina sairauksina erikoispoliklinikalla huomioida myös suoliston tai munuaisten kautta tapahtuva valkuaishukka, liikkumattomien värekarvojen oireyhtymä, alfa-1-antitrypsiinin puutos (emfyseema, vastasyntyneen keltaisuus) ja kystinen fibroosi. Etenkin lapsilla tulee myös intestinaalinen (lymfangiektasia) tai sydänleikkauksen jälkeinen lymfakierron häiriö (lymfopenia, hypoalbuminemia, hypogammaglobulinemia), keuhkojen vierasesineet tai synnynnäinen anomalia, bronkopulmonaalinen dysplasia ja kollapsitaipumus tarvittaessa poissulkea. Etenkin aikuisilla myös B-solutautien ja tymooman poissulku kuuluu alkuselvittelyihin (taulukko 5).

Vasta-ainepuutoksissa bakteeri-infektiot ovat todennettavissa

Bakteeri-infektiot ovat tässä ilmiasussa yleensä helposti todennettavissa joko kliinisesti (pneumoniat) tai mikrobiologisesti (mm. syvät muut infektiot, sinukset, korvat), jos tutkimuksia vain otetaan. Poskionteloo-oireiston selvittelyyn kuuluvat ennen PIDD selvityksiä poskionteloiden kuvannus, huuhtelut ja bakteeriviljelyt. Tyypillisiä purulentteja taudinaiheuttajia (taulukko 4, kuva 1) tulee potilaalta todentaa ennen immuunipuutosten poissulkua. Esimerkiksi HIV-infektioita sairastamattomilla, mutta toistuvista invasiivisista pneumokokkiinfektioista kärsivillä potilailla on yli 50%:lla primaari tai sekundaarinen B-solumaligniteettiin liittyvä vasta-ainepuutos.

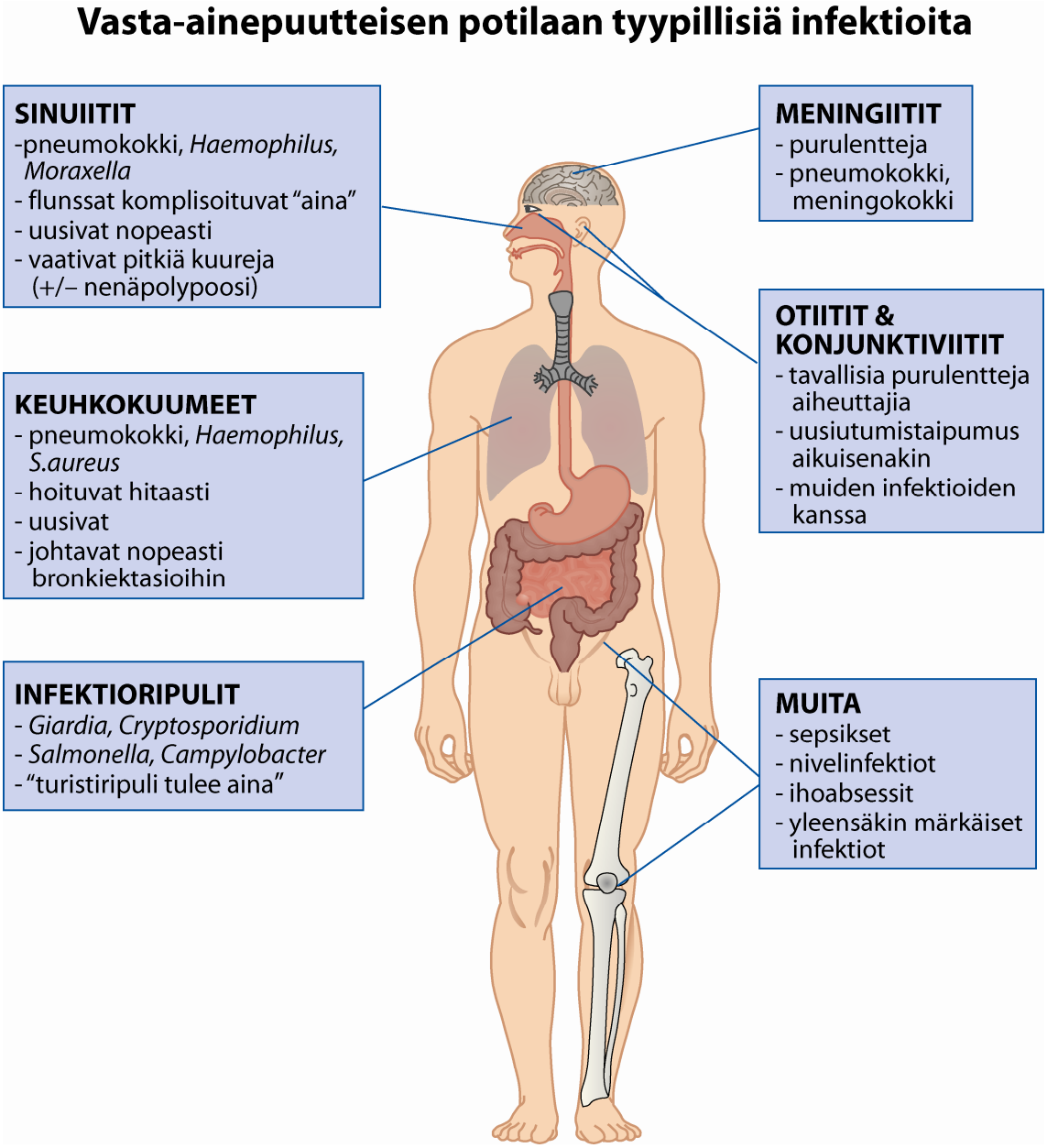
Erotusdiagnostisesti haastavinta on erottaa, pitkäaikaista kortisonihoitoa (pahenemisvaiheiden kuurit ja mahdollinen säännöllinen p.o. lääkitys) saavan, vaikeaa astmaa sairastavan potilaan steroidille sekundaarinen (useimmiten etenkin IgG1-, IgG3- ja IgM-) vasta-ainepuutos CVI- ja spesifistä (SAD) vasta-ainepuutoksista. Pitkäaikainen systeeminen kortisonihoito lamaa rokotevasteita etenkin pneumokokille jopa 18 kk ajan hoidon lopetuksesta. CVI-taudissa voi joskus IgA olla normaali ja IgG sekä IgM matalia. Sekundaarisen hypogammaglobulinemian syitä on lueteltu taulukossa 5.

Vasta-ainepuutosepäily pähkinänkuoressa (kuvat 1 ja 2)

- Toistuvat, osoitetut ja/tai kuvannetut tai invasiiviset infektiot
- Elimen, hematologinen tai systeeminen autoimmuunisairaus tai lymfoproliferaatio
- Krooninen tai usein toistuva vetinen ripuli runsaana

IgG-alaluokkamäärityksistä on käytännön työssä rajallisesti apua. Etenkin IgG2- ja/tai IgA-vajeisilla löydetään spesifiä vasta-ainepuutosta, jossa vasta-aineiden pääluokkien pitoisuudet ovat normaaleja, mutta rokotevasteet voimakkaasti alentuneita. Lisäksi lapsuudessa korkea IgM (joka yleensä normaalistuu aikuisiässä), alentuneet IgG2+/- IgG4 –tasot ja alentuneet B- ja/tai smB-tasot ja potilaan iholla näkyvät ”maitokahviläiskät” (café au lait) voivat viitata MSH6- tai PMS2-puutokseen (anne.durandy@inserm.fr).

Kuva 1

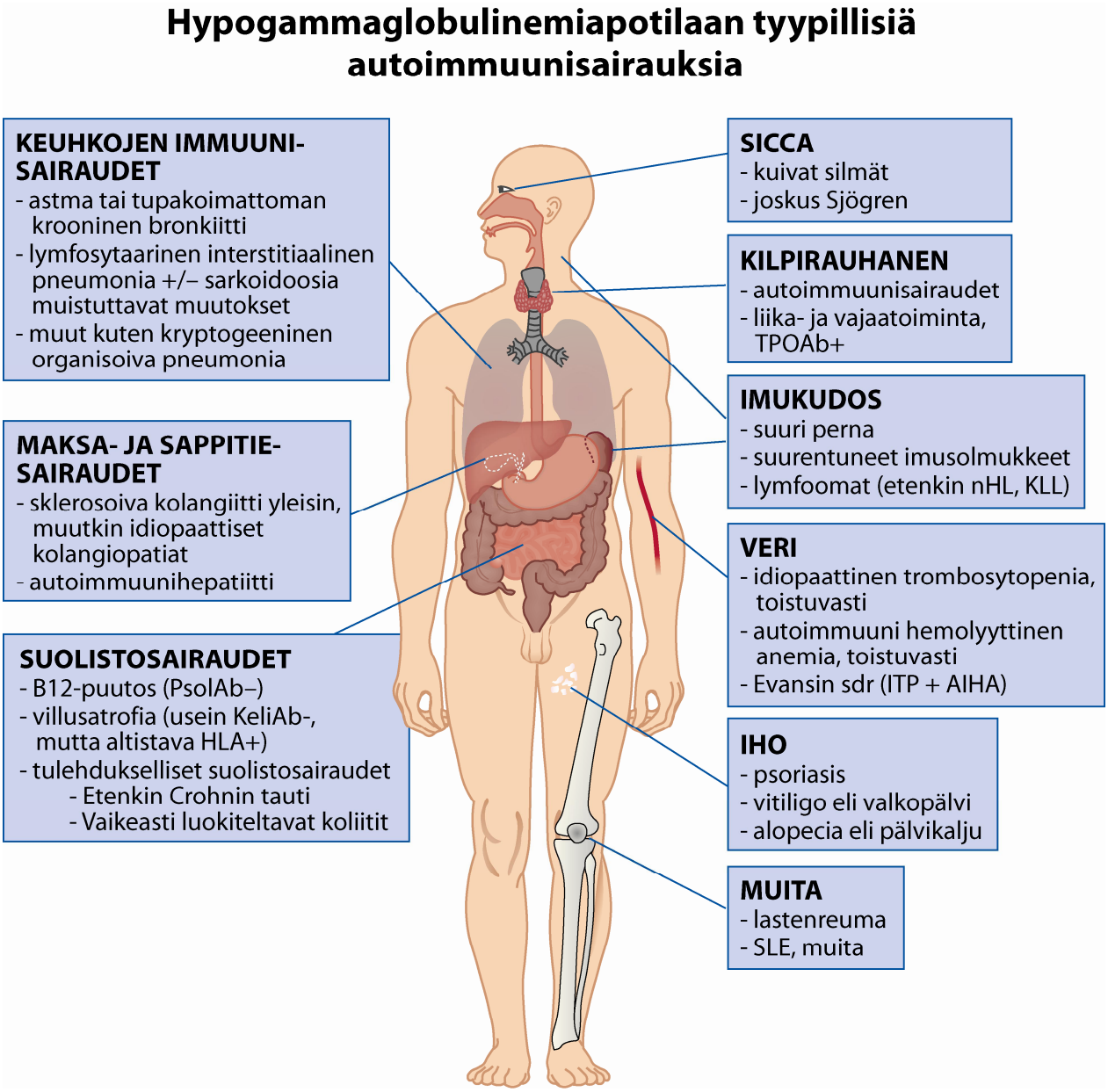


Mikko Seppänen / HumanArt Helena Schmidt Tmi. *Sponsored by Sanquin Finland, open domain*

Vasta-ainepuutteiselle tyypilliset infektiot, astma- ja allergistyyppiset oireet (mm. allergiset oireet ja sicca, jotka ovat yleisiä myös atoopikoilla) sekä autoimmuunisairaudet ovat kaikki yleisiä myös ei-immuunipuutteisessa väestössä. Suurella osalla tiuhaan hengitystieinfektioita sairastavista ei ole vasta-ainepuutosta. Vasta-ainepuutoksista vain CVI-hypogammaglobulinemioissa ja (etenkin lapsuusiän) spesifissä vasta-ainepuutoksessa voidaan todeta IgE-välitteinen allergia, pienellä osalla potilaista.

Hengitystienfektiot eivät poikkea esim. astmaatikoilla nähtävistä niinkään taudinaiheuttajien tai frekvenssin vaan etenkin huonon spontaanin paranemistaipumuksen, invasiivisuuden (pneumoniat, bronkiektasiat, ei-tupakalle altistuneen krooninen bronkiitti) ja pitkittyneiden antibioottikuurien tarjoaman hyvän vasteen suhteen. Tyypillistä on myös samanaikainen a) autoimmuunisairaus/ imusolmukkeiden/ pernan suurentuminen ja b) infektioalttius.

Kuva 2



Mikko Seppänen / HumanArt Helena Schmidt Tmi. *Sponsored by Sanquin Finland, open domain*

Koska kaikilla vasta-ainepuutteisilla kliiniset infektiot eivät ole taudin ensioire (n.10%), primaaristi autoimmuunioireisista etenkin 1. (toistuvat) sytopeniat kuten ITP, AIHA ja Evansin oireyhtymä, 2. sarkoidoosityyppiset oireet ja granulomat, 3. anemia perniciosa, jossa on sekä antrumin että korpuksen atrofinen gastriitti (eikä parietaalisoluvasta-aineita), 4. etiologialtaan epäselvät bronkiektasiat, 5. lymfosyyttivaltainen pneumoniitti (LIP) tai follikulaarinen bronkioliitti (FB), 6. keliakiaa muistuttava autovasta-ainenegatiivinen enteropatia, sekä 7. epätyypillinen, nondestruoiva seronegatiivinen polyartriitti (+/- sicca), epätyypillinen Sjögren ja SLE, indisoivat plasman kokonais-IgG:n, IgA:n ja IgM:n mittaukset jo ennen muuta hoitoa.

Sytopenioista lapsuusiällä alkavassa AIHA:ssa n. 5%:lla on diagnoosihetkellä todettavissa ja 5%:lla seurannassa kehittyvä primaari immuunipuutos (yleisimmin vasta-ainepuutos), myös aikuisilla toistuvan ITP:n, AIHA:n tai Evansin oireyhtymän seurannan aikana voi ilmaantua CVI-hypogammaglobulinemia, ja vasta-ainetasojen mittaus relapsin vhtevdessä on suositeltavaa. Muista assosioivista PIDD-taudeista katso Polku 4.2

Polku 1.1. Tutkimuksista ja alkuseulonnasta vastaa lähettävä yksikkö

Polku 1.1	Poissulje vaikea vasta-aineiden tai neutrofiilien puutos sekä hyposplenismi
Tutki	TVK, IgG, IgA, IgM, IgE, HIVAbAg, B –Morfo (Howell-Jolly?). Etenkin bronkiektasiapotilailta harkitse kystisen fibroosin (etenkin lapsilla luotettavia: 3045 Pt-Hiki-R, F-elast1), liikkumattomien värekarvojen oireyhtymän nenähengityksen typpioksidi (toistaiseksi IAS: 4812 Pt-NO-ex, lisätieto ”nenän typpioksidi”). Jos lausunnossa epäily, korvapkl:lle lähete: ”värekarvanäyte harjatestillä” (elektronimikroskopiaan), jos varmistuu, ohjaa hoito keuhkolääkärille. Jos obstruktiivinen keuhkosairaus ja bronkiektasiat: allergisen bronkopulmonaalisen aspergilloosin poissulku (IgE > 417, obstruktion pahenemisvaiheessa: S-AspFumG, AspFumE sekä IAS:n allergialaboratoriossa ihon A.fumigatus ihopistokoe). Poissulje myös α1-antitrypsiinin puutos (1038 S-Antitry).
	Neutropenia: Polku 3.2.* Hyposplenismi: anna ohjeet ja rokotukset. Agammaglobulinemia: (täydellinen kaikkien pääluokkien puutos): Polku 1.3
	Ainakin yksi vasta-aineiden pääluokka laskenut: Polku 1.2, (konsultaatio jos P-IgG 0-2-v <2 g/l, muilla <4g/l)
	Normaalit tulokset: meningokokki-infektioissa Polku 1.2b; toistuvat sinuiitit: konsultoi tarvitaessa KNK-el purulenttiuden verifioimiseksi ja rakenteellisten ahtaumien poissulkemiseksi. Jos purulentit sinuiitit jatkuvat 3-6 kk seurannassa, huolimatta mahdollisesta poskiontelokirurgiasta ja allergian hoidosta: Polku 1.2(a+b).

Polku 1.2. Tutkimuksista ja seulonnasta vastaavat infektio-/erikoisalapoliklinikka.

Polku 1.2a	Vasta-ainepuutos
Tutki	1. Kun selkeät sekundaariset syyt on poissuljettu (Taulukko 5), pyydä MIGEPÄ-paketti**. Jos Wiskott-Aldrich-epäily, kysy verihiutaleiden koko. Muista tarkistaa fS-A-vit ja S-B12-TC2 –vastaukset sekä tarvittaessa korjata hypovitaminoosi(t) ennen rokotevastetutkimusta. Kysy saaduista rokotteista (etenkin diTeBooster, Pneumovax- ja muut pneumokokkirokotteet) JA 2. Arvioi aiemmista infektioista ja rokotteista saatua serologista vastetta Pneumokokki: S- StpnAb : T-soluista riippumaton vaste polysakkaridiantigeeneille (sokerirakenteet) Difteria: S- CodiAb: T-soluavusteinen B-soluvaste heikolle T-B-antigeenille (valkuaiset) Tetanus: S- CITeAb: T-soluavusteinen B-soluvaste voimakkaalle T-B-antigeenille (valkuaiset) 3. Lisäksi täydellisen IgA-puutoksen epäilyssä (P-IgA<0.10 g/l), otetaan P-hs-IgA (onko <3mg/l?). Jos hs-IgA <0.10, tilataan tämän jälkeen S-IgA-puut.
Jatkoarvio	1. Jos StpnAb-vastauksen 0-näytteessä 5-7/7 serotyypille titterit ovat <0.65-1.3: annetaan Pneumovax. 2. Jos CodiAb- ja CIteAb-vastausten 0-näytteissä mataliksi tai lähellä suojaavan rajaa oleviksi lausuttuja: annetaan diTeBooster. 3. Jos MIGEPÄ-pakettia ei ole tilattu, otetaan C-def ja harkinnan mukaan IgG-alaluokkamääritys. 4. Vastetutkimusten StpnAb-, CodiAb- ja CIteAb -I-näytteet 3(-4) viikkoa rokotteen annosta. Sovi potilaalle vastaanottoaika n. 2 kk päähän I-näytteiden otosta. Tarkista ennen vastetulkintaa, että potilas on lausunnossa mainittujen 0- ja I-näytteiden välissä saanut suunnitellun rokotteen (lausuva yksikkö ei voi tietää, onko otettu kaksi 0-näytettä)! Väliaikana harkitse profylaktista antibioottihoitoa, jos potilas on parhaillaan infektiokierteinen, etenkin mikäli <-2SD iänmukaisesta (esim. aikuisilla <6 g/l).
Seuraavaksi	Jos rokotevaste vaikuttaa alentuneelta (5-7/7:lle serotyypille < x4 tai < 0.65-1.3 jäävä taso) tai puuttuu: Polku 1.3
Polku 1.2b	Komplementtipuutos
Tutki	C-DEF, lisäksi mikäli angioödeemaa, myös S-HAE.
Seuraavaksi	Toistetusti poikkeava CH100CI, CH100AI tai S-HAE:ssa löydös, konsultoi.
	CH100L alentunut: *MBL2* tai *MASP2*-puutos, yleisyys suomalaisissa on 16%. Merkitys on yleensä niin vähäinen, ettei yksittäistä CH100L-mataluutta tarvitse kontrolloida. Kuitenkin samanaikaisissa vasta-ainepuutoksissa lisää keuhkokomplikaatioriskiä ja toisaalta altistaa toistuvalle HSV-oireilulle.

