

**SAMPPA RYHÄNEN**

LT, erikoislääkäri  
HUS, lapset ja nuoret,  
Helsingin yliopisto

**PASI HUTTUNEN**

LT, erikoislääkäri  
HUS, lapset ja nuoret,  
Helsingin yliopisto

**KAARINA HEISKANEN**

LT, erikoislääkäri  
HUS, lapset ja nuoret,  
Helsingin yliopisto

**MIKKO SEPPÄNEN**

dosentti, osastonylilääkäri  
HUS, lapset ja nuoret,  
Helsingin yliopisto

**LEENA KAINULAINEN**

dosentti, osastonylilääkäri  
TYKS, lastenkliniikka,  
Turun yliopisto

**TERHI TAPIAINEN**

dosentti, erikoislääkäri  
OYS, lastenkliniikka

**TARJA HEISKANEN-KOSMA**

dosentti, osastonylilääkäri  
KYS, lasten ja nuorten klinikka

**MERJA HELMINEN**

dosentti, apulaisyylilääkäri  
TAYS, lastentautien vastuualue

**KIM VETTERANTA**

dosentti, osastonylilääkäri  
HUS, lapset ja nuoret,  
Helsingin yliopisto

**MERVI TASKINEN**

dosentti, erikoislääkäri  
HUS, lapset ja nuoret,  
Helsingin yliopisto

## Lasten vaikean synnyynnäisen immuunivajeen hoito kantasolusiirron avulla

- Primaariset immuunivajeet ovat harvinaisia, yhden geenin aiheuttamia synnyynnäisiä sairauksia. Ne altistavat vaikeille infektioille, tulehduksellisille sairauksille, elinvaurioille ja kasvaimille.
- Allogeeninen kantasolusiirto on onnistuessaan parantava hoito vaikeimpiin immuunivajeisiin. Siirto kannattaa tehdä mahdollisimman varhain, ennen pysyvien elinvaurioiden syntyä.
- Kevennetyt esihoidot ovat osoittautuneet immuunivajepotilailla täysimittaisia, myeloablatiivisia esihoidoja paremmiksi.
- Siirron jälkeen ongelmia ovat hylkiminen ja käännteishyljintä. Ennen siirtoa tulleet elinvauriot voivat edetä.
- Suomi on harvoja Euroopan maita, joissa vaikeaa kombinoitua immuunivajetta ei seulota vastasyntyneiltä. Seulonta varhaistaisi solusiirtoja.

Maassamme arvioidaan olevan liki 500 primaarista immuunivajetta (PID) sairastavaa potilasta, joista suurimmalla osalla on vasta-ainepuutos (Mikko Seppänen, henkilökohtainen tiedonanto). Luku tarkentunee, kun kattava rekisteröinti aloitetaan, mikä tapahtuu toivon mukaan lähivuosina. Väkilukuun suhteutettuna potilasmäärä on Euroopan suurimpia.

Primaariset immuunivajeet ovat yhden geenin mutaatioista johtuvia synnyynnäisiä sairauksia. Ne aiheuttavat, kukin omalla mekanismlaan, toistuvia tai kroonisia vaikeita infektioita ja kasvattavat riskiä pahanlaatuisiin sairauksiin, vaikeaan atopiaan, autoimmunisairauksiin sekä autoinflammaatioon. Opitun immuniteetin säätelyhäiriö johtaa autoimmunisairauksiin ja luontaisen immuniteetin säätelyhäiriö autoinflammaatioon.

### *Alle 3 kk:n iässä tehty kantasolusiirto parantaa ennustetta merkittävästi.*

Osa synnyynnäisistä immuunivajeista voi uhata henkeä jo varhaislapsuudessa, kun taas osalla potilaista oireet ilmenevät vasta aikuisiässä. Primaariset – toisin kuin sekundaariset – immuunivajeet ovat pysyviä ja usein eteneviä tiloja. Niihin pystytään vain erittäin harvoin vaikuttamaan lääkityksellä. Poikkeuksena tästä on vasta-ainekorvaushoito vasta-ainepuutospotilailla.