Vaaleanpunaisella pohjalla tutkimukset, joiden löydöksistä tai ottamisesta ja tulkinnasta tarvittaessa konsultoidaan primaareihin immuunipuutoksiin perehtynyttä lääkäriä. Oranssilla pohjalla ovat ne löydökset, tutkimuspyynnöt ja tutkimukset, joista on erikseen konsultoitava immuunipuutoksiin perehtynyttä erikoislääkäriä. *Neutropeniaa myös mm. *CD40*- ja *CD40L*-puutoksissa ja WHIM sdr.
**MIGEPÄ:B-PVK+TKD, B-LyDiff-T, fS-A-vit, S-B12-TC2, S- CIteAb, S-CodiAb, S-StpnAb, P-IgG, P-IgA, P-IgM, S-IgE, S-C-DEF, S-IgG-Sc, P-IL2R, S-ADA-, S-HIVAgAb.

Polku 1.3. Lisätutkimuksista ja hoidosta vastaavat erikoisalapoliklinikka ja immuunipuutoksiin perehtynyt lääkäri.

Rokotevasteiden tulkinta riippuu kulloinkin käytetystä menetelmästä ja sille tehdyistä viitearvoista. Jos 1.2:ssa annetuin kriteerein vaste vaikuttaa heikolta, konsultoi immuunipuutoksiin perehtynyttä lääkäriä.

Polku 1.3	Tutki	Mahdollinen immuunipuutos
Agammaglobulinemia	B-LyDiff-T	Jos ei B-soluja tai niitä hyvin vähän: XLA tai jokin autosomaalinen resessiivinen agammaglobulinemia (ARA), löydös indisoi geenitestit (ensin *BTK*). Erotusdiagnostisesti muistettava tymoomaan liittyvä Sdr Good ja ICF
Poikkeavat 1.2a:n tulokset	B-Freibur (jatkossa B –smB-FC), B-LyDiff-T*, Pt-FVSpirD, HRTT Suolisto-oireiselta myös paketti MIPGI1. <u>Lähinnä lapsilta</u> harkiten myös mm. S-Ca ion, PTH,B-Catch22 (DiGeorge), B-LyStim, AFP, luuydinnäyte myelokateksiksen, B-KromosS ICF:n, B-MKSyn mikrodeleetioiden ja $CD3^{+}TCR\alpha/\beta^{+}CD4^{-}CD8^{-}$ -solut ALPS:n poissulkemiseksi.	Yleensä spesifinen vasta-ainepuutos (SAD),vastasyntyneen transientti hypogamma-globulinemia (THI), CVI-hypogammaglobulinemia (geneettisesti tunnettuja n.10%) tai CSRD/HIGM.
		Harvinaisina mm. XLP, WHIM, ICF sdr, Nijmegen breakage sdr, Bloom sdr, Wiskott-Aldrich sdr, osittainen DiGeorge, Shwachman sdr, ALPS, Kabukin sdr, ataxia-telangiektasia, mikrodeleetiot, *IRAK4*- ja *MyD88*-puutokset
Normaalit 1.2a:n tulokset	Etenkin lapsilla ja nuorilla sekä voimakkaissa määrällisissä puutoksissa ilman toiminnan vajavuutta harkitaan IgG, IgA, IgM, IgG-Sc –tutkimusten uusintaa 1-2 vuoden (jos ikä < 1 v, 6 kk) kuluttua tai pidempäänkin (kehittymässä oleva CVI). Jos taudinkuva on erittäin tyypillinen vasta-ainepuutokselle, spesifisten vasta-aineiden (S-StpnAb, S-CIteAb ja CodiAb) tittereiden tarkistus 6 ja 12 kk kohdalla (hypogammaglobulinemia with normal immunoglobulins).	1. ei immuunipuutosta, 2. isoloitu IgA-puutos (prevalenssi n. 1:400 suomalaista) 3. kehittymässä oleva CVI-hypogammaglobulinemia, 4. MHCI-puutos 5. *IRAK4*- tai *MyD88* -puutos, 6. ns. ”unspecified” tai ”with normal immunoglobulins” –tyyppinen hypogammaglobulinemia 7. poikkeava vasta-aineiden katabolia esim. dystrophia myotonican (tyyppi 1 tai 2) yhteydessä.
		Jos tiuhaan uusiutuvia pneumonioita tai muita invasiivisia infektioita, voidaan harkita vasta-ainehoitokokeilua.

Vaaleanpunaisella pohjalla tutkimukset, joiden löydöksistä tai ottamisesta ja tulkinnasta on tarvittaessa syytä vielä konsultoida primaareihin immuunipuutoksiin perehtynyttä lääkäriä. Oranssilla pohjalla ovat ne löydökset, tutkimuspyynnöt ja tutkimukset, joista on erikseen konsultoitava immuunipuutoksiin perehtynyttä erikoislääkäriä. *B-solujen, CD4+ ja NK-solujen mataluutta nähdään myös CVI-hypogammaglobulinemiassa.

Kaikkia yleisimpiä merkittäviä vasta-ainepuutoksia eli CVI-hypogammaglobulinemioita hoitavia lääkäreitä suositellaan tutustumaan tuoreisiin kattaviin katsauksiin diagnostiikasta ja hoidosta (*Advances in Immunology* 2011;111:47-107, *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1354-60).

Vasta-ainepuutoksien luokittelu perustuu kliiniseen taudinkuvaan, geenitestaukseen, perifeerisen veren B-solutasoihin, B-muistisolujen, lymfosyyttien alaluokkien sekä diagnoosihetken ja seurannan vasta-ainetasoihin. Siitä vastaa primaareihin immuunipuutoksiin perehtynyt erikoislääkäri.

Taulukko 5. Sekundaarinen IgG- ja/tai IgA-puutos.

Lääkkeet*	Immunomoduloivat lääkkeet	kortisonijohdokset[X]
		sulfasalatsiini
		kulta
		penisillamiini
		CD20-vasta-aine (rituksimabi)
	Malarialääkkeet	klorokiini
		primakiini
	Antiepileptit	karbamatsepiini
		fenytoiini
		valproaatti
	Verenpaineläkkeet	kaptopriili
	Särkylääkkeet	fenklofenaakki
	Hormonihoidot	androgeenikorvaushoito
Pahanlaatuiset syöpäsairaudet	Useimmiten B-solusairauteen liittyen	KLL
		multippeli myelooma
		Waldenströmin makroglobulinemia
		lymfoomat (useimmiten non-Hodgkin)*
	Immunosuppression aikana	akuutit leukemiat
		Hodgkin-lymfooma
	(Todennäköisesti primaari immuunipuutos)	Goodin sdr (immuunipuutos ja tymooma)
Infektiot*	Virusinfektiot	Epstein-Barr virus**
		sytomegalovirus
		parvovirus B19
		HIV
		synnynnäinen rubella
	Alkueläininfektiot	synnynnäinen toksoplasma
Valkuais- tai vasta-ainehukka***	Munuaisten kautta	nefroottinen syndrooma
	Suolistoon	protein-losing enteropathy
	perinnöllinen tai sekundaarinen	intestinaalinen lymfangiektasia
	Iholta	laajat palovammat (ohimenevä)
	IgG:n uudelleenkierto häiriintynyt	Dystrophia myotonica 1 ja 2
	Malnutritio	vaikea anoreksia
Systeemisairaudet	Munuaissairaudet	nefroottinen syndrooma
	Suolistosairaudet	tulehdukselliset suolistosairaudet*
		keliakia ja sitä muistuttavat tilat*
		malrotaatiot, ahtaumat
	Reumasairaudet	SLE
	Päävammat	(ohimenevä, harvoin merkitsevä)
Iatrogeeniset syyt		splenektomia (harvoin merkitsevä)
		säteilyvauriot
Kromosomaaliset poikkeamat	Monosomiat	monosomia 22
	Trisomiat	trisomia 8
		trisomia 21 (Down)
(useimmiten syndroomisia piirteitä)	Deleetiot^	osittainen DiGeorge oireyhtymä (22q11.2,muita)
		Wolf-Hirschhorn (4p16)
		raskasketjugeeni
		kuurous-dystonia-näköhermosairaus (Xq22)
		kromosomi 18q sdr
		Smith-Magenis sdr (17p11.2)
	Translokaatiot	t(11;16)(q24.2;q24.1), muita
	Muut	Turnerin sdr
		DNA:n korjaushäiriöt (AT, IPEX, ICF, NBS,muita)
Muita	Syndroomiset sairaudet	Kabukin sdr
		Roifmanin sdr
		OLEDAID sdr (Xq28)
	Ulkoiset tekijät	Voimakas stressi (urheilijat, sotilaat)

[X] = >10mg predni(sol)onia vastaavat vuorokausiannokset, pitkäaikainen käyttö, usein laskee etenkin IgG1+IgG3+IgM.*= Vaatinee myös geneettisen alttiuden tai vasta-ainepuutos ilmaantuikin ensin? ** = tulee epäillä X-kromosomaalista lymfoproliferatiivista sairautta (SH2D1A, XIAP). *** = Nefroosissa P-IgA ei merkittävästi laske, P-IgG-taso seuraa seerumin albumiinitasoa, kaikki IgG-alaluokat ovat tasaisesti alentuneita ja IgM on suhteessa noussut. IgG-eritystä voidaan myös arvioida mittaamalla (5168 cU-IgG, Pirkanmaan SHP, Laboratoriokeskus). Vasta-ainehukka seuraa F-kalprotektiinitasoa (yleensä >> 300 ug/g) ja seerumin albumiini on madaltunut. Suolistosairauksista kärsivillä, primaaristi vasta-ainepuutteisilla F-Calpro on usein myös koholla. ^ = Lisäksi mm. tunnettujen hypogammaglobulinemiaa aiheuttavien geenien deleetiot, joissa ei muita laajempaan deleetioon liittyviä ilmentymiä (esim. *BTK*, *CXCR4*) sekä deleetioista johtuvat T-B- SCID-muodot.

Geneettiset a- ja hypogammaglobulinemian muodot - syventävää tietoa

Agammaglobulinemioissa ei veressä ole lainkaan B-soluja ja vasta-ainepitoisuudet ovat äidiltä saatujen vasta-aineiden poistuttua elimistöstä hyvin – useimmiten mittamattoman – matalia. Aikuisen agammaglobulinemia on yleensä tymoomaan liittyvä (Goodin syndrooma). Jos *BTK*-analyysi (Erasmus MC, Hollanti, b.vanbodegom@erasmusmc.nl tai m.vanderburg@erasmusmc.nl) on negatiivinen, sama laboratorio voi testata AR-agammaglobulinemioiden geenit *(IGHM, IGLL1, IGA, IGB, BLNK*). Myös hypogammaglobulinemia ja myelodysplasia- (esim. monosomia 7, trisomia 8 tai dyskeratosis congenita) sekä ICF-oireyhtymä voivat aiheuttaa agammaglobulinemian löydökset. Kaikki agammaglobulinemiat tulee diagnosoida geneettisesti, diagnoosi vaikuttaa mm. vasta-ainekorvaushoidon annoksiin ja ennusteeseen.

Hypogammaglobulinemioissa B-muistisolututkimus (tarkista ennen pyyntöä, että veressä on B-soluja; nykyisin B-Freibur, jatkossa KL6258 B-smB-Fc) auttaa mm. harvinaisten luokanvaihdon ja rekombinaation häiriöiden (CSRD) , kombinoitujen immuunipuutosten ICF:n (immunodeficiency, centromere instability and facial abnormalities syndrome, *DNMT3B*, *ZBTB24* ja geeniltään tuntematon ICF3) , CD27-puutoksen, XLP:n ja MSH6-puutoksen löytämisessä sekä CVI-hypogammaglobulinemiapotilaiden luokittelussa. Alentunut smB-taso CVI-potilaalla liittyy mm. autoimmuuniongelmiin, granuloomiin ja keuhko-ongelmiin sekä johtaa usein suurempiin hoitoannoksiin.

CSRD-potilailla (ent hyper-IgM; *CD40, CD40L, UNG, AID,* NEMO/*IKBKG*) IgM-tasot ovat normaaleja (n. 35%:lla) tai koholla (n. 65%:lla) IgA:n ja IgG:n puuttuessa lähes täysin. Heillä ei ole koskaan luokkaa vaihtaneita IgM+IgD+CD27+ B-muistisoluja (smB-), *CD40*/*CD40L*-puutospotilailla myös luokkaa vaihtamattomat IgM+IgD-CD27+ mB-tasot ovat hyvin matalia. Jos annetut arvot ovat hyvin matalia, tulee myös tarkistaa virtaussytometrian scatter plot (onko vastattu epäspesifistä sirontaa). ICF-potilailla on syvä hypo/agammaglobulinemia ja kaikki B-muistisolut käytännössä puuttuvat. Etenkin ICF1 /*DNMT3B*-potilaiden neurologinen kehitys ja kasvonpiirteet (yleensä: mongolipoimu, hypertelorismi, litteä nenäntyvi, matalalla sijaitsevat korvat) voivat joskus olla hyvinkin normaaleja. Tyypillinen kromosomaalinen häiriö saadaan näkyviin B-KromosS-tutkimuksella, jos lähetteessä mainitaan ICF-epäilystä. Kombinoidussa, hypogammaglobulinemiaa aiheuttavassa XLP-oireyhtymässä (*SH2D1A)* IgM+ muisti-B-tasot ovat myös alentuneita. Lapsuusiässä korkea mutta jatkossa normaalistuva IgM, alentuneet IgG2+/- IgG4 ja B- tai smB-tasot ja ihon maitokahviläikät voivat viitata lievempiin CSRD:n eli MSH6- tai PMS2-puutokseen (smB-tasoja ei vielä tunneta). CSRD-, ICF- ja XLP-potilailla pyritään geenidiagnoosiin (anne.durandy@inserm.fr).

Useimmin polygeenisten CVI-hypogammaglobulinemioiden taustalla voi jokus olla monogeeninen sairaus (smB madaltuneet: *ICOS, CD19*, *CD81*, *LRBA*; smB madaltuneet tai normaalit: TACI/*TNFRSF13B*, BAFF-R/*TNFRSF13C*). CD20- ja CD81-puutoksissa vain IgG on matala, IgA ja IgM ovat jopa koholla, BAFF-R puutoksessa IgG ja IgM ovat matalat. Geenitutkimuksesta on toistaiseksi harvoin hyötyä. Vaikea aivan varhaislapsuudessa alkava CVI-hypogammaglobulinemia , bronkiektasiat, suoliston ja hematologiset autoimmuuni-ilmiöt (kuva 2) voivat viitata myös AR-*LRBA*-mutaatioihin. Noin 10%:lla CVI-hypogammaglobulinemiapotilaista on huomattava CD4+ T-soluvaje (late-onset combined immunodeficiency eli LOCID, *Clin Infect Dis* 2009; 49:12329-38). LOCID:ssa CD4+ T-solutaso on diagnoosihetkellä usein <0.200 x10^9 tai nähdään tyypillisiä T-solupuutokseen liittyviä (Taulukko 4) opportunisti-infektioita, CD19+ B-solutaso on usein hyvin matala, splenomegalia, granulomat, gastrointestinaaliset sairaudet ja lymfoomat ovat yleisempiä kuin muilla CVI-potilailla. Periodinen kuume ja hypogammaglobulinemia ovat mahdollisia MKD/HIDS- ja PLAID (*PLCG2*)-oireyhtymissä (Polku 4).
Joissakin geneettisissä oireyhtymissä (mm. DiGeorge, Kabuki, Smith-Magentis), joihin liittyy dysmorfisia piirteitä ja/tai neurologisia kehityshäiriöitä, osalle potilaista kehittyy korvaushoitoa vaativa CVI-tautia muistuttava vaikea hypogammaglobulinemia (kts. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008; 28:715-36).

Lapsuusiän muut bakteeri-infektioita aiheuttavat immuunipuutokset

Jos neutropenia, komplementtipuutokset ja vasta-ainepuutokset ovat poissuljettuja toistuvista pyogeenisistä infektioista kärsivillä, tulee lapsilla poissulkea vielä alla listatut harvinaiset-hyvin harvinaiset sairaudet. Fikoliini-3-komplementtipuutokseen liittynee alttius spesifille vasta-ainepuutokselle (SAD).

MHCI- puutos ja spesifisten granuloiden puutos

Ennen *IRAK4/MYD88*-puutosepäilyä tulee myös MHCI-puutos poissulkea. Oirekuvana siinä muistuttaa lapsuudessa alkavaa (harvinaista) Samterin triadia, mutta potilaalla on lisäksi emfyseema. Potilailla on lapsuudessa alkavia vaikeita respiratorisia infektioita, vaikea nenäpolypoosi, ASA-intoleranssi , lapsuudessa alkaneet bronkiektasiat ja seurannassa vaikeutuva emfyseema. Epäily poissuljetaan B-LyDiKLL-tutkimuksella, pyyntöön lisätään teksti: ”virtaussytometrinen MHCI-määritys/ el Sanna Siitonen”.

Spesifisten granuloiden puutos johtaa paitsi toistuviin pneumonioihin, myös limakalvojen ja ihon nekroottisiin leesioihin. Yleensä nähdään neutrofiilien hyposegmentaatiota ja kemotaksis on aina voimakkaasti alentunut, B-morfo ja MKEMO20 siten poissulkevat sairauden.

MyD88- ja *IRAK4*- puutokset

Oirekuva

MYD88 ja *IRAK4* mutaatiot aiheuttavat samankaltaisen kapean AR immuunipuutoksen. Pyogeeniset - yleensä *S. pneumoniaen, S. aureuksen* ja *P. aeruginosan* aiheuttamat - infektiot alkavat tyypillisesti varhaislapsuudessa (1. episodi <2-vuotiaana n.90%:lla). Myös *Shigella-, Neisseria-, Haemophilus-, Moraxella-, Klebsiella-* ja *Salmonella-* sukujen aiheuttamia infektioita nähdään. Infektiot ovat yleisyysjärjestyksessä meningiittejä (60%), sepsiksiä (40%), ihoinfektioita, purulentteja lymfadeniitteja, absesseja ja artriitteja, näitä on kaikkia > 1/4:lla potilaista, lisäksi <1/3:lla on toistuvia KNK-infektioita (otiitteja, sinuiitteja, faryngiitteja nekrotisoivia epiglottiitteja ja tonsilla-absesseja, pehmeän suulaen infektioita), pneumonioita on vain 17%:lla potilaista (eivät koskaan ainoa ilmenemismuoto). Invasiivisista infektioista 40% on *S. pneumoniaen* aiheuttamia. Noninvasiivisista infektioista ihoinfektiot (35%, furunkoloosia, follikuliitteja, selluliitteja, omfaliittia, orbitaselluliittia tai endoftalmiittia) ja ylähengitystieinfektiot ovat yleensä nekrotisoivia ja valtaosa on *S. aureuksen* aiheuttamia (erotusdiagnostisesti esim. krooninen granulomatoosi sekä PVL-positiivinen *S.aureus*-infektiokierre voivat tulla kyseeseen). Kuvatuilla potilailla invasiiviset infektiot tyypillisesti lakkaavat vanhetessa. Oireiset >18-vuotiaista potilaat ovat harvinaisia. Tunnetut lapsipotilaat ohjataan aikuisiän saavuttaessaan myös seurantaan aikuisten immuunipuutosvastaanotolle. Erotusdiagnoosina kliinisesti tulevat vielä kyseeseen *NEMO* ja *IKBA* -mutaatiot, joissa taudinkuva on vaikeampi, *NEMO*-puutoksessa potilaalla on ektodermaalinen dysplasia ja anhidroosi.

Löydökset

Lievä SAD-tyyppinen IgG- ja IgM- polysakkaridivasteiden ja ABO allohemagglutiniinien vajavuus voidaan todeta 1/3:lla potilaista samanaikaisesti. IgE (2/3:lla) ja IgG4 (1/3) voivat olla koholla, ilman että potilailla olisi todettu allergista astmaa. Infektion alkupäivinä CRP-vaste ja kuumeennousu ovat usein heikkoja ja viivästyneitä, vaikka potilaalla olisi jo selkeä märkäinen infektio todettavissa. IRAK4-puutospotilaista 20%:lla on napanuoran irtoaminen viivästynyt.

Seulonta

Kaäytössä on toiminnallinen testi kokoverestä, jolla osoitetaan potilaan valkosolujen kykenemättömyys joko IL-6-tuotantoon tai granulosyyttien pinnan CD62L:n irtautumiseen (shedding). Varma diagnoosi vaatii geenisekvenoinnin. Testistä päättää ensisijaisesti el Kaarina Heiskanen, LNS (p.60498) Se tehdään esim. osana tieteellistä tutkimusta Ranskassa (capucine.picard@inserm.fr tai anne.puel@inserm.fr).

Polku 2. Menestymätön imeväisikäinen

Menestymättömistä kasvuikäisistä vain pienellä osalla on vaikea kombinoitu (SCID) tai muu PIDD. SCID-epäily on aina arvioitava kiireellisesti . Mikäli epäily on perusteltu, ei kantasolusiirrossa voi viivytellä.

Jos - samanaikaisesti kun kasvu ja kehitys hidastuvat - imeväisikäinen kärsii poikkeuksellisista infektioista, on primaarin immuunipuutoksen mahdollisuus huomioitava. Yleisimmin näin tapahtuu solunsisäisiä patogeeneja vastaan kohdistuvan puolustuskyvyn aleneman yhteydessä (Taulukko 3 ja 4), jolloin voidaan todeta lymfopeniaa (yksi tai useampi lymfosyyttiluokka puuttuu tai on voimakkaasti alentunut, s.21) tai T lymfosyyttien ja makrofagien keskinäinen viestintä on alentunut (jolloin nähdään useimmiten vaikeita mykobakteeri- ja salmonellainfektioita). SCID:n liittyy usein myös vasta-aineiden pitoisuuksien vähyys, joskus samanaikainen kohonnut IgE. Vaikka T lymfosyyttien määrä olisi normaali, voivat mitogeenistimulaatiokokeet (B-LyStim) tarjota toiminnasta lisäinformaatiota. Suomesta ei valitettavasti ole saatavilla mm. fysiologisia stimuluksia (kuten PPD, Candida) käyttäviä lymfosyyttien stimulaatiokokeita, T-solujen ja makrofagien viestintää tai TLR-signaalitien viestintää mittaavia kokeita.
Maternaalisten istukkaverestä ja äidinmaidosta saatujen vasta-aineiden poistuessa lapsesta viiveellä 4-6 kk iässä alkavat, solunulkoisten patogeenien aiheuttamat invasiiviset mm. hengitystieinfektiot viittaavat voimakkaasti imeväisikäisilläkin yleisimpiin primaareihin immuunipuutoksiin eli vasta-ainepuutoksiin Vasta-aineiden IgG ja IgA täydellistä puutosta ja taudinkuvaa, jossa on kliinisesti piirteitä niin solusitoisen kuin vasta-ainevälitteisen immuniteetin alenemasta, nähdään myös mm. *CD40* ja *CD40L* -puutoksissa (CSRD/hyper-IgM), ICF-syndroomassa ja osalla CVI-hypogammaglobulineemikkoja.

SCID-epäily

SCID-diagnoosia epäiltäessä suositellaan rinnalla käyttämään uusinta IUIS:n luokitusartikkelia (*Frontiers in Immunology* 2011;2:Article 54:1-26). SCID-potilaan infektioalttius alkaa yleensä <3 kk iässä, ja 6. kk mennessä potilaalla on tyypillisiä infektioita (esim. *P.jiroveci*, Taulukko 3 ja 4), krooninen ripuli, interstitiaalinen keuhkosairaus ja/tai hoidolle vastaamaton mukokutaani kandidoosi. Useimmilla on myös epätyypillisiä eksematoottisia iho-ongelmia, he eivät vastaa antibioottihoitoihin ja keuhko-oireisto on krooninen. SCID-epäillylle ei saa antaa eläviä rokotteita. Usein on viisainta pyrkiä eksomi- tai genomisekvenointiin (FIMM, janna.saarela@fimm.fi).

Osalla SCID-potilaista on normaalit tai kohonneet T-solupitoisuudet sekä hypomorfiseen mutaatioon liittyvä Omennin oireyhtymä. B-TCR-D osoittaa voimakkaan oligoklonaliteetin, jonka Th2-painotteisuus aiheuttaa hypereosinofiliaa ja kohonneen IgE:n (vaikka veressä ei olisi B-soluja). Kliinisesti todetaan tyypillisen SCID-oireiston lisäksi lymfadenopatia, hepatosplenomegalia, alopekia sekä eksudatiivista erytrodermiaa ja toistuvia *S.aureus*-sepsiksiä. Ihottuma on deskvamatiivinen ja johtaa hypoproteinemiaan sekä turvotuksiin.

Muut

CATCH22/22q11.2 -deleetio on yleisimpiä synnynnäisiä geenivirheitä. Potilailla voi olla täydellinen tai osittainen tyymuksen puutos (eli DiGeorgen syndrooma) sekä konotrunkaalisia sydänvikoja, poikkeavat kasvonpiirteet, vastasyntyneen hypoparatyreoosi, hypokalsemia ja T-solupuutokseen (+/- vasta-ainepuutokseen) liittyvä infektioalttius. Osittaisessa DiGeorge sdr:ssakin potilas on harvoin selvinnyt koulusta ilman tukiopetusta, voimakas T-oligoklonaliteetti (B-TCR-D), selkeä infektioalttius ja vasta-ainepuutos voivat ilmaantua myös vasta aikuisiällä. Valtaosa morfologisista piirteistä häviää ennen aikuisikää, mutta mm. korvat voivat edelleen olla asemaltaan retrogradisesti kiertyneet.

Jos menestymättömällä imeväisikäisellä todetaan autoimmuuni polyendokrinopatia, katso myös *Polku 4*. Autoimmuunisairauksia ja autovasta-aineita omaavilla infektioalttiilla lapsilla epäillään mm. APECEDin lisäksi harvinaisempia ALPS ja IPEX syndroomia, CD25 puutosta sekä vasta-ainepuutoksia. Mukokutaani

kandidoosi (CMC) Suomessa liittyy useimmiten APECED oireyhtymään, mutta muutkin muodot tulee huomioida (SCID, *DOCK8*, *STK4*, sekä jos isoloitu ilmiö, epäilynä on *STAT1*, *STAT3*, *IL17F*, *IL17R,CARD9*).

Lyhytkasvuisuus/-raajaisuus ja immuunipuutos on Suomessa yleisimmin rusto-hiushypoplasia, mutta myös mm. Shwachmanin ja Kabukin syndroomat sekä joukko hyvin harvinaisia oireyhtymiä voi olla aiheuttajana. Vaikea ekseema vastasyntyneellä ja usein samanaikaisesti kohonnut IgE yhdessä infektioalttiuden kanssa tulisi herättää mm. SCID:n, Omenn, Wiskott-Aldrich , Netherton, Rothmund-Thomson ja perinnöllisten hyper-IgE syndroomien *STAT3, TYK2* ja *DOCK8*-puutosepäilyn. *DOCK8*-potilailla on NK- ja CD4-lymfopeniaa, kohonnut IgE ja eosinofiliaa, klassisia allergioita sekä alttius opportunistisille virus-, sieni- ja bakteeri-ihoinfektioille. *STAT3*- ja *DOCK8*-epäilyissä seulontalöydöksenä voidaan käyttää NK-, CD4- (DOCK8), B-muistisolu- (molemmat) ja Th17-solutasojen (*STAT3*) laskua. *STAT3* :sta katso Polku 3.3.

Atyyppisen lymfaattisen hyperplasian, lymfoproliferaation ja hemofagosytoosin yhteydessä tulee epäillä mm. autoimmuuneja lymfoproliferaatiosyndroomia (ALPS), familiaalisia hemofagosyyttisiä histiolymfosytooseja (FHL1-5), IPEX syndroomaa, X-kromosomissa periytyviä lymfoproliferaatio-oireyhtymiä (XLP1-2, *ITK* puutos), CD25 puutosta sekä vasta-ainepuutokseen liittyvää ilmiötä (*Polku 4*). Vaikea jatkuva/periodinen kuumeilu ilman selkeää fokusta imeväisikäisellä on käsitelty tämän jälkeen (*Polku 4.3*). Muita statuksessa ja arvioinnissa huomioitavia piirteitä on esitelty Taulukossa 1.

B-LyDiff-T tulkinnasta

Lymfosyyttien alaluokkien määrien ja suhteellisten osuuksien tulkinnassa voidaan käyttää apuna julkaistuja ikään suhteutettuja taulukoita ja laskureita, jotka ovat saatavissa ohjeen liitteinä. Tarvittaessa mm. $CD3^+HLA\text{-}DR^+$ (aktivoidut T-solut), $CD3^+$ $TCR\alpha/\beta^+CD4^-CD8^-$ (”double negative”, DNT), $CD3^+TCR\gamma\delta^+$ (”γδ T-solut”) ja NKT-solut voi pyytää (B-LyDiKLL:”pyydetään XXX-solujen määritys/ el Sanna Siitonen”). OYSLAB (www.oyslab.fi) analysoi $FOXP3^+CD25^+$ T_{reg}-määrityksen (8433 B-LyFOXP3) ja Th17- solujen määrityksen (8431 B-LyTh17), meillä toistaiseksi paketteina MFOXP3 ja MTH17, ja T_{reg} -solufunktiota (8432 B-LyTreg) .

Mikäli kaikki T/B-lymfosyyttien alaluokat (CD19+/B-, CD4+/T-, CD8+/T-, CD16+CD56+/NK-solut) ovat tasaisesti laskeneet, on syytä epäillä sekundaarista lymfopeniaa. Samanaikainen hypogammaglobulinemia, hypoalbuminemia ja voimakkaasti kohonnut F-antitrypsiini viittaavat lymfakierron menetyksiin.

Taulukko 6. Sekundaarisen lymfopenian syitä.

Riittämätön tuotto	Vaikea malnutritio
	Synnynnäinen sinkin puutos (acrodermatitis enteropathica; *SLC39A4*)
Lisääntynyt kulutus	HIV
	Sytostaatti- ja immunomodulatoriset hoidot (mm. kortisoni, atsatiopriini)
	Lääkkeelliset lymfosyyttivasta-aineet
	Sädehoito
	SLE
Redistribuutio tai menetys	Hypersplenismi
	Raju virus- (esim. SARS) tai bakteeri-infektio (sepsis, *Anaplasma*)
	Laaja-alainen palovamma
	Sarkoidoosi
	Crohnin tauti
	Kortisoni
	Intestinaalinen lymfangiektasia (esim. primaari/Mb Waldmann)
	Valkuaishukka suolistoon
	Lapsuusiän sydänkirurgian tai trauman jälkeinen kylothorax
Osin tuntematon mekanismi	Munuaisten vajaatoiminta
	Solidit kasvaimet
	Hodgkin ja non-Hodgkin -lymfoomat
	Etninen tausta (Etiopia)
	Alkoholimyrkytys
	Fyysinen rasitus

Synnynnäisessä kombinoidussa immuunipuutoksessa lymfosyyttien alaluokkien tasot ovat yleensä vaihtelevasti alentuneet (esim.” B-T-NK+”). Kombinoidun PIDD-taudin todennäköinen diagnoosi ennen geenitestausta perustuu veren B-, T-, NK- solutasoihin sekä plasman vasta-aineluokkien IgG, IgA, IgM ja IgE -pitoisuuksiin, apuna käytetään tarvittaessa mm. yllä mainittujen muiden lymfosyyttialaluokkien, dendriittisolujen ja monosyyttien tasoja veressä sekä tarvittaessa myös luuytimessä. Th17-mataluus on *STAT3*- ja *CARD9*-mutaatioissa. T_{reg}-tasot puuttuvat *IPEX*-mutaatioissa. FOXP3-ekspressio tai funktio on alentunutta *AIRE*-, *STAT5b*- ja *WASP*-mutaatioissa.

Vastauksien tulkinnassa korvaamaton ja lähes ajantasainen apu on kulloinkin uusin julkaistu IUIS:n PIDD-luokittelukatsaus (*Frontiers in Immunology*, 2011;2:Article 54:1-26. Klikkaa ”PDF”, *open access*). http://www.frontiersin.org/primary_immunodeficiencies/10.3389/fimmu.2011.00054/abstract

Tutkimuksista polulla 2.1 vastaa lastentautien erikoislääkäri.

Polku 2.1	Poissulje vaikea vasta-aineiden tai neutrofiilien puutos
Tutki	TVK, IgG, IgA, IgM, HIVAbAg, B –Morfo (WAS: verihiutaleiden koko), B-LyDiff-T.
Seuraavaksi	HIV: lähete infektiolääkärille. Neutropenia: Polku 3.2.* Lymfopenia: Polku 2.2**. Agammaglobulinemia: (täydellinen kaikkien pääluokkien puutos): Polku 2.2
	Normaalit tulokset ja ei kliinisen tilan kohentumista, ei muuta diagnoosia: Polku 2.2

*Neutropeniaa nähdään myös mm. CD40- ja CD40L-puutoksissa ja WHIM sdr. **B-solujen, CD4+ ja NK-solujen lievää mataluutta nähdään myös CVI-hypogammaglobulinemiassa.

Polusta 2.2 alkaen immuunipuutoksiin perehtynyt lastenlääkäri arvioi jatkotutkimusten tarpeen, konsultaatio hänelle tehdään kiireellisenä etenkin vaikean immuunipuutoksen epäilyn herättyä. Potilas, jolla todetaan SCID:n perusteltu epäily, tutkitaan ja hoidetaan kiireellisenä yliopistosairaalassa.

Polku 2.2	Poissulje (vaikea) kombinoitu immuunipuutos
Tutki	Jollei agammaglobulinemiaa, myös Polku 1.2a. B-LyStim, harkitse myös B-CD40L (OYS) ja erikseen tilattavina tutkimuksina kliinisen hematologian ja patologian virtaussytometriatutkimuksina mm. CD3+HLA-DR+ (aktivoidut T-solut), CD3+ TCRα/β+CD4-CD8- (”double negative”, DNT), CD3+TCRγ/δ+ (”gamma-delta” T-solut, koholla *RAG1/2*-mutaatioissa), ja CD40. Jos SCID on todennäköinen, muista että pikainen kantasolusiirto säästää ihmishenkiä!
Seuraavaksi	Lisäksi harkitse mm. ulkomailla tehtäviä IκBα -analyysejä (EDA-ID)
	Poikkeavat tulokset: Polku 2.4 Normaalit tulokset, ei kliinisen tilan kohentumista, diagnoosia avoin: harkitse Polku 2.3 ja Polku 3.

Polussa 2.3 potilaalla on vaikeita mykobakteeri-, osalla mm. salmonella-, kandida- ja papillomainfektioita, myeloproliferaatioita (*IRF8*), myelodysplasiaa, lymfödeemaa tai keuhkojen alveolaarista proteinoosia (osa *GATA2*-potilaista). Myös ulkomailta saatuja invasiivisia disseminoituja sieni-infektioita (kokkidioidoosia, histoplasmoosia, parakokkidioidoosia) voidaan joskus todeta.

Polku 2.3	Poissulje T-solujen ja makrofagien välisen viestinnän häiriö
Tutki	Mm. T-solujen ja makrofagien viestinnän tutkiminen ja monosytopenian poissulku (GATA-2). Vain mykobakteerit:, *CYBB*, *IRF8* (AD), myös *Salmonella*: *IL12B*, *IL12RB1*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, myös viruksia: *STAT1*, *GATA2*, myös *Candida*: *IRF8* (AR). Myös MAI, *Salmonella*, CMV, VZV, HSV: tuntematon, NK -puutos (joista tarkemmin *Clin Infect Dis* 2011; 53:897-909).
Seuraavaksi	Diagnoosi avoin, mahdollisia lisätutkimuksia: Polku 2.4 ja Polku 3.

Polussa 2.4 esitellään muita mahdollisia menestymättömyyden (vaikeista) kombinoiduista immuunipuutoksista johtuvia syitä ja jatkotutkimuksia.

Polku 2.4	Mahdollisia lisätutkimuksia	Mahdollinen diagnoosi
Mahdollisia lisätutkimuksia	Kimerismin poissulkeminen (maternaalisten T-solujen infuusioepäily SCID:ssä, poikalapsi: B-FISH ja tyttölapsi: B-T-Kim, herkästi sairaalageneetikon konsultaatio). Infektioiden tarkka diagnosointi (serologia usein epäluotettava: PCR, Ag, viljely), BAL, syvät biopsiat (PAD, viljelyt, värjäykset)	SCID ja Omenn sdr
Immuunijärjestelmän lisätutkimukset	Mantoux, luuydin-, imusolmukebiopsiat.	Rusto-hius-hypoplasia, APECED, krooniset mukokutaanit kandidoosit, SCID:n eri muodot, Omenn sdr, Wiskott-Aldrich sdr, täydellinen DiGeorge, CD40/40L-puutos, EDA-ID (NEMO/*IKBG*, *IKBA*), retikulaarinen dysgenesia, CD16-puutos, *DOCK8*-puutos
Lisätutkimukset vastausten ohjaamina	Esim. S-ADA, P-uraat (ei muodostu PNP-puutoksessa), PNP (ulkomailla), S-AFP (ataksia-telangiektasia), pitkien luiden ja käsien RTG (jos lyhytkasvuisuus tai epäsymmetrinen kasvu), tyymuksen koko (Thx-rtg ja uä), B-KromosS, B-CATCH22, B-MKSyn, TCR-D. Geenitutkimukset, jos suinkin järjestettävissä.	
Tutkimuspaikkojen haku http://bioinf.uta.fi/IDdiagnostics/index_IDs.php?page=index/service . Oranssilla pohjalla ovat ne löydökset, tutkimuspyynnöt ja tutkimukset, joista on erikseen konsultoitava immuunipuutoksiin perehtynyttä erikoislääkäriä. Suositeltava kirjallisuus: *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78 ja 1152-60.		

2.5 Aikuisiän opportunistisia infektioita aiheuttavat kapeat immuunipuutokset

Ryhmän yleisin sairaus lienee Suomessakin AD *GATA2*-mutaatioiden aiheuttama DCML/MonoMac-oireyhtymä (myelodysplasia, osalla myös sekundaarinen klonaalinen lymfoproliferaatio / alaraajojen idiopaattinen lymfedeema / keuhkojen alveolaarinen proteinoosi; influenssa-, papilloma-, sieni- ja atyyppinen mykobakterioosialttius), joka on helppo löytää täydellisessä verenkuvassa iän myötä syvenevästä monosytopeniasta ja samanaikaisesta NK-, joskus CD4-peniasta. Verestä voi myös pyytää erikoistutkimuksena dendriittisolumäärityksen (puuttuvat kokonaan). Diagnoosi-ikä oireiden selvittelyssä vaihtelee 7.-60. ikävuoteen. Varma diagnoosi vaatii geenianalyysin (matthew.collin@newcastle.ac.uk).

Isoloidun lymfopenian tutkii immuunipuutoksiin perehtynyt lääkäri. Aikuisiässä nähdään mm. idiopaattista CD4-lymfopeniaa ja tunnettujen SCID-geenien hypomorfisten mutaatioiden aiheuttamia partielleja T solupuutoksia, joissa CD4 (+/- NK, CD8) tasot ovat pitkäaikaisesti hyvin matalia. Tautiryhmän diagnostiikka ja hoito on kehittymätöntä. Potilaita tulee kuitenkin seurata opportunisti-infektioiden varalta. Solutasoista riippumatta primaaria antibioottiprofylaksiaa ei harrasteta, koska jopa 50% potilaista ei kehitä elinaikanaan opportunisti-infektioita (*Clin Exp Immunol* 160 (Suppl. 1):9/P5).

Polku 3. Neutrofiilien määrälliset ja toiminnalliset perinnölliset häiriöt

Tällä polulla analysoidaan toistuvia bakteeri-, hiiva- ja rihmasieni- infektioita ja paiseita iholla, sisäelimissä (maksa, keuhkot) ja luustossa. Etenkin fagosyyttien määrälliset ja toiminnalliset puutokset tulevat näissä kyseeseen. Yleisimmin neutropenia liittyy lääkitykseen tai autoimmuuni-ilmiöön. Vaikka vaikeat primaarit neutropeniat (SCN, esiintyvyys 1-2 potilasta/v/1 milj) ja erilaiset neutrofiilien toimintahäiriöt (esiintyvyys 6 pot/v/1 milj) ovatkin hyvin harvinaisia, ovat ne diagnosoimattomina ja hoitamattomina kuolemaan johtavia.