Kukin yksittäinen geneettinen diagnoosi merkitsee harvinaissairautta ja jopa saman mutaation aiheuttamat sairaudet voivat vaihdella suuresti kliiniseltä ilmiasultaan ja vaikeusasteeltaan. Tämä on huomattava haaste arvioitaessa hoitovaihtoehtoja ja erityisesti harkittaessa kajoavia hoitomuotoja, kuten allogeenista kantasolusiirtoa terveeltä luovuttajalta.

Allogeeninen kantasolusiirto on parantava hoito silloin, kun oireet ja sairauden ilmiäsyntyvät luuydinperäisten solujen tuotantomäärän tai toiminnan poikkeavuudesta. Poikkeavasti toimiva luuydin tuhotaan esihoidolla, jonka jälkeen luovuttajan kantasolut annetaan potilaan verenkiertoon. Sieltä ne juurtuvat luuytimeen tuottamaan terveesti toimivia veren ja lopulta myös imukudoksen soluja.

Immuunivajepotilaiden osuus allogeenisen kantasolusiirron saaneista lapsista on viimeisten 10 vuoden aikana kasvanut merkittävästi ja on nyt eri siirtokeskuksissa 5–15 %. Kehitykseen on vaikuttanut immuunivajepotilaiden parantunut tunnistaminen ja diagnosointi jo ennen pysyvien elinvaurioiden syntyä. Vaikeaa kombinoitua immuunivajetta (SCID-oireyhtymä) sairastavan lapsen henkiinjäämisennuste on merkittävästi parempi, jos hän saa diagnoosin vastasyntyneenä ja kantasolusiirron alle kolmen kuukauden iässä (90 %), kuin jos diagnoosi ja kantasolusiirto tehdään vasta myöhemmällä iällä oireiden (pääasiassa vaikeiden infektioiden) perusteella (40 %) (1).



## KIRJALLISUUTTA

- 1 Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z ym. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved outcome: the case for neonatal screening. *Blood* 2011;117:3243–46.
- 2 Slatter MA, Gennery AR. Stem Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency. E-kirjassa: Metodiev K, toim. Immunodeficiency, 10.10.2012. InTech. doi: 10.5772/52796
- 3 Gennery AR, Slatter MA, Grandin L ym. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allerg Clin Immunol* 2010;126:602–10.
- 4 Pai SY, Logan BR, Griffith LM ym. Transplantation Outcomes for Severe Combined Immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med* 2014;371:434–44.
- 5 Rao K, Adams S, Qasim W ym. Effect of stem cell source on long-term chimerism and event-free survival in children with primary immunodeficiency disorders after fludarabine and melphalan conditioning regimen. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1152–60.

## Siirron indikaatiot immuunivajepotilailla

Potilaiden, joille allogeeninen kantasolusiirto tulee harkittavaksi, ydinryhmän muodostavat vaikeaa kombinoitua immuunivajetta ja muita T-soluvajeita sekä fagosytoivien solujen vajeita ja toimintahäiriöitä sairastavat. Indikaatioiden kirjo on viime vuosien aikana laajentunut merkittävästi (taulukko 1).

Vaikea kombinoitu immuunivaje, jossa potilaan T- ja B-lymfosyyttien toiminta on häiriintynyt, on ehdoton indikaatio allogeeniselle kantasolusiirrolle. Muut pääasiassa T-soluihin vaikuttavat immuunivajeet ja fagosytoivien solujen vajeet ovat kasvava, mutta geneettisesti epäyhtenäinen ryhmä. Näiden tautien hoidossa siirrolla on merkittävä, mutta ei täysin kiistaton rooli.

Siirron indikaatiot ja paras ajoitus tulevat tarkentumaan immuunivajeiden muiden hoitomuotojen, mm. geeniterapian, kehittyessä.