Polku 3.1. Isoloidun neutropenian toteaminen

Polku 3.1	Totea neutropenia	Mahdollinen diagnoosi
Tutki	TVK, B-Morfo, IgG, IgA, IgM, F-elast1	Syklinen neutropenia Chediak-Higashi (jättigranulat) spesifisten granuloiden puutos (bilobed nuclei) asplenia (Howell-Jolly kappaleet) CD40/CD40L-puutos (Polku 1) Shwachman (F-elast1 alentunut)
Seuraavaksi	Neutropenia: Polku 3.2 Normaalit tulokset mutta syklisen neutropenian epäily: (TVK 3x/vko, 6 vko) Normaalit tulokset: IgG, IgA,IgM, C-def, jos nekin normaalit, etene Polku 3.3 Neutrofilia: Polku 3.3	Jos a-/hypogammaglobulinemia, etene Polku 1.2

Tästä eteenpäin polku eriytyy sen mukaan onko kyseessä synnynnäisen neutropenian (Polku 3.2a) vai aikuisen etiologialtaan hematologisten tutkimusten jälkeen avoimen kroonisen neutropenian selvittely (Polku 3.2b).

3.2a. Lapsuusiän krooninen neutropenia

Yleisin lapsuusiän isoloidun neutropenian muoto on 4-6 viikon seurannassa korjaantuva benigni (esimerkiksi tavallisiin infektioihin liittyvä) neutropenia. Jos neutropenia ei seurannassa (pysyvästi) korjaannu, eikä lievässä neutropeniassa taustalla ole esim. anoreksiaa, ovat jatkotutkimukset aiheellisia. Myös mahdolliset neutropeniaa indusoivat lääkeaineet (esim. risperdoni) tulee jo varhaisvaiheessa lopettaa. Neutrofiilit voivat varsin yleisesti myös liikkua poikkeuksellisen seinämänmyötäisesti (marginaatioilmiö), ilmiön saa näkyviin marginaatiokokein: lapsilla adrenaliinistimulaatio ja aikuisilla Prednison-testi (30-40mg p.o. 0-näytteen yhteydessä, I-näyte 3h kuluttua). Keskivaikea neutropenia ilman opportunisti-infektioita, kun luuydin on normaali, voidaan nimetä krooniseksi benigniksi neutropeniaksi.

Lapsuudessa on huomioitava lukuisia kroonista isoloitua neutropeniaa aiheuttavia oireyhtymiä. Etninen tausta vaikuttaa neutrofiilien normaalitasoon (*DARC*). Syvä krooninen isoloitu neutropenia voi olla esim. autoimmuunineutropenian (keskimääräinen kesto 2.1 v), leukemian tai myelodysplastisen syndrooman ensioire.

3.2a.1. Isoloidun neutropenian alkuarvio

Polku 3.2a	Mahdolliset syyt	Mahdollinen diagnoosi
Isoloitu B-neutr <1.0 x 10E9/l seurannassa > 1 kk:n ajan	TVK Neutropeniaa aiheuttavien lääkkeiden lopetus. B -PVK+TKD- seuranta: konstantti: x1/vko syklisen epäily x3/vko, 6 vko Autovasta-aineet: ANAAb, DNAAb, Coombs, C3, C4	Lääkkeen aiheuttama neutropenia, isoloitu tai systeemisairauden aiheuttama autoimmuuni neutropenia (AINP), metabolinen sairaus (esim. Pearson), Schwachman, tai jokin vaikean kongenitaalisen neutropenian muoto.
2 tai useamman solulinjan muutokset	LYP (aspiraatio, morfologia, kromosomit, pintamerkit varalle) Jos SCN-epäily, tarvittaessa promyelosyyttiarrestin tutkimiseksi myös biopsia.	Hematologinen maligniteetti, aplastinen anemia, SCN, jotkin perinnölliset immuunipuutokset (esim. WHIM ja myelokateksis)

Vaaleanpunaisella pohjalla tutkimukset, joiden löydöksistä tai ottamisesta ja tulkinnasta tarvittaessa konsultoidaan lastenhematologia ja/tai primaareihin immuunipuutoksiin perehtynyttä lääkäriä. Oranssilla pohjalla ovat ne löydökset, tutkimuspyynnöt ja tutkimukset, joista on erikseen konsultoitava lastenhematologia!

Mikäli isoloitu neutropenia lapsella ei korjaannu 4-6 viikon kuluessa, kutsutaan K10AVO:lle lisätutkimuksiin. Tästä eteenpäin lastenhematologi vastaa tutkimuksista! Mikäli todetaan usean solulinjan muutoksia --> LYP tehdään heti, viivyttelemättä.

Polku 3.2a.2. Isoloidun neutropenian jatkotutkimukset

Anamneesi	Aiemmat infektiot, kasvu ja kehitys (kasvukäyrä), rokotukset, ravitsemus, lääkkeet, suku, haavojen paraneminen, krooninen (rasva)ripuli, muut oireet ja sairaudet.		
Status	Tutkitaan infektiofokukset (”LIIKKA”: Limakalvot, Ikenet, Iho, Keuhkot, Korvat, Anaalialue), imusolmukealueet, maksa ja perna. Huomioidaan mahdollinen syylätaipumus, ihon hyperpigmentaatio,poikiloderma, laskimoangiektasiat ja *café au lait*-läiskät. Epämuodostumista arvioidaan etenkin mahdolliset syndroomiset kasvonpiirteet, partielli okulokutaaninen albinismi, mikrokefalia, henkinen jälkeenjääneisyys, urogenitaaliset ja sydänanomaliat sekä lyhytkasvuisuus tai -raajaisuus.		
Laboratorio-tutkimukset	<2v lapsi, eikä vakavia infektioita, epämuodostumia tai lääkityksiä. Kasvu ja kehitys normaali, anamneesissa tai statuksessa ei poikkeavaa	TVK, B-morfo 3kk:n seuranta K10 AVO:lla (x1/kk) Mobilisaatiokokeet hematologin harkinnan mukaan - Marginaatiokoe (”Prednison-testi”) epältäessä neutrofiilien marginaatiota - G-CSF: epäiltäessä muuta mobilisaatiohäiriötä	Normaalit löydökset: a) ohjeet neutropeniapotilaan erityishuomioista: kuume!, suun hoito, ei anaalista lääkitystä eikä lämmönmittausta b) TVK-seuranta tk:ssa 3kk:n välein, yhteys tarvittaessa Dg-epäily: krooninen benigni neutropenia Ddg: autoimmuuni neutropenia (neutrofiilien vasta-ainetutkimus?)
	lästä riippumatta, runsaasti	TVK x 2-3/vko 6 vkon ajan (syklinen neutropenia) + seuranta K10AVO	Arresti promyelosyyttiasteelta

	infektioita/vakavia/ epätavallisten mikrobien infektioita, statuksessa infektiomerkkejä tai yllä mainittuja statuslöydöksiä	Virusvasta-aineet, La, B-LyDiff-T B-Foolihappo ja S-B12 (jos MCV koholla) LYP [aspiraatio, kromosomit, (pintamerkit varalle), etenkin jos perna iso/lymfadenopatia]	eteenpäin→ SCN Luuytimen solukkuus? Premaligneja tiloja?
Muut tutkimukset		Pernan UÄ, Thx-rtg Haiman MRI	Pernan koko? Shwachman
		Pitkien luiden rtg	Mm. rusto-hius-hypoplasia, Shwachman-Diamond, p14-puutos, Fanconi, dyskeratosis congenita, Barth, β-aktiinipuutos

Muita harkittavia lisätutkimuksia

◊ Haiman eksokriinisen toiminnan selvitys (Shwachman-Diamond sdr, Pearson sdr):
Poikkeavat S-Amyl-Is: → haiman MRI (tarv. lausunto el Sanna Toiviainen-Salo, LNS) ja tarvittaessa lastenendokrinologi Outi Mäkitien konsultaatio

◊ Stimulaatiokokeiden harkinta (B-LyStim), etenkin jos lymfosyyttien erittelylaskennassa ikään suhteutettuna poikkeavan matalia tasoja (ja kons. gastroenterol el Kaarina Heiskanen)

◊ Lisäksi jos purulentteja polussa 1 kuvattuja infektioita (ei alle 2v) myös StpnAb, CodiAb, CIteAb.
→ vastausten ohjaamana Pneumovax®® ja/tai DiteBooster® -rokotteet (katso esitutkimuksista tarkemmin Polku 1.2a)

Vastetutkimukset ovat 0-näytteiden perusteella arvioituna mielekkäitä, jos:
- Pneumovax®/StpnAb: 5-7/7 serotyypille alle 0.65-1.3
- diTeBooster®/Codi- ja CIteAb: lasunnossa matala tiitteri tai alle suojaavan tason

-3-4 vko kuluttua rokotteista I-näytteet: S-Stpn-, -Codi- ja -CIteAb
→ vastausten tulkinta: kons. gastroenterol el Kaarina Heiskanen tai sisät infektiosair el Mikko Seppänen.

Yhteinen löydös vaikeille synnynnäisille neutropenioille (SCN) on varhaislapsuudesta ilmaantuva pyogeenisten ja sieni-infektioiden taipumus sekä luuydinpunktiossa (LYP) tai kristabiopsiassa todettavissa oleva promyelosyyttiasteella ilmaantuva kypsymishäiriö: myelosyyttiasteen ja sitä kypsempien muotojen aliedustus (”promyelocyte arrest”). Yleisimmin SCN ja syklinen neutropenia ovat *ELA2/ELANE*- puutoksen aiheuttamia. Neutrofiilieja on SCN:ssä hoidotta veressä yleensä alle 0.5 x10^9. Luuydinpunktiolla arvioidaan myös mahdollinen myelokateksis, jos epäillään ”warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis” eli WHIM oireyhtymää (*CXCR4*). Osaan taudeista liittyy myös B/T lymfopeniaa (*GFI1*), hypergammaglobulinemiaa (Kostman, *HAX1,STK4*) tai monosytopeniaa (X-kromosomaalinen neutropenia, *WASP*). *ELA2* ja *WASP* geenimuodoissa on myös seurannassa huomioitava lisääntynyt alttius myelodysplastiselle syndroomalle. Usein SCN-potilaalla nähdään lisäksi lievää trombosytoosia, monosytoosia ja eosinofiliaa sekä lievää anemiaa. *G6PC3*-mutaatioihin liittyvässä vaikeassa synnynnäisessä neutropeniassa potilailla on vaihtelevasti myös kasvojen dysmorfismia, sydämen rakennepoikkeavuuksia, urogenitaalisia poikkeavuuksia, endokrinologisia ongelmia ja laskimoangiektasiaa raajoissa sekä vartalolla. Samanaikainen SCN ja SCID nähdään retikulaarisessa dysgenesiassa (*AK2*).

Myös suomalaiseen tautiperintöön kuuluvissa a) lyhytkasvuisuutta ja –raajaisuutta aiheuttavassa kombinoidussa immuunipuutoksessa rusto-hiushypoplasiassa (*RMRP*) sekä b) henkistä jälkeenjääneisyyttä aiheuttavassa Cohenin syndroomassa (*COH1*) potilaalla on neutropeniaa. Cohenin syndroomassa on neutropenian lisäksi hypotoniaa, mikrokefaliaa, ja tyypilliset kasvonpiirteet. Cohen-potilaanneutropenia on

yleensä oireeton, joitakin sienisepsiksiä potilailla on kuvattu. Myös ainakin 12 eri geenin defekteihin liittyvä Fanconin anemia aiheuttaa neutropeniaa ja henkistä jälkeenjääneisyyttä, potilailla on myös ihon hyperpigmentaatiota, maitokahviläiskiä (cafe au lait), lyhytkasvuisuutta, mikrokefaliaa, tyypilliset kasvonpiirteet, radiaalista hypoplasiaa ja NK-solujen puutos. Kromosomianalyysissä (B-KromosS) nähdään mm. kromatidikatkoksia ja nonhomologisia multiradiaaleja.

Jos neutropeenisella potilaalla on lyhytkasvuisuus ja partiaalinen okulokutaaninen albinismi, epäillään harvinaista p14-puutosta (*ROBLD3*). Partiaalista okulokutaanista albinismia ja neutropeniaa aiheuttavat myös harvinaiset Chediak-Higashi (*LYST*), Griscelli tyyppi 2 (*RAB27A*) ja Hermansky-Pudlak tyyppi 2 (*AP3B1*) oireyhtymät. Vaikeassa *C16orf57*- mutaatioista johtuvassa synnynnäisessä neutropeniassa potilailla on myös dermatoosi: Clericuzio-tyyppinen poikiloderma ja pakyonychia.

Neutropeniaa nähdään myös RHH:n lisäksi kombinoiduista immuunipuutoksista ainakin *CD40*-, *CD40L* -puutoksissa (hyper-IgM sdr), glykogeenikertymäsairaudessa tyyppi Ib (+ tulehduksellinen suolistosairaus, *G-6PT1*), Barthin syndroomassa (*TAZ1*) ja X-kromosomaalisessa kongenitaalisessa dyskeratoosissa, (+ ihon atrofia, hyperpigmentaatio, telangiektasiat, kynsidystrofia, limakalvojen leukoplakia, *DKC1*), *STK4*-mutaatioissa (alla) ja metabolisista sairauksista mm. Pearsonin syndroomassa (+ hypoplastinen makrosyyttianemia, proksimaalinen munuaistubulusvaurio, haiman ekso- ja endokriininen vajaatoiminta, laktaattiasidoosi, mtDNA-deleetiosdr).

Joissain muissa synnynnäisen neutropenian muodoissa neutropenia voi olla hyvinkin fluktuoivaa (Schwachman). Shwachmanin syndroomapotilaalla on lisäksi varhaislapsuudessa haiman eksokriinisen vajaatoiminnan aiheuttamaa ripulia, pysyvä lyhytkasvuisuus ja kondrodysplasia. Näiden toteamisessa raajojen rtg-kuvaus ja haiman MRI ovat hyödyllisiä. Schwachman-potilaan infektiot liittyvät osaksi samanaikaiseen polysakkaridivasteiden puuttumiseen (SAD). Vasta-aineiden pitoisuus, lymfosyyttien stimulaatiokoe ja rokotevasteet on syytä tutkia myös epäiltäessä RHH:aa tai *CD40*- ja *CD40L*-puutoksia. Jos intermittoivassa neutropeniassa on myös T- ja B-lymfopeniaa ja hypergammaglobulinemiaa, tulee epäillä MST1/*STK4*-mutaatiota.

Syklisessä neutropeniassa neutropenia ilmaantuu n. joka 3. viikko kestäen 3-6 päivää. Neutropenian aikana potilas voi olla oireeton, muodostaa aftoosia stomatiittia, olla altis yleistyneemmälle stomatiitille, gingiviitille tai parodontiitille tai sairastua vaikeaan septiseen infektioon. Hoitoon hakeuduttaessa on perifeerisessä veressä useimmiten jo neutrofilia. Taudin epäilyssä tutkitaan TVK 6 viikon ajan kolmesti viikossa. Jos epäily vahvistuu, tulisi tehdä *ELA2* geenin analyysi. *CD40*/*CD40L*-puutokset ja Shwachmanin oireyhtymä tulee tässäkin ilmiasussa poissulkea.

Polku 3.2b. Aikuisiän krooninen neutropenia

Aikuisiän isoloidun neutropenian tutkii hematologi. Jos aikuisiällä tutkimuksiin lähetetään lapsuudesta vaikeita infektioita sairastanut, kroonisesti neutropeeninen tai jatkuvaa kasvutekijähoitoa saanut mutta tarkkaa diagnoosia vailla oleva aikuinen, toimitaan kuten Polulla 3.2a.

Aikuisiällä ilmaantuva, lääkitykseen tai muuhun hematologiseen sairauteen selkeästi liittymätön neutropenia, jollei todeta vaikeaan kongenitaaliin neutropeniaan viittaavaa promyelosyyttikypsymisestettä eikä syklistä neutropeniaa, on yleisimmin joko autoimmuuni neutropenia (AINP, vain osa tapauksista ilmeisesti autovasta-ainevälitteisiä) tai krooninen idiopaattinen neutropenia (CIN, ilmeisimmin autoreaktiivisten oligoklonaalisten T lymfosyyttien ja klonaalisten matala-asteisten T-solusairauksien välittämä?).

AINP diagnoosiin viittaa muu samanaikainen autoimmuunisairaus. AINP ja CIN ovat pitkälti poissulkudiagnooseja, ja ennen diagnosointia tulisi hematologiset klonaaliset sairaudet poissulkea. Neutrofiilivasta-aineiden positiivinen ja negatiivinen ennustearvo on huono ja vaativana teknisesti analyysinä sitä ei ole Suomessa tarjolla, tutkimus kestää myös huonosti kuljetusta.

AINP:n hoidon arvioi aikuishematologi. CIN:n hoidossa, mikäli siihen liittyy toistuvia tai vakavia opportunisti-infektioita, voidaan käyttää neutrofiilikasvutekijöitä myös infektiolääkärin arvion ohjaamana.

Polku 3.3 Neutrofiilien toimintahäiriöt

Neutrofiilien toiminnanhäiriöitä epäiltäessä konsultoidaan primaareihin immuunipuutoksiin perehtynyttä lääkäriä. Samalla pyydetään S-IgE (vrt alla).

Polku 3.3	Fagosyyttifunktion tutkiminen	Mahdollinen diagnoosi
Tutki	B-NeutrOks S-IgE MKEMO20 MPO-värjäys (kts teksti)	Krooninen granulomatoosi tyyppi 1-5, spesifisten granuloiden puutos, lymfosyyttien adheesiodefektit 1-3, RAC2-puutos, β-aktiinin puutos, MPO puutos, G6PD puutos, Griscelli sdr
Normaalit tulokset	Polku 1	Spesifinen vasta-ainepuutos, komplementtipuutokset, CVI-hypogammaglobulinemia, hyper-IgM/CSRD, TLR-signaloinnin häiriö
	Polku 4	Periodinen kuume/ autoinflammatoriset syndroomat

Toiminnanhäiriöepäilyissä tutkitaan ensin dihydrorodamiinitesti (DHR-testi: 18390 B-NeutOks, OY, voidaan toistaiseksi tilata pakettitutkimuksella MLTAKY), joka seuloo luotettavasti yleisimmät neutrofiilien toimintahäiriöt: neutrofiilien happiradikaalituotannon häiriöt eli krooniset granulomatoosit (CGD1-5). Kroonisen granulomatoosin taudinkuva ja infektioiden aiheuttajat ovat hyvin tyypillisiä (Taulukko 2, kohta 9). Koska potilailla on usein samanaikainen tulehduksellinen suolistosairaus, on CGD-epäilystä aina lähetteessä ilmoitettava patologille (joka tuolloin osaa etsiä biopsiasta atyyppisesti värjäytyviä makrofageja, kypsiä granuloomia nähdään harvoin).
Mikäli dihydrorodamiinitestin tulos on poikkeava, tulee ensin poissulkea testin virhelähteenä myeloperoksidaasin (MPO) puutos (pyydetään B-LyDiKLL, sovitaan erikseen el Sanna Siitosen kanssa, HUSLAB). MPO puutos sinänsä on yleensä oireeton, mutta voi altistaa vähäisissä määrin mm. pinnallisille sieni-infektioille. MPO puutosta voi esiintyä ohimenevästi myös mm. diabeteksessa, vaikeissa infektioissa ja voimakkaassa kulutuksessa, joten molemmat testit voi joutua uusimaan infektion hoiduttua, rauhallisemmassa vaiheessa. Poikkeava DHR-testin tulos ja kroonisen granulomatoosin diagnoosi varmistetaan vielä geenianalyyseillä (*CYBB, CYBA, NCF1, NCF2*, *NCF4*, esim. Freiburgissa tai prof Steven Holland, NIH, USA).