## Kantasolusiirron edellytykset

Perinteiset perusedellytykset päätökselle kantasolusiirrosta ja siirron ajankohdasta ovat olleet varma diagnoosi sekä potilaan riittävän hyvä yleisvointi. Myös immuunivajepotilailla geneettinen diagnoosi auttaa päätöksessä ja erityisesti siirron esihoidon suunnittelussa. Sen puuttu-

minen ei kuitenkaan saa olla esteenä siirrolle potilailla, joilla on vaikean immuunivajeen tai vaikean immuunisääteleyhäiriön kliininen taudinkuva ja immunologinen ilmiasu. Uusissa geneettisissä immuunivajediagnooseissa tulee siirron aiheita arvioitaessa ottaa huomioon sairauden vaikeusaste ja vaikutus potilaan elämäntilaan. Paljonko on infektioiden, autoinflammaation tai autoimmunitietin aiheuttamaa sairastavuutta? Ovatko ilmentymät henkeä uhkaavia tai pysyviin kohde-elinvaurioihin ja elinten toiminnanvajavuuksiin johtavia? Jos immuunivaje vaikuttaa merkittävästi potilaan suolistoon ja siten ravitsemustilaan ja kasvuun tai jos siihen liittyy keuhko-oireilua tai jopa keuhkomuutoksia (bronkiektasiat), potilas tulee ohjata kantasolusiirtoharkintaan, vaikka spesifi geneettinen diagnoosi ei olisikaan selvinnyt.

Leukemiapotilailla vaikea infektio yleensä lykkää allogeenista kantasolusiirtoa, kunnes infektio on saatu hallintaan. Immuunivajepotilailla infektioiden täydellistä rauhoittumista ei useinkaan ole mahdollista odottaa ja kantasolusiirto voidaan joutua tekemään akuutin infektion aikana. Vaikeakaan virus- tai sieni-infektio ei siis tällä potilasryhmällä ole kontraindikaatio siirrolle, mutta infektiota on hoidettava mahdollisimman tehokkaasti ennen siirtojaksoa ja sen aikana.

Jo syntyneet vauriot keuhkoissa, maksassa, munuaisissa tai sydämessä eivät ole ehdoton este kantasolusiirrolle, mutta ne mutkistavat hoidon suunnittelua. Siirto tulisiikin mahdollisuuksien mukaan tehdä jo ennen kuin merkittäviä pysyviä elinvaurioita on syntynyt (2,3).

Vaikeassa kombinoitussa immuunivajeessa siirron tulokset ovat parhaat, kun se tehdään alle 3 kk:n iässä, jolloin potilas ei vielä ole ehtinyt sairastaa infektiota eikä kohde-elinvaurioita ole syntynyt (4). Muissa immuunivajeissa siirron ajankohdan määrittely on vaikeampaa, koska usein diagnoosiin päästään vasta imeväiskauden jälkeen tai joskus jopa vasta aikuisena.

## Luovuttajan valinta

HLA-kudostyyppiyhteensopivuus on immuunivajepotilailla, kuten muillakin, tärkein kriteeri allogeenisen kantasolusiirron luovuttajavalinnassa, mutta vaikeiden infektioiden vuoksi keskeistä on myös siirron mahdollisimman varhainen ajankohta.

## TAULUKKO 1.

### Allogeenisen kantasolusiirron aiheet immuunivajesairauksissa.

Pääryhmä	Esimerkki
Vaikea kombinoitu immuunivaje	Sytokiinisynteesin häiriö (γ-ketjun puutos) Nukleotidibiosynteesin korjausreitin häiriö (ADA-puutos <sup>1</sup> ) T-solureseptorisignaaloinnin häiriö VDJ-rekombinaatiohäiriö <sup>2</sup> (RAG-1 tai -2) <sup>3</sup>
T-soluiimmuunivaje	MHC <sup>4</sup> luokka I tai II puutos Wiskott-Aldrichin oireyhtymä Rusto-hiushypplasia
Fagosytoivien solujen immuunivaje	Familiaalinen hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi Krooninen granulomatoottinen sairaus (X-kromosomaalinen, usein myös autosomaalinen) Chediak-Higashin oireyhtymä
Vaikea immuunijärjestelmän dysregulaatio	IPEX-oireyhtymä <sup>5</sup>