Neutrofiilien motiliteettihäiriöitä kuten Suomessa toistaiseksi kuvaamattomia leukosyyttien adheesiohäiriöitä (LAD1-3, esiintyvyys 1 pot/1milj väestö) ja leukosyyttien migraatiohäiriöitä (RAC2 puutos, β-aktiinin puutos) epäiltäessä pyydetään pakettitutkimus MKEMO20 (kemotaksis ja kemiluminisenssi, UTULab). β-aktiinin puutoksessa potilaalla on pienikasvuisuutta ja henkistä jälkeenjääneisyyttä. Potilaiden oireistona on vastasyntyneestä alkanut bakteeri-infektiokierre, etenkin viivästynyt napanuoran irtoaminen ja omfaliitti, syvät ihon bakteeri-infektiot ilman märkämuodostusta, parodontiitti sekä viivästynyt haavan paraneminen. LAD1-epäilyssä tutkitaan myös flowsytometrisesti CD11/18-ekspressio, lievemmän

immuunipuutostaudinkuvan aiheuttavan LAD2:n epäilyssä (+ henkinen ja kasvun jälkeenjääminen) CD15a (sLeX)-ekspressio; LAD3 (*KINDLIN*) on kuvattu vain isoloiduista väestöistä.

MKEMO20 on indisoitu myös (osin Polku 3:n ulkopuolella) Papillon-Lefèvre (parodontiitti ja palmoplantaari hyperkeratoosi, *CTSC*) syndrooman epäilyssä, spesifisten granuloiden puutoksen diagnoosin varmistamisessa (+bilobed nuclei, *CEBPE*), ja se voi olla poikkeava myös mm. Shwachman-Diamond sdr:ssa ja AD hyper-IgE syndroomassa.

Erotusdiagnostiikassa on muistettava hyper-IgE-syndroomista (HIES) *STAT3*-mutaatioihin liittyvä AD-HIES , Griscelli sdr ja maahanmuuttajilla tai heidän jälkeläisillään G6PD puutos, jotka kaikki voivat ilmiasultaan muistuttaa neutrofiilien toimintahäiriöitä. AD-HIES diagnosoidaan *STAT3*-geenitutkimuksella, jos potilailla on S-IgE >1000 IU/ml, rekurroivia pneumonioita, vastasyntyneenä vaikea generalisoitunut ihottuma ilman osoitettavaa atopiaa, patologisia murtumia, tyypilliset kasvonpiirteet ja korkea suulaki (seulonta-algoritmi geenitestaukselle: *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125:424-432). *STAT3*- ja *DOCK8*-geenivirheissä B-muistisolujen ja *STAT3*:ssa Th17-solujen määrät ovat alentuneet.

Toistuvista (pinnallisista) mukokutaaneista hiivainfektioista kärsivillä (joilla ilmiasu ei ole SCID) tulee epäillä APECED (*AIRE*)- ja krooninen mukokutaani kandidoosi (*STAT1*, *STAT3*, *IL17F*, *IL17R*)- oireyhtymiä (anna.puel@inserm.fr) sekä MPO-puutoksia (vrt. Polku 2). Lievää mukokutaania hiivainfektiotaipumusta nähdään myös vasta-ainepuutoksissa (Polku 1).

Useimmissa lievemmissä, ei dysmorfisia piirteitä aiheuttavissa kombinoiduissa immuunipuutoksissa diagnoosiin (Taulukko 3) pääsee helpoiten perustutkimusten, tarkkojen lymfosyyttialaluokka-analyysien, erikoisalakohtaisten kohde-elinvaurioiden (Liite 1) ja opportunisti-infektioiden aiheuttajien johdattelemana (Taulukko 3 ja 4, Polku 5).

Polku 4. Immuunipuutokset, joissa infektioalttius puuttuu tai on vähäinen

Tässä polussa huomioidaan ne immuunipuutokset, joissa autoimmuuni-ilmiöt (Polku 4.1), lymfaattiset hyper-/neoplasiat tai hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH) (Polku 4.2) sekä periodinen kuumeilu (Polku 4.3) hallitsevat oirekuvaa, infektioalttius on yleensä lievä tai puuttuu ja taustalla on geneettinen immuunidysregulaatio. Erotusdiagnostiikassa on muistettava myös komplementin klassisen ja oikotien puutokset (Polku 1).

Polku 4.1 Autoimmuunioireiset immuunipuutokset

Seuraavissa autoimmuunisairauksissa, kun vaikeat vasta-ainepuutokset ovat poissuljettuja ja/tai kliininen taudinkuva on tyypillinen, tulee epäillä primaaria immuunipuutosta: autoimmuuni polyendokrinopatia (alkaa yleensä ennen kouluikää; löydöksinä hypoparatyreoosi, hypokortisolismi, primaari ovariaali-insuffisienssi, tyypin I diabetes mellitus, hypotyreoosi tai sentraalinen diabetes insipidus, hypogonadismi, hypertyreoosi ja/tai pernisioosi anemia), vitiligo, alopekia, autoimmuuni hepatiitti, autoimmuuni hemolyyttinen anemia, IgA-puutos ja/tai Sjögrenin oireyhtymä.

Autoimmuunin polyendokrinopatian epäilyn tutkii (lasten)endokrinologi. Epäiltäviä tauteja ovat suomalaisen tautiperinnön ”autoimmuuni polyendokrinopatia, kandidiaasi ja ektodermaalinen dystrofia” (APECED) ja ”immunodysregulaatio, polyendokrinopatia, enteropatia, X-kromosomaalinen” (IPEX), osittainen DiGeorge sekä CD25 puutos. Taudeissa pyritään geenivarmistukseen: APECED:ssa S/Ts-APECED (*AIRE* valtamutaatiot, HUSLAB), tarvittaessa geenisekvenointi ja IPEX:ssä, jos Tr_{eg} puuttuvat, *FOXP3*-geenin sekvenointi. IPEX:ssä on hypomorfisiin mutaatioihin liittyvää myöhäistä ilmaantumisikää. Hyvin harvinainen CD25-puutos muistuttaa IPEX:iä. Osalle potilaista ei vielä tunneta altistavia geenejä (”IPEX-like”).

Polku 4.1		Huomioi ja tutki
Löydös	Autoimmuuni polyendokrinopatia	APECED: Lisäksi mukokutaani kandidoosi, hampaiden kiillehypoplasia, kynsidystrofia, vitiligo, alopekia, malabsorptio, autoimmuuni hepatiitti, IgA-puutos, asplenia, periodinen kuume ja ihottuma ja/tai Sjögren? IPEX: Miessukupuoli, diabetes, keliakiadieettiin vastaamaton ohutsuolen villusatrofia ja vaikea ripuli, vaikeita ihottumia, menestymätön imeväisikäinen (usein täysi taudinkuva ilmaantuu hitaasti) sekä invasiiviset infektiot (enterokokit, stafylokokit, klebsiellat, CMV, Candida), nefriitti, autovasta-aineet, maksa-arvojen suurentuminen, suurentunut IgE-pitoisuus, eosinofilia ja/tai autoimmuunit sytopeniat?
Tutki	APECED, IPEX, CD25-puutosepäilyssä	S-AITEndo, TVK
	APECED-epäilyssä	anti-IFNaAAb (toistaiseksi sovittava erikseen dos Aaro Miettinen, HUSLAB).
	IPEX-epäilyssä lisäksi	TVK, Coombs, B-TrombAbO, keliakia-ab (voivat olla +, vaikka dieettivaste puuttuu), Insu-Ab, EnteAbG, IgE, suoli-, iho-, munuaisbiopsia. MFOXP3/ $CD4^{+}CD25^{bright}FOXP3^{+}$ T_{reg} (OYSLAB, kts s. 21)?
Muita	CD25-puutos	Imeväisikäisen vaikeat CMV- ja EBV-infektiot, autoimmuuni enteropatia ja villusatrofia, DM tyyppi I, primaari biliaari kirroosi (ANAb+, mito-Ab+), autoimmuuni hypotyreoosi ja sytopeniat.
	ITCH-puutos	Menestymätön imeväinen, monen elimen autoimmuniteetti, krooninen keuhkosairaus, makrokefalia ja neurologinen kehityshäiriö.
	ALPS	Polku 4.2

Polku 4.2 Lymfaattista hyperplasiaa ja hemofagosytoosia aiheuttavat immuunipuutokset

Kroonista, lymfaattisen kudoksen ei-malignia hyperplasiaa nähdään monissa primaareissa immuunipuutoksissa. Mikäli vasta-ainepuutosta tai muihin immuunipuutoksiin viittaavaa poikkeavaa infektioanamneesia ei todeta, tulisi epäillä etenkin 1a) autoimmuuneja lymfoproliferatiivisia sairauksia: ALPS -FAS (itusolusarjan *FAS*-mutaatio), ALPS-aFAS (somaattinen *FAS*-mutaatio), ALPS-FASL (*FASL*), -ALPS-CASP10 (*CASP10*), ALPS-U (tuntematon), ja 1b) joskus erillisinä sairauksina pidettyjä CEDS (*CASP8*-puutos) ja RALD (Ras-associated leukoproliferative disease; *NRAS*, *KRAS*) -oireyhtymiä sekä 2) hemofagosyyttisiä lymfohistiosytoosieja (HLH, Taulukko 8; määritelmät alla). Nämä tulisi myös poissulkea erityisesti kahden tai useamman solulinjan sytopenioissa, mikäli muu taudinkuva tai löydökset viittaavat näihin.
Muita sytopenioita, lymfadenopatiaa ja (hepato)splenomegaliaa aiheuttavia monogeenisista PIDD sairauksia listataan kappaleen lopussa (Polku 4.2.1).

Polku 4.2		Huomioi
Löydös	Lymfaattisen kudoksen fluktuoiva tai krooninen, ei-maligni hyperplasia	Vasta-ainepuutokset: Polku 1 (*UNG*,*AID*, CVI). ALPS: Splenomegalia, autoimmuunisytopenia(t) ja/tai hematologinen maligniteetti (10%). Muita soveltuvia kliinisiä löydöksiä (teksti) tai hypergammaglobulinemia, korkea S-B12, CD5+ B-solujen lisääntynyt osuus, matala HDL Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi: Taulukot 8 ja 9.
Tutki	ALPS-epäily	1) TVK, IgG, B-LyDiff-T, 20085 B-Freibur, Coombs, B-TrombAbO, TPOAb, fP-Kol-HDL, LYP [krista, kromosomit, (pintamerkit varalle)], imusolmuke-, iho- ja munuaisbiopsia(t) ja kuvantaminen. 2) B-LyDiKLL: veren kaksoisnegatiivisten eli $CD3^+$ $TCR\alpha/\beta^+CD4^-$ $CD8^-$ DNT-solujen osuus (>1%)? 3) Alentuneen lymfosyyttien apoptoosin osoitus ja geenitestit (Taulukko 7)
	Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin ja/tai makrofagiaktivaatiosyndrooman epäily	TVK, CRP, La, ProtFr, fP-Trigly, P-Fibr, P-ferrit, P-IL2R, D-dimeeri, EBVNh, HIVAbAg, Mantoux 2TU, B-TbIFNg, CMVNh, veri- ja likvorviljelyt (katso infektioista myös Taulukko 9), kuvantamistutkimukset, LYP [krista, kromosomit, (pintamerkit varalle, ilmoita jos viskeraalisen leishmanioosin epäily)], imusolmukebiopsia(t). Jos EBVNh+: NKT-solut.

ALPS-potilaiden lymfoproliferaatio todetaan yleensä varhaislapsuudessa (mediaani 11.5 kk), autoimmuuniongelmia on >70% potilaista, yleisimmin sytopenioita, mutta mm. nefriittejä, gastriittia, hepatiittia, tyreoidiittia, kroonista ekseemaa, urtikariaa, selluliitteja, artriittia, uveiitteja, koliitteja ja keuhkofibroosia nähdään. Potilaan ilmiasu voi osittain olla päällekkäinen CVI-taudin kanssa ja muistuttaa SLE:ä, mm. EBV:hen assosioituja lymfoomia voi ilmaantua seurannassa, etenkin ALPS-FAS-muodossa (10-20%).

ALPS-erotusdiagnostiikassa on huomioitava mm. CVI-hypogammaglobulinemia, Evansin sdr, ALPS-tautiryhmään kuuluvat monogeeniset CEDS ja RALD sekä usein PAD:n avulla epäiltävissä olevat

lymfoproliferatiiviset taudit kuten juveniili myelomonosyyttileukemia, Castleman, Rosai-Dorfman, XLP (vrt. alla), Dianzanin autoimmuuni lymfoproliferaatio (DALD), IgG4-related disease ja Kikuchi-Fujimoto. Osalla CVI-potilaista on somaattisia FAS-mutaatioita (ALPS-aFAS) tai heterotsygoottinen kantajuus jollekin ALPS-geenille, ja erotusdiagnoosi voi olla mahdoton asettaa. *FADD*-puutos voi olla erotusdiagnostisesti haastava ALPS- ja FHL-potilailla. Oirekuvaan kuuluu toistuva maksan dysfunktio sekä enkefalopatia potilaalla, jolla DNT-lymfosyytit ovat koholla ja lymfosyyttien apoptoosi alentunut.

Taulukko 7. Autoimmuunin lymfoproliferatiivisen oireyhtymän diagnostiset kriteerit .

Kriteeriryhmä	Varma ALPS: vaadittavat (2/2) + 1 ensisijainen lisäkriteeri * Mahdollinen ALPS: vaadittavat + 1 toissijainen lisäkriteeri *
Vaadittavat	1. Krooninen, yli 6kk kestänyt ei-maligni lymfoproliferaatio (splenomegalia/lymfadenopatia) 2. Veren kaksoisnegatiiviset T-lymfosyytit (DNT=TCRα/β^+CD3$^+$CD4$^-$CD8$^-$)selkeästi koholla (laboratorion viitearvo, diff.dg: harvinainen *FADD*-puutos).
Ensisijaiset lisäkriteerit	1. Alentunut Fas-välitteinen apoptoosi (toistetusti testattuna) 2. Somaattinen tai itusolusarjan mutaatio ALPS-geenissä: *FAS*, *FAS-L*, *CASP10*
Toissijaiset lisäkriteerit	1. Jokin koholla oleva alla lueteltu biomerkkiaine a) P-sFASL > 200 x 10^{-9} g/l** b) P-IL-10 > 20 x 10^{-9} g/l** c) S (/P-) -B12 > 1106 x 10^{-9} pmol/l d) P-IL-18 > 500 x 10^{-9} g/l** 2. Kokeneen histopatologin ilmoittamana ALPS:iin sopiva immunohistokemiallinen löydös 3. Autoimmuunisytopenia ja polyklonaalinen hypergammaglobulinemia 4. Sukuhistoria ALPS:sta tai ei-malignista lymfoproliferaatiosta
	*Molempien hoito sama. ** Ei tiettävästi saatavissa Suomesta. Katso Liite 1 ALPS-diagnostiikassa avustavista ulkomaisista laboratorioista. Viite: *Curr Opin Pediatr* 2012, 24:1-8.

Histiosytoosi on patologiassa käytetty termi tiloille, joissa kudoksiin kertyy joko paikallisesti tai yleistyneesti monosyytti-makrofageja ja/tai dendriittisoluja. Taustalla voi olla benigni sinushyperplasia, immunodysregulaatio, infektio ja/tai kyseisten solulinjojen maligniteetti. Hemofagosytoosissa puolestaan monosyytti-makrofagit fagosytoivat punasoluja (*Clin Lab Med*, 1999; 19:135-55) . Histiosytoosi ja hemofagosytoosi ovat hematologiassa nähtäviä immunologisia häiriöitä, joista osalla on primaari, monogeeninen ja osalla sekundaarinen esim. infektioon ja hematologiseen häiriöön liittyvä etiologia.

HLH:n tyyppilöydöksiä ovat kuume, hepatosplenomegalia ja sytopeniat. Pernan, luuytimen tai perifeerisen veren – etenkin alle 1-5-vuotiaalla todettu – hemofagosytoosi tai hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi tulisi herättää sekundaarisen hemofagosytoosin lisäksi etenkin lapsilla ja alle 40-vuotiailla myös familiaalisen hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin (FHL1-5) tai muun immuunipuutokseen tai maligniteettiin liittyvän HLH:n epäilyn (Taulukko 8). Potilailla voi lymfadenopatian, splenomegalian ja kuumeilun lisäksi oireina olla myös mm. ihottumia (6 %), neurologisia oireita (20 %), ikterusta, periorbitaaliödeemaa sekä aikuisiällä manifestoituvissa hypomorfisissa mutaatioissa myös hypogammaglobulinemiaa.

Familiaalisissa hemofagosyyttisissä lymfohistiosytooseissa (FHL 1-5 ja X-FLH) yhteinen piirre on soluvälitteisen sytotoksisiteetin alenema (Liite 1). Kliinistä kuvaa hallitsee liiallinen immuunijärjestelmän aktivaatio, eivät kontrolloimattomat infektiot. Potilaista 70%:lla oireilu alkaa alle 6 kk iässä, 85%:lla alle 1 v iässä, mutta mm. syntaksiini 11:n, perforiinin ja MUNC 13-4:n mutaatioissa sekä X-kromosomaalisessa

lymfoproliferaation tyyppi 1:ssä eli XLP1:ssä(*SH2D1A*) nähdään hyvinkin vaihtelevia ja iäkkäänä (<40-vuotiaana) ilmaantuvia taudinkuvia.

Miespuolisen potilaan EBV-infektion laukaisema (P-EBVNh+) fulminantti mononukleoosi, pansytopenia ja HLH tulisi herättää epäilyn XLP1/2:sta (Taulukko 9). Osalla XLP1 (SAP/*SH2D1A*) -potilaista ilmiasu on yllättäen CVI-tyyppinen dysgammaglobulinemia tai lymfooma. Alentuneet B-muistisolu- ja CD8+ T-solutasot, NKT-solupuutos sekä biopsioissa todettavat Burkitt-solut viittaavat SAP/*SH2D1A* -puutokseen, sytotoksisiteetti on vaihtelevasti alentunut. XLP2:ssa (*XIAP*, X-FLH) on HLH puolestaan lähes ainoa, jo varhaislapsuudessa alkava oire. Myös harvinainen *ITK*-puutos (AR) altistaa vaikealle EBV-infektiolle ja EBV-lymfoproliferaatiolle muistuttaen XLP:aa. Perifeerisen veren NKT-solut (Ly-DiKLL: "Pyydetään NKT-solut/Sanna Siitonen") puuttuvat verestä *SH2D1A*-, *ITK*- ja osalta potilaista *XIAP* -mutaatioissa.

Taulukko 8. Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin diagnostiset kriteerit (HLH 2004, www.histio.org).

Kriteeriryhmä	Kriteerit: > 5/7 kriteeriä? Kaikki 7 kriteeriä on pyrittävä arvioimaan.
Kliiniset kriteerit	1. Kuume 2. Splenomegalia
Laboratoriokriteerit	3. Kahden tai useamman solulinjan sytopenia Hb <90 (alle 4-viikkoisilla lapsilla <100) g/l B-Tromb <100x10^9/l B-neutr <1.0 x10^9/l 4. Hypertriglyseridemia (fP-Trigly >3.0mmol/l) +/-hypofibrinogenemia (P-Fibr ≤ 1.5g/l) 5. P-ferrit >500µg/l 6. P-IL2R (sCD25) > 2400 kU/l
Histopatologiset kriteerit	7. Hemofagosytoosi luuytimessä, imusolmukkeessa, pernassa, likvorissa, maksassa tai muussa elimessä
Geenimutaatio	*PRF1*, *MUNC 13-4*, *UNC13D*, *STX11, SH2D1A, XIAP, LYST, RAB27A, AP3B1, MAPBPIP*

Mikäli potilaalla on HLH ja lisäksi okulokutaanista albinismia sekä vaihteleva infektioalttius, epäilynä on Chediak-Higashin sdr, Griscellin sdr tyyppi II, Hermansky-Pudlakin sdr tyyppi II tai p14 puutos. Näissä sekretoristen lysosomien muodostus, kuljetus tai vapautuminen on häiriintynyt, johtaen HLH:n suurentuneeseen riskiin (Taulukko 9).

Hemofagosytoosin biopsiavarmistus on usein vaikea saada ja voi vaatia toistuvia runsaita biopsioita, joten ilmiötä tulisi kuumeilevalla, lymfaattista hyperplasiasta ja infektio- tai autoimmuunioireista kärsivällä ja hoidolle respondoimattomalla potilaalla aktiivisti seuloa. Koska hemofagosyyttisissa syndroomissa potilas tarvitsee kiireellistä hoitoa, tulee seulonnan ja diagnostiikan apuna käyttää Taulukko 8:n diagnoosikriteerejä. Viivästynyt hoidon aloitus johtaa merkittävään lisäkuolleisuuteen. Lisäksi hemofagosyyttisissa syndroomissa nähdään mm. hyponatremiaa, ALAT- ja bilirubiinitasojen pitoisuuksien suurentumista ja likvorin pleosytoosia sekä albuminosytologista dissosiaatiota yleisesti. Toisaalta harmitonta erytrofagosytoosia nähdään yleisesti verensiirtojen ja paikallisen kirurgian jäljitä.

Makrofagiaktivaatiosyndrooma, lapsuusiän hankinnainen HLH

Reumasairauksia komplisoivassa, yleisimmin lapsuusiässä nähtävässä makrofagiaktivaatiosyndroomassa (MAS) konstantisti kliinisesti aktiivinen reumasairaus, korkea CRP ja septinen taudinkuva yhdistyneenä madaltuvaan laskoon ja alenevaan trombosyyttitasoon sekä nouseviin D-dimeeri- sekä ferritiinipitoisuuksiin tulisi herättää sekundaarisen HLH:n / MAS:n epäilyn. MAS:n liittyviä

autoimmuunisairauksia ovat ainakin SLE, systeemioirein alkava sekä polyartikulaarinen lastenreuma, aikuisiän Stillin tauti, selkärankareuma ja muut spondylartropatiat, dermatomyosiitti, sarkoidoosi, tulehdukselliset suolistosairaudet, autoimmuuni hepatiitti sekä Kawasakin tauti). Tärkeintä on erottaa MAS primaareista ja infektioihin liittyvistä hemofagosytoosin muodoista ja toisaalta nopea hoito. HLH ja MAS edustavat samantyyppistä tai samaa immuniteetin säätelyhäiriötä.

Systeemioirein alkavaa lastenreumaa – koska tautiin itsessään liittyy HLH-diagnoosia vaikeuttavaa anemiaa, hyperferritinemiaa ja leukosytoosia – sairastavan potilaan MAS voi olla erityisen vaativa diagnosoida. Yleensä systeemioireiseen lastenreumaan ei liity keskushermoston toiminnanhäiriöitä, verenvuotoja, trombosytopeniaa, leukopeniaa tai hyponatremiaa, jotka ovat tavallisia ko. tautia sairastavan potilaan MAS:n yhteydessä. MAS:n oireissa ja löydöksissä lastenreumaan liittyen voi olla eroja verrattuna juveniiliin SLE:hen liittyvään MAS:aan. Parhaillaan on käynnissä kansainvälinen yhteistyö lapsuusiässä esiintyvän MAS:n diagnostisten kriteerien validoimiseksi.

Taulukko 9. Hemofagosyyttisiä syndroomia aiheuttavat geneettiset ja hankinnaiset sairaudet.

Hemofagosyyttiset syndroomat		
Primaarit	Tauti (lyhenne)	Huomioitavaa (geenit)
Familiaalinen HLH	Familiaaliset hemofagosyyttiset lymfohistiosytoosit (FHL1-5; AR, FHL1 geenivirhe tuntematon, muitakin tuntemattomia muotoja)	Lymfosyyttien ja histiosyyttien kontrolloimaton proliferaatio ja sytokiinituotanto, ei voimakasta infektioalttiutta (*PRF1*, *UNC13D*, *STX11, STXBP2*).
	X-kromosomissa periytyvä lymfoproliferatiivinen syndrooma (XLP: SAP/*SH2D1A* tai XIAP/*BIRC4*)	Usein EBV-mononukleoosin laukaisema HLH (*SH2D1A, BIRC4*) ja/tai primaari dysgammaglobulinemia tai lymfooma (*SH2D1A*). Ddg: Harvinainen *ITK*-puutos+ HLH
Muuhun AR immuunipuutokseen liittyvä HLH, alentunut sytotoksisiteetti ja okulokutaani albinismi	Chediak-Higashi (CHS)	Lysosomaalisten valkuaisten tuotanto- ja kuljetushäiriö, neurologisia oireita, vuototaipumus (*LYST*).
	Griscelli sdr tyyppi II (GSII)	Lysosomien kuljetushäiriö, ei neurologisia oireita (*RAB27A*).
	Hermansky Pudlak sdr tyyppi II (HPII)	Endosomaalisen adaptorivalkuaisen mutaatio, krooninen neutropenia, luustomuutokset ja etenevä keuhkofibroosi, vuototaipumus, joskus neurologisia ongelmia (*AP3B1*). Ddg: *PLND*.
	p14 puutos	Endosomaalisen adaptorivalkuaisen mutaatio, ei neurologisia ongelmia, krooninen neutropenia, B-solujen erilaistumishäiriö, pienikasvuisuus (*MAPBPIP*).
Muut	SCID	Katso polku 2.
Sekundaariset	Taudit	
Hematologiset sairaudet	T/NK/B-non-Hodgkin lymfoomat, perifeerinen T-solulymfooma ja pannikuliitti, NK-leukemia, myelodysplastiset syndroomat, mastosytoosit, immunosuppressioon sinänsä liittyvä. HIV-infektiossa myös mm. Hodgkin-lymfooma, Mb Castleman.	

Infektio	EBV, HIV, tuberkuloosi, CMV, adenovirus, enterovirus, parvovirus B19, HHV6, histoplasmoosi, aspergilloosi, kongenitaalinen syfilis, leishmanioosi, malaria, bruselloosi, riketsioosi, *Orientia*.
Reumasairaus	Sekundaarinen makrofagiaktivaatiosyndrooma (MAS), vrt alla.

Polku 4.2.1 Muut immuunipuutokset, joissa yleisesti sytopenioita, lymfadenopatiaa ja (hepato)splenomegaliaa

Sytopenioihin ja usein lymfadenopatiaan ja (hepato)splenomegaliaan liittyviä PIDD-tauteja ovat käsiteltävien geneettisten IPEX-, täydellinen DiGeorge-, ALPS-, FHL- ja HLH-muotojen ja toisaalta väestössä selkeästi yleisimpien Polku 1:ssä käsiteltyjen IgAD-, IgG2D-, SAD-, CSRD-, THI- , CVI-hypogammaglobulinemioiden (mm. CD20, *UNG*, *AID*, *LRBA*, LOCID) ja hypogammaglobulinemiaan johtavien oireyhtymien (Kabuki, Smith-Magentis) lisäksi aiemmin käsitellyt satunnaiset () tai harvinaiset kombinoidut immuunipuutokset: SCID (Omenn sdr, PNP-, IKAROS-puutos, Wiskott-Aldrich, NEMO, MHCII-puutos, kroonisen mukokutaanin kandidoosin eri (APECED/*AIRE*, *STAT1*, *STAT3*, *IL17F*, *IL17R*) muodot ja eräät monogeeniset kombinoidut immuunipuutokset (mm. *PNP*, *STIM1*, *IL2RA*/CD25). Myös neutrofiilipuutoksiin (*SBDS,G6PD*) voi liittyä autoimmuunisytopenioita.

Lymfadenopatiaa ja/tai organomegaliaa aiheuttavia ja varhaislapsuudessa manifestoituvia kombinoituja PIDD ovat yllä mainittujen lisäksi rusto-hiushypoplasia ja harvinaiset *STAT5B*-puutos, winged-helix nude, krooninen granulomatoosi (CGD1-5), kaikki vaikean kongenitaalisen neutropenian muodot ja Chediak-Higashi sekä osa autoinflammatorisista oireyhtymistä (Polku 4.3.1; FMF, TRAPS, HIDS/MKD, CINCA/NOMID, MWS, PLAID).

Polku 4.3.1 Periodinen kuume ja monogeeniset sairaudet

Toistuva kuumeilu ja CRP-pitoisuuden suureneminen tai pyogeeniset steriilit (iho)abskessit voivat herättää niin a) infektion kuin b) metabolisen (esim. kihti, pseudokihti) tai c) polygeenisen autoimmuunisairauden (mm. aikuisiän Stillin tauti, Crohnin tauti, haavainen paksusuolen tulehdus, reaktiiviset artriitit, spondylartropatiat ja HLA-B27-assosioitu uveiitti, lastenreuman muodot, vaskuliitit, SLE) epäilyn. Mikäli yllä olevia ei todeta, joudutaan akuutin faasin reaktion herättävissä periodisissa kuumeissa (Tax >38.5, toistuva kuumeilu, usein syklisenä, tyypillisen kestoisena ja frekventtisenä) pohtimaan myös harvinaisia monogeenisiä primaareja immuunipuutoksia aiheuttajina.

Periodisen kuumeen alkututkimuksista vastaa joko lastenlääkäri, lastenreumatologi, reumatologi, dermatologi tai infektiolääkäri. Periodisen kuumeen syistä tässä käsitellään vain tautitiloja, jotka aiheuttavat *selkeän akuutin faasin reaktion* (La, CRP nousevat) kun tyypilliset epäselvän kuumeen syyt on poissuljettu. Osalla periodisesti kuumeilevista potilaista taustalla on luonnollisen immuunipuolustuksen monogeeninen immunodysregulaatio, jota luonnehtii toistuva, yleistynyt elimistön tulehdustila ilman infektioosia tai autoimmuunia syytä. Tautiryhmän nimi onkin muuttunut ”periodisista kuumeoireyhtymistä” autoinflammatorisiksi oireyhtymiksi (AIS, Taulukko 9). AIS:ssa taudinkuvat ovat hyvin tyypillisiä (Kuva 3), hallitsevana on joko periodinen kuume (joissa odennäköisyyttä tavallisimpien AIS-muotojen löytymiselle voi testata pisteytyksellä http://www.printo.it/periodicfever/) tai steriilejä neutrofiilisiä paiseita aiheuttava (usein iho-)sairaus. Tyypilliset tapaukset tulee viivyttelemättä ja huolella tutkia ja hoitaa pitkäaikaiskomplikaatioiden, esim. amyloidoosin estämiseksi.

Taustaa

Parhaiten karakterisoituja ovat NOD:n kaltaisiin reseptoreihin (NLR) liittyvien signaaliteiden monogeeniset inflammasomopatiat. Inflammasomit eli tulehdusjyväset ovat mm. kryopyriinin (*NLRP3*) muodostamia multimolekulaarisia komplekseja, jotka aistivat solunsisäisiä tulehduksen aiheuttajia ja aktivoivat interleukiini-1β:aa (IL1β). Inflammasomia säätelevät mm. *PSTPIP1*- ja *FMF*-geenituotteet. NLR:t myös jakavat Tollin kaltaisten reseptorien (TLR) kanssa samoja signaaliteitä. Yleisemmin aikuisilla esiintyvissä kihdissä ja pseudokihdissä sama NLR -inflammasomisignaalitie aktivoituu hankinnaisesti. Signaalitiehen distaalisemmin liittyvät reseptoriantagonistidefektit johtavat myös lisääntyvään IL-1β/IL-18/IL-36-tuotantoon. Tarpeettomasti aktivoituneita signaaliteitä voidaan hillitä biologisin lääkkein (etenkin IL1- ja joskus TNF- salpaajat). Kolmanteen AIS-luokkaan kuuluu muiden (läheisten) sytokiinisignaaliteiden häiriöitä. Neljännen AIS-luokan muodostavat hyvin harvinaiset proteosomopatiat . Näissä sytokiinien ja TLR-reseptorien aktivoiman proteosomi-PSMB8-signaalitien *PSMB8*-mutaatiot aiheuttavat liiallisen IL-6 tuotannon.

Periodinen kuume ja muu primaari immuunipuutos

Infektioiden tai autoimmuuni-ilmiöiden aiheuttamaa periodista kuumeilua voidaan nähdä infektioalttiutta aiheuttavista primaareista immuunipuutoksista mm. vasta-ainepuutoksissa satunnaisesti. Pienellä osalla näistä potilaista on tunnettu AIS, joko *PLCG2*-deleetioista johtuva ja vaikeaa, laaja-alaista, granulomatoottista kylmänurtikariaa aiheuttava harvinainen PLAID (fosfolipaasi Cγ2-assosioitu vasta-ainepuutos ja immuunidysregulaatio), tai mevalonaattikinaasipuutos (MKD/HIDS, joista 6%:lla on hypogammaglobulinemia). Myös edellä kuvatut, suppealla infektioalttiudella tai vain lymfadenopatia- ja autoimmuunioirein oireilevat APECED-, IPEX, CD25-puutospotilaat sekä HLH:n eri muodot voivat aiheuttaa periodista kuumeilua, taudinkuva poikkeaa kuitenkin selkeästi alla kuvatuista monogeenisistä sairauksista.

Taulukko 9. Tunnetut monogeeniset autoinflammatoriset oireyhtymät.

Nimi	Lyhenne	Geeni	Sytokiini	Periytyvyys (löytövuosi)	Taudin alkuikä	Kuume, pahenemiset	Kohde-elimet tulehduksessa	Hoito
Inflammasomipatiat								
Kryopyriiniin assosioivat periodiset oireyhtymät (CAPS)*								
Periytyvä autoinflammatorinen kylmäurtikaria (tyyppi 1)	FCAS(1)	*NLRP3**	IL1β	AD (2001)	<6kk, kylmän indusoima	<24 h	Kylmänurtikaria/eryteema 2-3h viiveellä, konjuktiviitti, artralgia	IL1 -salpaaja
Muckle-Wellsin oireyhtymä	MWS	*NLRP3**	IL1β	AD (2001)	Vastasyntyneestä murrosikään	24-48 h, jopa päivittäin	Kylmänurtikaria, konjuktiviitti, artralgia, progressiivinen kuurous, meningiitti (lievä)	IL1 -salpaaja
Neonataalialkuinen systeeminen autoinflammatorinen sairaus	CINCA/ NOMID	*NLRP3**	IL1β	AD / *de novo* (2002)	Neonataalinen tai varhainen lapsuus	Jatkuva, epäsäänn. pahenemisia	Kutiamaton urtikaria, papillaturvotus, uveiitti, kouristukset, meningiitti, aivoatrofia, kuurous, epifyysihyperplasia,	IL1 -salpaaja
Perinnöllinen välimerenkuume	FMF	*MEFV*	IL1+...	AR (1997)	80% <20-vuotiaana	12h-4 d, väli vaihtelee	Useimmin peritoniitti, monoartriitti, osalla pleuriitti / perikardiitti, lapsilla selluliitti	Kolkisiini, harvoin IL1- tai TNF-salpaaja, talidomidi
Hyperimmunoglobulinemia D ja jaksoittainen kuumeoireyhtymä	HIDS	*MVK*	IL1+...	AR (1999)	Mediaani 6kk, 60% <6kk, 90% <5v, aikuispotilaita mm. Turkissa	3-7 d, 1-2 kk välein	Servikaalinen ymfadenopatia (+/- splenomegalia), ripuli, artralgiat (+/-artriitti), iholeesiot (>90%), vatsakivut	NSAID, kortikosteroidit, TNF- tai IL1- salpaaja
NLRP12-soosioitu periodinen syndrooma	NAPS12 (FCAS2)	*NLRP12*	IL1β... NF-κB ⇧	AD (2008)	Neonataalinen tai varhainen lapsuus	2-10 d	Lymfadenopatia, atralgiat, myalgiat, rintakipu, kylmänurtikaria/eryteema	IL1 -salpaaja
Toistuva (familiaalinen) rypäleraskaus	-	*NLRP7*	IL1β ja TNF ⇩?	AD/ *de novo* (2006)	Suvunjatkamisiässä	-	Toistuvat, mahdollisesti familiaaliset tuulimunaraskaudet	?
Reseptoriantagonistidefektit								
sIL-1RA puutos	DIRA	*IL1RN*	IL-1α ja -β	AR (2009)	Neonataalinen tai vastasyntynyt	Jatkuva CRP⇧, pahenemisia	Multifokaalinen osteomyeliitti, periostoosi, pustuloosi, suuhaavaumat, ei kuumetta	IL1-reseptoriantagonisti (Anakinra)
IL-36RA puutos+pustulaarinen psoriaasi	DITRA	*IL36RN*	IL36α,-β,-γ	AR (2011)	66% <12-v, aikuisiässä 33%	Vaihteleva	Yleistynyt eryteema ja pustuloosi, kuume⇧⇧	Asitretretiini, paikallissteroidit
Muut sytokiinisignaloinnin häiriöt								
TNF-reseptoriin liittyvä periodinen oireyhtymä (periytyvä irlanninkuume)	TRAPS	*TNFRSF1A*	IL1+TNF ...	AD (1999)	Mediaani 3-8-v, varioi, aikuisiässä alkaneita hypomorfisissa mutaatioissa	>5 d; 1-4 viikkoa	Vatsakivut, artralgiat, myalgiat, vaeltava ihottuma (myös yläraajat), periorbitaalinen turvotus, artriitti, pleuriitti, päänsärky, lymfadenopatia	Kortikosteroidit,IL-1, TNF (ei infliksimabi), IL6R-salpaajat, (kolkisiini tehoton)
Pyogeeninen artriitti, pyoderma gangrenosum ja akne-syndrooma	PAPA(S)	*CD2BPI*	IL-1+TNF...	AD (2002)	Varhainen lapsuus	Usein, migroiva artriitti	Oligoartikulaarinen pyogeeninen artriitti, ihon patergia⇨kystinen akne, myosiitti, pyoderma	Kortikosteroidi, TNF- tai IL1-salpaaja
Blaun oireyhtymä /pediatrinen granulomatoottinen artriitti/varhainen sarkoidoosi/ aikusiän NOD2-puutos**	PGA	*NOD2*	NTNF, IL-1+...	AD/ *de novo* (2001,2005, 2011)	Varhainen lapsuus tai keski-iässä	Harvoin, jatkuva CRP(⇧)	Lapsuudessa: uveiitti , intermittoiva granulomatoottinen papulainen ihottuma/ iktyoosi, granulomatoottinen polyartriitti	NSAID, kortikosteroidit, metotreksaatti, siklosporiini, TNF- tai IL1- salpaaja
Majeedin oireyhtymä / krooninen rekurroiva osteomyeliitti ja dyserytropoieettinen anemia	-	*LPIN2*	IL1+...	AR (2005)	<19-kk iässä	Viikkoja-kuukausia	Krooninen rekurroiva multifokaalinen osteomyeliitti, verensiirroista riippuva anemia, ihon tulehdusmuutokset	NSAID, kortikosteroidit, IFα, IL1- salpaaja?
Kerubismi	-	*SH3BP2*	TNF+...	AD (2001)	Lapsuusikä, spontaani remissio <30-v	Harvoin	Tulehdukselliset destruoivat luuleesiot aiheuttaen kasvojen deformiteettia	NSAID, TNF-salpaaja, IFα, atsitromysiini, bisfosfonaatit
Varhainen (infantiili) tulehduksellinen suolistosairaus	-	*IL10* *IL10RA/B*	IL10 ⇩ mm. TNF⇧	AR (2010-12)	Neonataalinen tai varhainen lapsuus (ddg: *NOD2*; myös iholeesiot ja harvahiuksisuus:,*ADAM17*-deleetio?)	Jatkuva, pahenemisia	Crohnin tautia muistuttava vaikea fistuloiva enterokoliitti, perianaaliabsessit, krooninen follikuliitti, joskus polviartriitti, hepatiitti	Kantasolusiirto
Proteasomipatiat								
Nakajo-Nishimuran oireyhtymä / nivelkontraktuura-lihasatrofia-pannikuliitti/ japanilainen AIS ja lipodystrofia/ krooninen atyyppinen neutrofiilinen dermatoosi-lipodystrofia	NNS /JMP/ JASL/ CANDLE	*PSMB8*	IFN ⇧?	AR (2011)	Vastasyntynyt tai varhainen lapsuus	Jatkuva, pahenemisia	Kylmänkyhmyt, vartaloihottumat, kuume, rumpupalikkasormet, nivelkontraktuurat, osittainen lipoatrofia, hepatosplenomegalia, lihasatrofia, anemia, basaaligangioiden kalkkeumat, kouristukset	Osittainen vaste kortikosteroideille, TNF- ja IL6R-salpaajille

**NLRP3*-mutaationegatiivisilla usein somaattista mosaikismia, geenitesti tehtävä tämä huomioiden, huomioi, että Th17-solutaso koholla (tilaa MTH17). ** Katso aikuisän *NOD2*-mutaatioista teksti.