<sup>1</sup>ADA = adenosini deaminaasi

<sup>2</sup>VDJ-rekombinaatio lisää vasta-ainetuotannon monimuotoisuutta

<sup>3</sup>RAG = rekombinaation aktivoiva geeni

<sup>4</sup>MHC = major histocompatibility complex

<sup>5</sup>IPEX = immunedysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked

- 6 EBMT, ESID. Guidelines for haematopoietic stem-cell transplantation for p1 (20.4.2017). <https://esid.org/layout/set/print/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IEWP/Resources/UPDATED-EBMT-ESID-GUIDELINES-FOR-HAEMATOPOIETIC-STEM-CELL-TRANSPLANTATION-FOR-P1>
- 7 Mellgren K, Arvidson J, Toporski J, Winiarski J. Chimerism analysis in clinical practice and its relevance for the detection of graft rejection and malignant relapse in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatr Transplant* 2015;19:758–66.
- 8 Hartz B, Marsh R, Rao K ym. The minimum required level of donor chimerism in hereditary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2016;127:3281–90.
- 9 Bader P, Niethammer D, Willasch A ym. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant* 2005;35:107–19.
- 10 Breuer S, Preuner S, Fritsch G ym. Early recipient chimerism testing in the T- and NK-cell lineages for risk assessment of graft rejection in pediatric patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2012;26:509–19.
- 11 Taskinen M, Ryhänen S, Vetteranta K. Käänteishyljintä kantasolusiirrossa. *Duodecim* 2017;133:351–58.
- 12 Worth AJ, Booth C, Veys P. Stem cell transplantation for primary immune deficiency. *Curr Opin Hematol* 2013;20:501–8.
- 13 Gaspar HB, Qasim W, Davies EG ym. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood* 2013;122:3749–58.
- 14 Fuchs EJ. Transplantation tolerance: from theory to clinic. *Immunol Rev* 2014;258:64–79.
- 15 Haines HL, Bleesing JJ, Davies SM ym. Outcomes of donor lymphocyte infusion for treatment of mixed donor chimerism after a reduced-intensity preparative regimen for pediatric patients with nonmalignant diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:288–92.
- 16 Muller SM, Kohn T, Schulz AS, Debatin KM, Friedrich W. Similar pattern of thymic dependent T-cell reconstitution in infants with severe combined immunodeficiency after human leukocyte antigen (HLA)-identical and HLA-non-identical stem cell transplantation. *Blood* 2000;96:4344–9.
- 17 Soncini E, Slatter MA, Jones LB ym. Unrelated donor and HLA-identical sibling haematopoietic stem cell transplantation cure chronic granulomatous disease with good long-term outcome and growth. *Br J Haematol* 2009;145:73–83.

Vaikeaa kombinoitua immuunivajetta sairastavalle 2 kk:n odotusaika HLA-yhteensopi- van rekisteriluovuttajan löytymiseksi on usein liian pitkä. Potilaan perheestä mahdollisesti löytyvä HLA-identtinen (genotyyppi) luovuttaja, tavallisimmin terve sisarus, on yleensä käytettävissä jo 3–4 viikossa siirtovalmistelujen aloittamisesta. Tätä pidetäänkin edelleen suositeltavimpana vaihtoehtona.

Valitettavasti noin kolmella neljästä potilaasta ei ole käytettävissä HLA-identtistä sukulaisluovuttajaa. Tällöin istukkaverisiirre (käyttöönottoaika 2–3 viikkoa) tai haploidittinen, kudostyy- piltään vähintään puoliksi samanlainen, siirre vanhemmalta tai sisarukselta (valmisteluaika 1–2 viikkoa) ovat hyviä vaihtoehtoja.