Anamneesi ja status

Erityisesti kysytään kuumeen kestoa ja tyyppiä (jatkuva, syklinen, säännöllinen, epäsäännöllinen), neurologisia oireita, nielu- ja vatsakipuja, statuksessa huomioidaan lymfadenopatia, mahdolliset ihottumat, periorbitaalinen turvotus, serosiitit (pleuriitti, perikardiitti, peritoniitti), synoviitit, muut nivel- ja luustolöydökset, ja kuulonalenema. Urtikariellia ihottumaa aiheuttavissa autoinflammatorisissa syndroomissa yhteistyö dermatologin kanssa on välttämätöntä, ne tulee pystyä erottamaan mm. selkeästi yleisemmästä, hankinnaisesta, sporadisesta kylmäurtikariasta (jossa mm. kylmäaltistustesti +).

PFAPA on tavallisin

Suomalaisilla ensimmäiseksi, niin lapsilla (yleensä alle 5-v alkaneena) kuin nuorilla aikuisilla (15-30-v alkaneena), tulee periodisessa, säännöllisessä kuumeilussa ja akuutin faasin reaktiossa huomioida PFAPA:n (”periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis”) mahdollisuus. Kyseessä on ilmeisimmin kautta maailman esiintyvä, polygeeninen, 3-6(7) vrk nielukivun ja kuumeilun 2-8 viikon välein aiheuttava sairaus, väliajat potilas on täysin terve ja kasvu sekä kehitys ovat normaaleja. ”Adenitis” viittaa leukakulmien ja kaulan kivuliaaseen lymfadenopatiaan. Syklin pituus on kullakin potilaalla yksilöllinen ja seurannassa muuttumaton (joskin voi muuttua risatoimenpiteiden jälkeen). Suomalaisessa tautimuodossa oirekuvasta usein puuttuvat aftat, myös oireilun alkaessa jo 15-25-vuotiaita potilaita nähdään suht’ yleisesti. Koska oireilu syklin lopuksi spontaanisti resoloituu, voidaan tätä virheellisesti pitää lähes poikkeuksetta annetun antibioottihoidon responssina. Oireilu respondoi hyvin (muutamassa tunnissa) oireen keston ajaksi annettuun kortikosteroidihoitoon (esim. prednisoloni isolla annoksella 3-7 vrk), joka on ainoa potilaan oireisia päiviä lyhentävä hoitomuoto, mutta voi tihentää oireilufrekvenssiä. NSAID -lääkitys voi lievittää oireilua. Nielurisat tai kielirisa ovat usein prominentteja ja tonsillektomia (+adenotomia +/- kielirisan radiofrekvenssihoito, johon lähete tarv. KNK-el Leif Bäck, Korvaklinikka) johtaa n. 90%:lla potilaista taudinkuvan lieventymiseen ja lakkaamiseen sekä diagnoosin vahvistumiseen 6-12 kk seurannassa. Ennen PFAPA:n hoitoyrityksiä syklinen neutropenia tulee aina poissulkea (Polku 3). Jos oire uusii pidemmällä viiveellä hyvästä hoitovasteesta, syynä on yleensä risakudoksen takaisinkasvu.

Monogeeniset sairaudet suomalaisilla ja maahanmuuttajilla

Sairauksien tyypilliset taudinkuvat on kuvattu taulukossa 9, vuokaaviot toisaalta periodisen kuumeen ja toisaalta varhaislapsuudessa alkaneen urtikarian tai pyogeenisen ihosairauden tutkimiseksi kuvassa 3.

Selkeää periodista kuumetta aiheuttavat FMF, HIDS, NAPS12, TRAPS , CAPS ja aikuisiällä manifestoituvat *NOD2*-mutaatiot. Yleisin toistaiseksi löydetty inflammasomopatia suomalaisissa on TRAPS (*TNFRSF1A*) -oireyhtymä (3 sukua), yleisin se on pohjoiseurooppalaisissa. Isoloidun rekurroivan perikardiitin aiheuttavaa hypomorfista *TNFRSF1A* -mutaatiota lienee Suomessakin n. 6%:lla tautia sairastavista (iästä riippumatta). HIDS on toistaiseksi löydetty kahdelta suomalaissyntyiseltä lapsipotilaalta. HIDS on yleisin Hollannissa ja Ranskassa, mutta tautia löydetään kaikkialta. Muualta kuin keskieurooppalaisista kuvataan enemmän varhaislapsuuden jälkeen alkavia ja sporadisia muotoja. Rokottaminen voi provosoida HIDS-potilaan oireilua. *MVK*-mutaatiot aiheuttavat myös mevalonihappovirtsaisuuden tai dyserytropoeettisen anemian ilmiasua. Kryopyriinimutaatioihin liittyvät (CAPS) oireyhtymät aiheuttavat ilmiasultaan ja vaikeusasteeltaan kolme erilaista sairautta (FCAS, MWS, NOMID/CINCA), joista MWS on yleisin Euroopassa ja FCAS Pohjois-Amerikassa. Myöhäsyntyisiä, pääasiassa neurologisesti kroonisella meningiitillä oireilevia CAPS-potilaita on kuvattu Euroopasta, vaikeasti muuten CAPS:n alatyypityksiin sopivilla potilailla. (Kuva 3). DIRA:a on kuvattu Minnesotaan muuttaneiden pohjoiseurooppalaisten jälkeläisillä, Hollannista, Palestiinan ja Libanonin alueilta, Brasiliasta ja Puerto Ricosta sekä Newfoundlandista. DITRA:a on toistaiseksi kuvattu eurooppalaisissa ja tunisialaisissa. Suomessa perinnöllistä välimerenkuumetta on löydetty vain Välimeren ja Lähi-Idän alueelta tulleilta maahanmuuttajilta, mm. armeeneilta, arabeilta, juutalaisilta ja turkkilaisilta

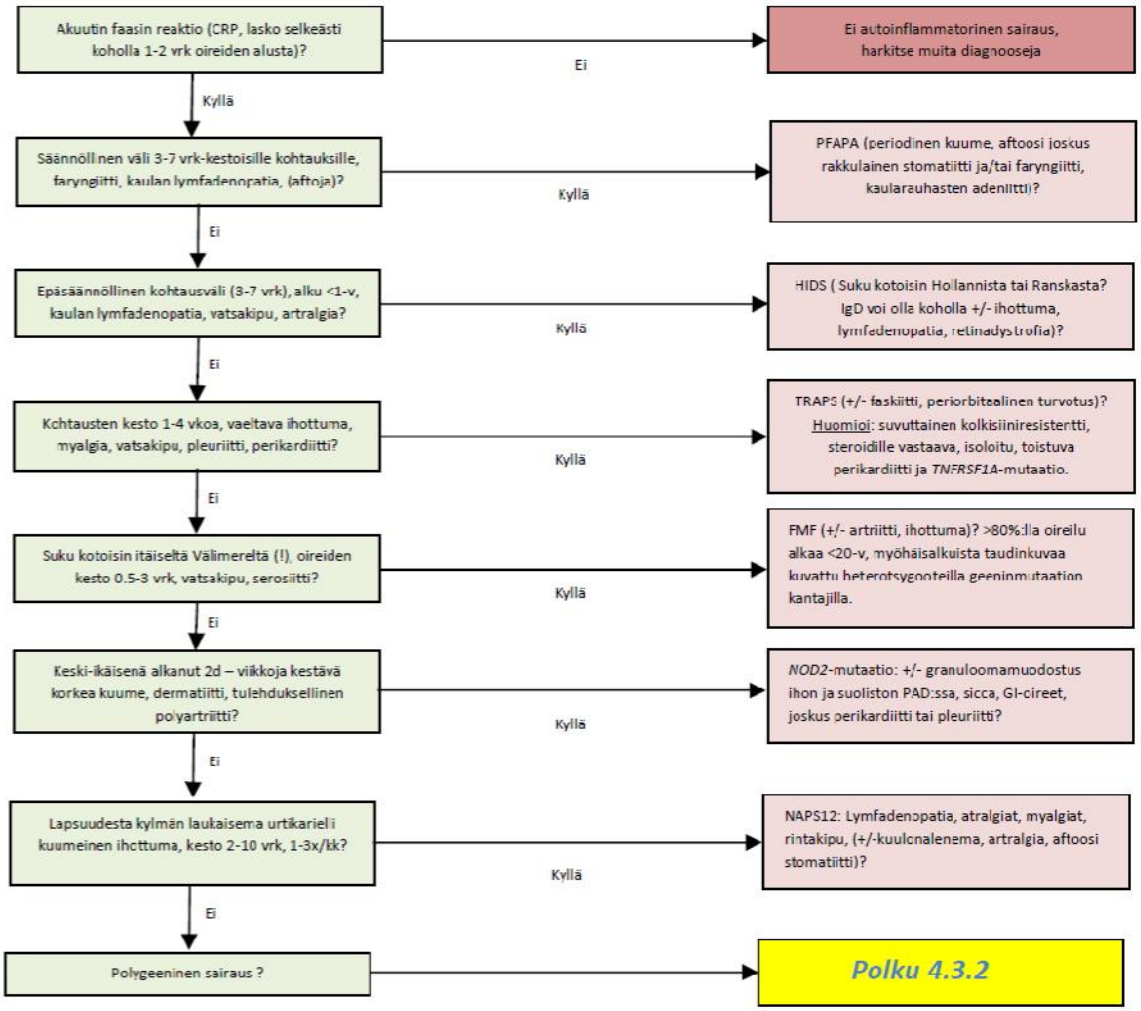
(Taulukko 9, Kuva 3). Proteosomopatioiden taudinkuva ja mutaatiot vaihtelevat maittain, toistaiseksi tautia on kuvattu Japanista (NNS, JASL), Portugalista ja Meksikosta (JMP), sekä Espanjasta, USA:sta ja Israelista (CANDLE).

Aikuisiällä manifestoituvien sporadisten *NOD2*-mutaatioiden taudinkuva on vasta kuvattu, oireilu alkoi keskimäärin 41-vuotiaana, periodinen kuume (2 vrk-useita viikkoja), dermatiitti, polyartriitti, sekä osalla sicca-oireet, GI-oireet, ihon ja suoliston granulomat sekä perikardiitti tai pleuriitti. Lähes kaikilla akuutin faasin proteiinit olivat koholla.

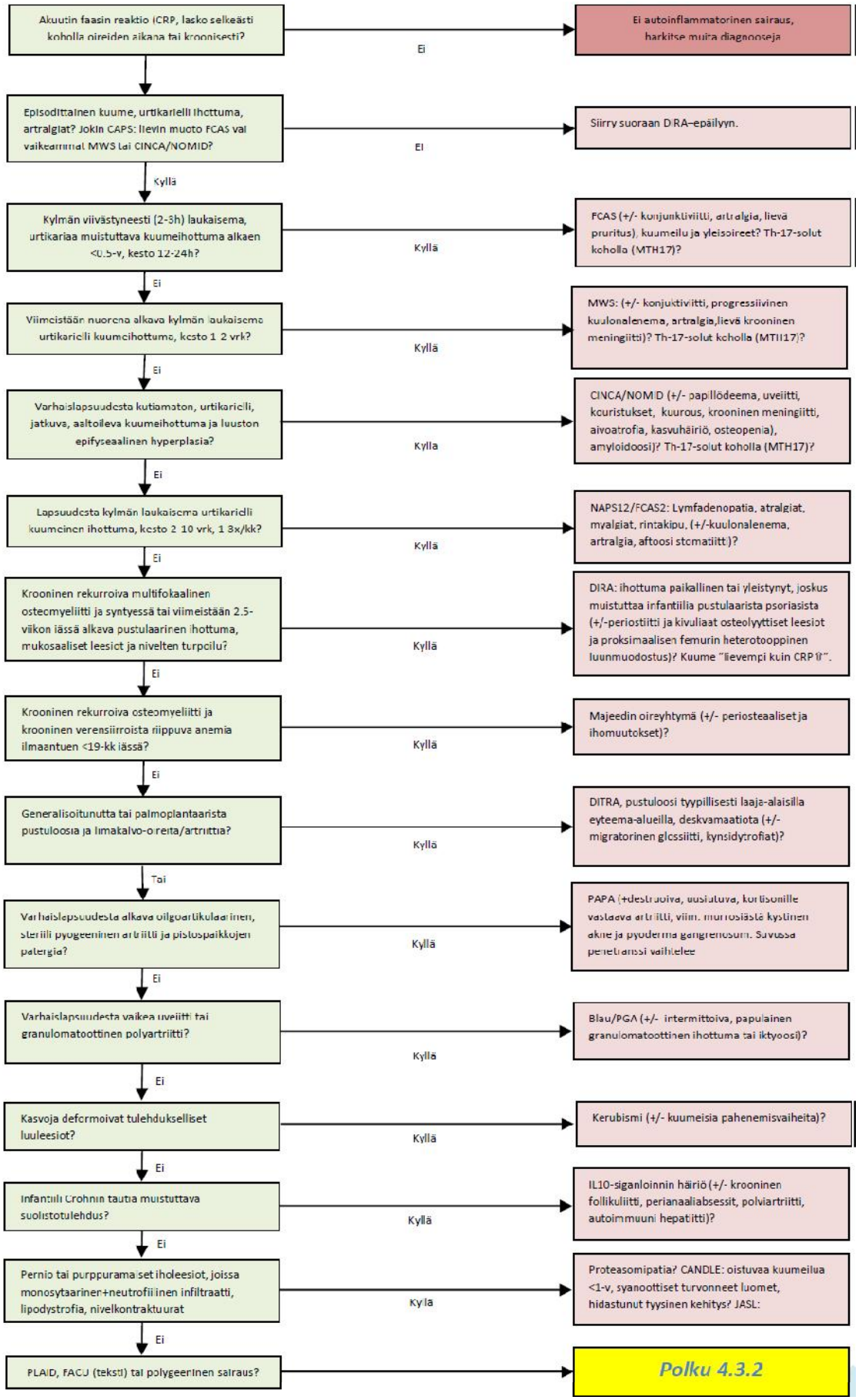
Periodinen kuume ja muu primaari immuunipuutos

Infektioiden tai autoimmuuni-ilmiöiden aiheuttamaa periodista kuumeilua voidaan nähdä infektioalttiutta aiheuttavista primaareista immuunipuutoksista mm. vasta-ainepuutoksissa satunnaisesti. Pienellä osalla näistä potilaista on tunnettu AIS, joko *PLCG2*-deleetioista johtuva ja vaikeaa, laaja-alaista, granulomatoottista kylmänurtikariaa aiheuttava harvinainen PLAID (fosfolipaasi Cγ2-assosioitu vasta-ainepuutos ja immuunidysregulaatio), tai mevalonaattikinaasipuutos (MKD/HIDS, joista 6%:lla on hypogammaglobulinemia). Myös edellä kuvatut, suppealla infektioalttiudella tai vain lymfadenopatia- ja autoimmuunioirein oireilevat APECED-, IPEX- ja CD25-puutospotilaat sekä HLH:n eri muodot voivat aiheuttaa periodista kuumeilua, taudinkuva poikkeaa kuitenkin selkeästi alla kuvatuista monogeenisistä sairauksista.

Kuva 3a. Autoinflammatorisen oireyhtymän epäilyn tutkiminen- periodinen kuume. Lyhenteistä katso Taulukko 9. Myös CANDLE-oireyhtymään voi liittyä toistuvaa kuumetta, tarvittaessa katso kuva 3b. Konsultoi tarvittaessa prof Tom Pettersson tai ohjeen toimittajia.



Kuva 3b. Varhaislapsuudesta kroonisia iho-, luusto- tai suolistoilmentymiä aiheuttavan autoinflammatorisen oireyhtymän epäilyn tutkiminen. Mikäli epäilet alla mainittuja sairauksia ja taudinkuva tyypillinen, konsultoi lasten GE-logia (el Kaarina Heiskanen), lastenreumatologia (dos Pekka Lahdenne) tai dermatologia (prof A Ranki). Suvuttainen esiintyminen puoltaa diagnoosia.



Geneettinen diagnoosi johtaa usein pitkäaikaiseen biologiseen hoitoon (Taulukko 9). Nykyisinkin geneettinen tai hankinnainen etiologia tämän tyyppiseen oireiluun löydetään kuitenkin vain 40-60%:lle potilaista. Tunnettuja geenivirheitä seulotaan tästä ryhmästä vain niiltä, joilla on tyypillinen epäillyn sairauden oirekuva ja löydökset. Epätyypillisesti oireilevien potilaiden geenitestaus on tarpeetonta, koska epätyypillisesti oireilevia ei ole löydetty laajoissa tutkimuksissa. Uudempia AIS-muotoja on toistaiseksi etsittykään Suomesta hyvin vähän. Eksomisekvenoinnista, jos epäilet tuntematonta AIS:aa, konsultoi esim. toimittajia tai prof A Rankia (IAS).

Polku 4.3.2 Monitekijäiset periodista kuumetta aiheuttavat sairaudet

Osa periodista kuumetta aiheuttavista oireyhtymistä on todennäköisemmin monen eri geenin ja tekijän yhteisvaikutuksesta syntuneitä. Yleisin diagnostista viivettä aiheuttavista monigeenisista/ monitekijäisistä sairauksista lienee yllä käsitelty PFAPA ja toisaalta hankinnaiset inflammasomopatiat kihti ja pseudokihti.

Reumaattisista sairauksista yleisoirein alkava lastenreuma, aikuisiän Stillin tauti, Crohnin tauti ja Behcetin tauti voivat pitkään muistuttaa ilmiasultaan autoinflammatorisia sairauksia. Tarkka anamneesi, statuksessa erityisesti kuumeen aikaisen hennon ihottuman esiintyminen, seuranta ja esim. ferritiinin, ulosteen kalprotektiinin sekä antitrypsiinin mittaus voivat auttaa erotusdiagnostiikassa oikeille jäljille. Harvinaisessa etenkin MWS:aa ja CAPS:ia muistuttavassa plasmasolutaudissa Schnitzlerin syndroomassa potilaalla on (useimmiten IgMκ) M-komponentti ja urtikariaa. Oireina potilailla on urtikarian lisäksi kuumeilua, artralgioita ja joskus luukipuja, löydöksinä on M-komponentin lisäksi leukosytoosia ja kohonnut lasko. Ihonäytteessä nähdään joko neutrofiilinen tai perivaskulaarinen mononukleaarinen urtikariadermatoosi, puolella potilaista on myös ihoeosinofiliaa. Potilaat saavat yleensä hyvän hoitovasteen IL-antagonisteista.

Krooninen uusiutuva multifokaalinen osteomyeliitti (CRMO) on sairaus, jossa potilaalla on toistuvaa kuumetta ja steriili osteomyeliitti. Toisin kuin nimi antaa olettaa, osteomyeliitti voi olla myös unifokaalinen. Osteomyeliittiä täydellisesti matkivat luuleesiot (usein esim. pitkien luiden metafyyseissä, klavikulan päässä, mandibulumissa, nikamissa, lantion luissa tms.) ja respondoimattomuus antibioottihoidoille auttavat erotusdiagnostiikassa. Radiologista diagnoosia auttaa leesioiden multifokaalisuus, unifokaaliset tautimuodot ovatkin erityisen vaikeita diagnosoida. Inflammatoriset taudit ensimmäisen asteen sukulaisilla (n. 50%:lla) voivat auttaa diagnoosiepäilyssä. CRMO-potilailla voi olla myös palmoplantaarista pustuloosia, Sweetin oireyhtymää ja psoriasista, osa potilaista onkin oikeammin luokiteltavissa SAPHO (”synoviitti, akne, pustuloosi, hyperostoosi ja osteiitti”) -oireyhtymästä kärsiviksi. Lapsipotilaalla CRMO:n erotusdiagnoosina on muistettava monogeeniset DIRA ja Majeedin syndrooma.