Soluerotteluteknologian kehitys on mahdol- listanut HLA-alleelien suhteen haploidittisen kudostyyppin omaavien sukulaisluovuttajien käytön. Kyseeseen tulevat potilaan biologiset vanhemmat ja täysi-ikäiset sisarukset. Tällöin perifeerisestä verestä kerätystä siirteestä poistetaan immunomagneettisesti käänteishyljintää aiheuttavat alfa-beeta-T-solut sekä Epstein-Bar- rin viruksen isäntinä toimivat CD19-positiiviset B-solut. Näin käsiteltyyn siirteeseen jäävät gamma-delta-T-solut ja luonnolliset tappaja- solut (NK-solut) parantavat potilaan immuni- teettia ennen siirteen itämistä ja varsinaista immunologista toipumista.

Luovuttajavalintaan vaikuttavat potilaan im- muunivajeen luonne ja siihen liittyvä kanta- solusiirteen hyljintätaiipumus. Taipumus vai- kuttaa myös siirtoa edeltävään esihoitoon. Hyl- jinnän uhka korostuu luonnollisten tappaja- solujen toiminnan säästävässä immuunivajees- sa, luonnollisen immuunijärjestelmän sairau- dessa ja kapea-alaisessa vaikeassa immuuniva- jeessa, joissa korvaava muun immuunijärjestel- män toiminta on yliaktiivista. Näillä potilailla kiertävän veren kantasolut ovat siirteeksi luo- ydyntä parempi vaihtoehto paremman vakiintu- misen vuoksi (5).

### Kantasolusiirron esihoito immuunivajepotilailla

Esihoidolla pyritään heikentämään tai jopa tuhoamaan kantasolusiirron saajan luuydin, mi- kä luo luovuttajan soluille edellytykset juurtua. Hoitoon kuuluu solunsalpaajien lisäksi immu- nijärjestelmää heikentäviä vasta-aineita. Myelo- ablatiivinen esihoito tuhoaa saajan luuytimen

toiminnan kokonaan, kevennetty esihoito hei- kentää toimintaa merkittävästi. Jos saajalla ei ole hylkimiseen kykeneviä soluja, siirretyt solut tart- tuvat ilman esihoitoa. Tilanne on tämä, kun siir- toon päästään hyvin nuorella iällä, luovuttajana on HLA-identtinen sisarus ja kun saajalla ei ole lainkaan toimivia T- ja NK-soluja (2,4). Jos luo- vuttajana on joku muu HLA-yhteensopiva vapaa- ehtoinen, esihoitoa tarvitaan, sillä siirteen tart- tuminen on heikompaa kuin sisarusluovuttaja- siirroissa. Yksityiskohtaiset suositukset esi- hoidosta ovat saatavilla diagnooseittain the Euro- pean Society for Immunodeficiencies´n (ESID) verkkosivuilta (6).

### Kimerismiseuranta ja immunosuppression taso

Kevennetty esihoito ei takaa siirteen lopullista vakiintumista yhtä varmasti kuin vanhan luuyti- men kokonaan tuhoava esihoito. Immuuniva- jeen vuoksi tehdyissä kantasolusiirroissa vakiin- tuminen on epävarmempaa kuin leukemian vuoksi tehdyissä. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että leukemian solusalpaajahoido heiken- tää jo ennen siirtoa saajan hylkimiskykyä sekä siitä, että leukemiapotilailla on perinteisesti käytetty koko kehon sädehoitoa osana esihoitoa (7). Immuunivajeisiin liittyvät säätelyhäiriöt, kuten autoimmuunit ja autoinflammatoriset il- miöt, lisäävät entisestään riskiä siirteen hylki- miseen.

Merkkejä siirteen vakiintumisesta ovat aiem- min puuttuneet verisolut verenkierrossa sekä saajan ja luovuttajan alkuperää olevien solujen kimerismi. Luonnollisesti pyrkimyksenä on 100-prosenttinen luovuttajan kimerismi eli siir- teen vakiintuminen siten, että verisolut ovat täy- sin luovuttajan alkuperää. Sekakimerismissä osa soluista on peräisin saajan alkuperäisistä, esihoidon säästämistä luuytimen kantasoluista ja osa vakiintuneista luovuttajan soluista. Usein immuunivajeen parantamiseksi riittää, että osa potilaan verta muodostavasta kantasolukosta korvautuu luovuttajan soluilla (8).