Mikäli potilaalla on yllä mainittuihin sairauksiin sopimaton, mutta vahvasti autoinflammatoriseen oireyhtymään viittaava taudinkuva, on potilaita suositeltavaa seurata mm. munuaisamyloidoosin varalta (U-prot, P-Krea, GFR) ja toisaalta hoidettava empiirisesti kokeillen esim. kortikosteroideilla ja antihistamiineilla. Tämä potilasryhmä muodostaa todellisen diagnostisen ja hoidollisen haasteen.

Polku 5

Tässä polussa käsitellään joitakin tavallisimmin kysymyksiä herättäviä, lähinnä opportunistisia patogeeneja ja niille alttiuteen liittyviä PIDD-sairauksia potilaalla jolla ei ole HIV-infektiota tai syvää sekundaarista immunosuppressiota. Pneumocystis jiroveci-pneumoniitin, tulisi aina herättää epäily T-soludefektistä (kuten SCID, *CD40L*, MHCII-puutos jne). Vaikeat generalisoituneet atyyppiset mykobakteeri-infektiot potilalla, jolla ei ole tunnettua sekundaarista syytä tai siihen viittaavaa anamneesia (aiemmin calmetoitu ongelmitta, eikä kehittynyt sittemmin monosytopeniaa) ja krooninen mukokutaani kandidoosi on käsitelty Polku 2:ssa. Ainoana tunnettuna PIDD-sairautena altistavat (keskushermoston) invasiiviselle kandidiaasille *CARD9*-mutaatiot (AR), joissa voidaan todeta myös perifeerisen veren Th17-lymfosyyttitason mataluus ja ihon kroonisia hiivainfektioita.

Taulukko 10. Invasiivinen aspergillus

Krooninen granulomatoosi (CGD)	Neutrofiilien funktiohäiriö, polku 3.3. Muita invasiivisia infektioita tyypillisesti mm. *S.aureus*, *B. cepacia*, *S. marcescens* ja *Nocardia.*
Vaikea synnynnäinen (SCN) tai syklinen neutropenia	Lisäksi invasiivisia pyogeenisia infektioita, polku 3.2, *Aspergillusta* harvoin.
AD-hyper-IgE (*STAT3*)	Yleensä vasta sekundaarisena keuhkojen rakenteellisille vaurioille, tyypilliset kasvonpiirteet , IgE hyvin korkea, katso polku 2.
Muita	Polygeeninen: krooninen kavitoiva/nekrotisoiva keuhkoaspergilloosi , alkaa usein yksittäisinä aspergilloomina vaurioituneissa (TBC, tupakka) keuhkoissa, mutta uusii kirurgiasta huolimatta. Infektiolääkärin konsultaatio sienilääkityksen tarpeesta, otetaan jo ennen S-AspFumE, -AspFumE ja ihon prick-testi aspergilluksille.

Katso myös polku 2.3 kokkidioidoosista, parakokkidioidoosista ja histoplasmasta, näitä ja kryptokokkosia nähdään *STAT3*- , *DOCK8* - ja *CD40L*-mutaatioissa. Kandidaattigeeneistä katso *Crit Rev Microbiol* 2010; 36:168-77, idiopaattisessa invasiivisessa aspergilloosissa yhteys toimittajiin.

Taulukko 11. Krooninen primaari vaikea EBV-infektio (P-EBVNh+) ja lymfoproliferaatio

Rusto-hiushypoplasia (CHH)	Yleensä vasta aikuisiällä ilmaantuva komplikaatio niillä, joiden T-solufunktio erityisen huono, lymfoproliferaatio. Katso polku 2.
X-kromosomaalinen lymfoproliferaatio (XLP)	XLP1-2 (*SH2D1A*, *BIRC4*), hypogammaglobulinemia, XLP1: NKT-puutos, XLP2: NK (+/- NKT)-puutos, katso polku 4.2.
Familiaalinen hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (FLH)	Ainakin FHL1-5 ja *RAB27A*, katso polku 4.2. Progressiivinen vasta-aine- ja soluvälitteisen immuniteetin alenema.
CD27-puutos	+/- hypogammaglobulinemiaa tai aplastista anemiaa, TB-rokotevasteet ja lymfosyyttistimulaatiot matalia.
ITK-puutos	Toistuva kuume, sytopeniat, lymfadenopatia, hepatosplenomegalia ja lymfooma
X-kromosomaalinen immuunipuutos, CD4-lymfopenia ja Mg-defekti (XMEN, *MAGT1*)	Isoloitu CD4-lymfopenia, lymfosyyttivasteet alentuneet, rokotevasteet ja IgA/M-tasot fluktuoiden alentuneet, IgE voi puuttua, lisäksi HSV-, viruspneumonia- ja ylähengitystieinfektioalttius, kroonista ripulia.
Wiskott-Aldrich (WAS)	EBV-B-solulymfooma, sinopulmonaariset kapselillisten bakteereiden aiheuttamat infektiot, *Pneumocystis*, CD4- ja CD8-lymfopenia, pienet trombosyytit ja trombosytopenia.
Krooninen aktiivi EBV	Progressiivinen EBV-lymfoproliferaatio, sekundaarinen hemofagosytoosi ja maksan vajaatoiminta primaari-infektion jälkeen ilman kuvattuja geenivirheitä.
WHIM (*CXCR4*)	Syylät, hypogammaglobulinemia, infektiot ja myelokatexis (usein neutropenia), polku 2 ja 3.
SCID	Mm. ZAP70-puutoksessa on kuvattu EBV-assosioitua lymfoomaa

Osalta primaarin HSV1-infektion yhteydessä vaikeaan enkefaliittiin sairastuvista löydetään AR- ja AD-periytyvyyden omaavia defektejä TLR3-signaalitiessä (*UNC93B1, TLR3, TRAF3, TRIF*), myös *TYK2*- ja *STAT1*-mutaatioissa ja ektodermaalisessa dysplasiassa ja immuunipuutoksessa (NEMO) tämä on mahdollista. Toistuvassa HSV-enkefaliitissa tulisi etsiä samojen geenien hypomorfisia mutaatioita (dos Mikko Seppänen, dos Pentti Tienari). Generalisoituvia HSV- ja VZV- iho- ja limakalvoinfektioita kuvataan hankalan atopian lisäksi mm. SCID-, WAS- ja FHL1-5-taudeissa , idiopaattisissa CD4- ja NK-solupuutoksissa, *DOCK8*-, *GATA2*-, *IKBG*-, *NEMO*-, *IFNGR1*-, *IFNGR2*-, *STAT1*- ja *TYK2*-mutaatioissa. HHV8-infektion aiheuttama Kaposin sarkooma ei-HIV-infektoidulla potilaalla herättää epäilyn *STIM1*-mutaatiosta, potilaalla on normaalit vasta-aine- ja lymfosyyttitasot (+/- AIHA). Kroonisia enterovirusinfektioita on löydetty vain XLA-agammaglobulinemiassa (*BTK*) ja vaikeissa CVI-taudin muodoissa, jälkimmäisessä nähdään myös CMV-koliittia ja disseminoitunutta tautia. Hyvin pitkäkestoista parvovirus-B19-infektiota voidaan nähdä FHL1-5-taudeissa.

Taulukko 12. Papilloomavirukset: lukuunottamatta *EVER1/2* ja *GATA2* selkeä muu infektioalttius

EVER1 - ja *EVER2*-mutaatiot	Epidermodysplasia verruciformis: disseminoidut syylät, litteät tai makulaariset hypo-/hyperpigmentoidut pityriaasia muistuttavat leesiot.
CVID, CSRD ja WHIM (*CXCR4*)	Syylät, hypogammaglobulinemia, infektiot, polku 1 . WHIM: myös myelokatexis (usein neutropenia), polku 2 ja 3.
GATA2-mutaatiot	DCML-/monoMAC, katso polku 2.5. HPV voi olla 1. opportunisti-infektio.
X-EDA-ID (*IKBKG*/NEMO)	Pojan anhidroottinen ektodermaalinen dysplasia, anhidroosi ja immuunipuutos, usein hampaat kartiomaiset ja karvoitus niukkaa.
DOCK8-puutos	*S.aureus*-, HSV-, VZV- ja ontelosyylän aiheuttamat pehmyskudosinfektiot, hengitystietulehdukset, *Listeria*, *Salmonella*, sienistä *Pneumocystis*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* ja CMC (polku 2).
Wiskott-Aldrich (WAS)	Sinopulmonaariset kapselillisten bakteereiden aiheuttamat infektiot, *Pneumocystis*, CD4- ja CD8-lymfopenia, pienet trombosyytit ja trombosytopenia.
STK4-puutos	Toistuvat hengitysteiden bakteeri-infektiot, iho-absessit, CMC, fluktuoiva neutropenia, B- ja smB- ja MZB- solupenia, transitionaaliset B-solut koholla, mutta hypergammaglobulinemia.
SCID	Jos muuten vähän SCID-löydöksiä, kuvattu mm. MHCII-puutoksessa ja hypomorfisten *RAG1/2*- ja *DCLRE1C* (Artemis)-mutaatioiden yhteydessä lapsilla ja nuorilla aikuisilla.
Idiopaattinen CD4-puutos	Infektiot kuten *DOCK8*-puutoksessa, ddg: *MAGT1,* hypomorfiset *IL2RG*-mutaatiot, osa *GATA2*- ja *DOCK8* -puutoksista, polku 2.5.
Netherton (*SPINK5*)	Iktyoosi ja yleistynyt ekseema, atopia, bambuhiukset, IgE⇧, NK⇩
NK-puutos	Katso tarkemmin *Clin Infect Dis* 2011; 53: 897-909, lisäksi *MCM4/PRKCD*

Lievähkössä yleistyneessä verrukoosissa taustalla on yleensä atopia, aikuisiällä KLL. Ontelosyylä on tavallinen löydös lapsilla, mutta vaikeaa, disseminoitunutta ontelosyyläalttiutta nähdään yleensä vain yhdessä muiden virusinfektioiden (herpesvirukset, papilloomavirukset) alttiuden kanssa.

Taulukko 13. Ontelosyylä (molluscum contagiosum) osana yleistä infektioalttiutta

X-EDA-ID (*IKBKG*/NEMO)	Pojan anhidroottinen ektodermaalinen dysplasia, anhidroosi ja immuunipuutos, usein hampaat kartiomaiset ja karvoitus niukkaa, mm. CMV- HSV-1-, HPV- ja adenovirusinfektioita vaikeina. (EDA ja PIDD ddg: ORAI-1- ja STIM-1-puutokset).
STAT1-puutos	Myös HSV-infektioita disseminoituneena ja enkefaliitteina sekä atyyppistä mykobakterioosia, Salmonella, Listeria, IFN-soluvasteet puuttuvat täysin, vaikka B- ja T-solufunktiot testeissä normaalit
DOCK8-puutos	*S.aureus*-, HSV-, VZV- ja HPV- pehmyskudos- ja hengitystieinfektiot, *Listeria*, *Salmonella*, sienistä *Pneumocystis*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* ja CMC (polku 2).
TYK2-puutos	Sinopulmonaariset infektiot, HSV-1, suun kandidoosi, *Salmonella*, BCG, IgE osalla koholla, puuttuvat IFNα/β-vasteet, alentunut IFNγ-tuotanto
Idiopaattinen CD4-puutos	Infektiot kuten *DOCK8*-puutoksessa, ddg: *MAGT1* ja *DOCK8*, polku 2.5.
Wiskott-Aldrich (WAS)	Sinopulmonaariset kapselillisten bakteereiden aiheuttamat infektiot, *Pneumocystis*, CD4- ja CD8-lymfopenia, pienet trombosyytit ja trombosytopenia.

Liite 1: Erikoisalakohtaisia katsausartikkeleita

Tässä listataan kohde-elinmanifestaatioidensa perusteella diagnostisia vaikeuksia aiheuttavia PIDD-sairauksia käsitteleviä suositeltavia katsausartikkeleita.

Hematologia: Shapiro RS *Am J Hematol* 2010; 86:48-55, Rezaei N et al. *J All Clin Immunol* 2011; 127: 1329-41, Leechawengwongs E et al. *Curr Opin Hematol* 2012; 19:305-12.

Pulmologia: Hampson FA et al. *Clin Radiol* 2012; 67:587-95.

Gastroenterologia + hepatologia: Agarwal S et al. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:703-11, Agarwal S et al. *J All Clin Immunol* 2009; 124:658-64, Al-Muhsen SZ *Saudi J Gatroenterol* 2010; 16:66-74.

Reumatologia: Torgerson TR *Pediatr Clin N Am* 2012; 59:493-507.

Endokrinologia: Nozaki T et al. *Clin Endocrinol* (Oxf) 2012 (*in press*)

Dermatologia: Torchia D et al. *G Ital Dermatol Venereol* 2010; 145:269-87

Perinnöllisyyslääketiede: Kersseboom R et al. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 295-308.

Neurologia: Dehkordy SF et al. *J Clin Immunol*, 2012;32:1-24.

Liite 2: Immuunipuutosepäilyn toiminnalliset ja geenitestit

Toiminnallisista kokeista

Suuressa osassa harvinaisia primaareja immuunipuutoksia perusteltu diagnoosiepäily, joka johtaa geenitutkimuksiin, vaatii ensin toiminnallisia erikoistestejä (esim. sytotoksisiteettitutkimukset). Näiden tilaamisesta vastaa immuunipuutoksiin perehtynyt erikoislääkäri , Suomessa saatavat testit on mainittu kyseisten sairauksien yhteydessä, usein kuitenkin joudutaan ottamaan yhteyttä ulkomaisiin keskuksiin ja järjestämään testit heidän kanssaan yhteistyössä. Suurimmat Suomea lähinnä olevat diagnostiikkakeskukset on lueteltu alla geenitutkimusten kohdalla. Perusteltu epäily, joka vahvistuu toiminnallisissa testeissä, johtaa usein vieläkin työlääseen, hitaaseen ja kalliiseen yksittäisten geenien sekvenointiin.

Geenitutkimuksista

Geenitutkimuksien tilaamisesta vastaa immuunipuutoksiin perehtynyt erikoislääkäri, useimmiten yhteistyössä Perinnöllisyyslääketieteen yksikön kanssa (lähete).

Geenitutkimuksin pyritään todentamaan etenkin vakavat, yleensä lapsuusiällä manifestoituvat primaarit immuunipuutokset, riippumatta potilaan iästä diagnoosiepäilyn syntyessä. On muistettava, että lähes kaikissa primaareissa immuunipuutoksissa osa (~ 1-30 %) geneettisesti tunnettua immuunipuutosta sairastavista kehittää kliinisen taudinkuvan vasta aikuisiällä, vasta-ainepuutoksia lukuunottamatta kuitenkin useimmiten ennen 30. ikävuotta (vrt. mm. Nelson KS, Lewis DB, *Curr Opin Infect Dis*, 2010; 23:359-364). Aikusiällä manifestoituva PIDD on erityisen tyypillistä CVI-hypogammaglobulinemioissa (”tavalliset vaihtelevat immuunipuutokset”) sekä *GATA2*-geenin mutaatioissa (syylät, mykobakterioosit, myelodysplasia ja syvä monosytopenia).

Geeninäytteet otetaan tunnetun primaarin immuunipuutoksen epäilyssä osana kliinistä selvittelyä, myös mikäli vastaanottava yksikkö haluaa samalla rekrytoida potilaan käynnissä olevaan harvinaistautia koskevaan lääketieteelliseen tutkimukseen, joka on läpikäynyt normaalin eettisen lupamenettelyn. Tämä vaatii kuitenkin aina potilaan informoidun suostumuksen kirjallisena. Molekyylilääketieteen yksikön (FIMM, *janna.saarela@fimm.fi*) ja potilaan kanssa voi myös sopia mahdollisesta eksomisekvenonnista, mikäli kandidaattigeenejä on runsaasti.

Mikäli jatkossa päädytään sukututkimuksiin esim. tieteelle uuden immuunipuutoksen epäilyssä, jatkoselvittely on tieteellistä mutta kliinisestikin tärkeää toimintaa, joka tapahtuu useimmiten kansainvälisen yhteistyön osana, yhdessä FIMM:n ja Perinnöllisyyslääketieteen yksikön kanssa, ja vaatii näytteen lähettävässä yksikössä eettisen toimikunnan lausunnon ja hoitavan yksikön antaman tutkimusluvan.

Geenianalyysit ulkomailla

Suomea lähimmät, kattavasti toiminnallisia ja geneettisiä testejä tarjoavat, halvimmat ja lyhyen vastausajan omaavat yksiköt ovat kokemusperäisesti olleet usein hollantilaisia (pyynnöstä voi toimittajilta pyytää listan Alankomaiden immuunipuutoskeskusten tarjoamista, kattavista geenitutkimuksista).

Lisäksi muista IPIDnet (http://www.ipidnet.org/centers-0) -jäsenkeskuksista ainakin:

- CCI Freiburg Saksassa (5/12) tutkii osana lääketieteellistä tutkimusta kaikki rekrytoitavat, epäillyt FHL-, ALPS-, CHS-, Griscelli ja XLP- tapaukset: http://www.uniklinik-freiburg.de/cci/live/diagnostik_en.html.
- histiosytoosinäytteitä tutkitaan myös Tukholmassa, Karolinska (jan-inge.henter@ki.se)
- autoinflammatorisissa oireyhtymissä (periodinen kuume) geenitestejä tarjoavat laboratoriot on lueteltu ISSAID:n verkkosivulla: http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/tabular_list.php?order=pays

- Geenianalyysit vaikean kongenitaalisen neutropenian epäilyssä:
  a) Tukholma (maksulliset *ELA2+HAX1* –geenianalyysit): näytteestä on sovittava etukäteen Katrin Pütsepin ja prof Göran Carlssonin kanssa (puh. +48 852 487 113/Katrin Pütsep, MTC, Karolinska Institutet, Nobels väg 16, SE 171 77, Stockholm, Sverige),
  b) osana lääketieteellistä tutkimusta Hannover, Saksa (5/12; *WASP2*, *ELA2*, *HAX1*): Dr. Manuela Germeshausen, Germeshausen.Manuela@mh-hannover.de, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Geb. K11 (TPFZ), Eb. H0 R.1140, Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover, Germany). Vielä harvinaisempien SCN-muotojen geenitutkimuksista on erikseen sovittava.
  c) osana lääketieteellistä tutkimusta Freiburg, Saksa (yhteystiedot yllä; Chediak-Higashi ja Griscelli –epäilyt). esim. prof Cristoph Kleinin kanssa (Hannover, Saksa). Shwachman-geenitutkimukset ovat indisoituja viimeistään, jos haiman MRI:ssä on tyypillinen löydös (ei poissulkeva, tarv. kons. el Outi Mäkitie, LNS).

- hyvin harvinaisissa immuunipuutoksissa yksittäisiä geenitutkimuksia tekeviä keskuksia voidaan hakea Immunodeficiency Resource (IDR) –verkkopalvelusta http://bioinf.uta.fi/idr/index.shtml.

X-kromosomaaliset primaarit immuunipuutokset naiskantajilla

Vain valtaosa X-kromosomissa periytyviä immuunipuutoksia sairastavista potilaista on miehiä. Osalla naisista veri- ja immuunisolujen embryogeneesin aikana tapahtuva satunnainen X-kromosomin inaktivaatio onkin poikkeavasti ei-balansoitu eli geneettisesti leimautunut (”skewed”). Tämä voittopuolisesti toiselta vanhemmalta saadun sairausgeenin aktivaatio voi myös korostua iän myötä. X-kromosomaalisen sairauden geeniä kantava nainen voikin joskus sairastua heterotsygoottisesti kantamaansa X-kromosomaaliseen sairauteen (esim. XLA, X-CGD). Tämän ilmiön epäily vaatii aina Perinnöllisyyslääketieteen yksikön konsultaation ja perinnöllisyysneuvonnan.