Kimerismitilannetta voidaan arvioida selvittä- mällä perifeerisen veren tai luuytimen tumallisen solujen alkuperää joko geeninmonistustek- niikalla (saaja ja luovuttaja samaa sukupuolta) tai FISH-pohjaisella kromosomitutkimuksella (saaja ja luovuttaja eri sukupuolta) (9). Tutki- muksen tarkkuutta voidaan parantaa valikoi- malla hylkimisen kannalta oleellisiä solu-

18 Candotti F, Shaw KL, Muul L ym. Gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency: clinical comparison of retroviral vectors and treatment plans. *Blood* 2012;120:3635–46.

tyyppejä, kuten T- tai NK-soluja (10). Suuri saajan omien solujen osuus näissä lymfosyyttiluokissa kuukauden kuluttua siirrosta ennustaa varsin hyvin siirteen hylkiytymistä ei-maligneja tauteja sairastavilla (7,10). HYKS:n lastenklinkan kantasolusiirtoyksikössä immuunivajepotilaan ensimmäinen kimerismitutkimus tehdään heti, kun mitattavia soluja on tarpeeksi ja sen jälkeen tapauskohtaisesti 1–4 viikon välein, kunnes vakaa tilanne on saavutettu.

Käänteishyljintä on allogeenisen kantasolusiirron merkittävin haittavaikutus. Se aiheuttaa huomattavasti sairastavuutta ja kuolleisuutta (11). Akuutti käänteishyljintä alkaa sadan päivän kuluessa siirrosta ja oireilee makulopulaarisena ihottumana, ripulina tai kolestaattisena maksasairautena. Krooninen käänteishyljintä puolestaan voi alkaa jopa vasta

## Geenihoito on jo vuosia ollut tulossa monogeenisiin immuunivajeisiin.

vuosia siirron jälkeen, mutta ensioireet havaitaan useimmiten siirtoa seuraavan vuoden aikana. Oireet vaihtelevat hyvin paljon ja niitä voi olla yhdessä tai useammassa elinjärjestelmässä (11). Immuunivajeen vuoksi hoidetuilla potilailla käytetään varsin voimakasta immunosuppressiivista käänteishyljinnän estolääkitystä. He eivät nimittäin hyödy siirteen alloimmuniteettiin perustuvasta hoitovaikutuksesta kuten leukemiapotilaat, ja käänteishyljinnän kehittymisen riski halutaan pitää mahdollisimman pienenä (12,13). Samoin perustein myös jo kehittyneitä käänteishyljintää hoidetaan aggressiivisesti, ottaen kuitenkin huomioon kokonaistilanne erityisesti infektioiden suhteen.

Siirron jälkeisen immunosuppression suunnittelussa täytyy ensisijaisesti huomioida potilasta välittömästi uhkaavat infektiot ja käänteishyljintä ja vasta toissijaisesti siirteen vakiintumisen tukeminen. Näyttö vakiintumisen tukemiseen tähtävien toimenpiteiden hyödyllisyydestä on vielä niukkaa (14,15).

### Akuuttien komplikaatioiden erityispiirteet immuunivajepotilailla

Immuunivajepotilaiden kantasolusiirron jälkeiset ongelmat ovat pitkälti jatkoa siirtoa edel-

täneille elinvaurioille ja tulehdustaudeille. Myötäsyttyisen immuunijärjestelmän sairauksissa tyypillisiä ovat solunsisäisten bakteerien, erityisesti mykobakteerien ja salmonellan, aiheuttamat infektiot. Neutropenioissa ja neutrofiilien toimintahäiriöissä taas ovat tavalaisia toistuvat märkäiset infektiot (erityisesti *Staphylococcus aureus*) sekä maksa-absessit ja XLP:ssä (X-linked lymphoproliferative disease) vaikeat Epstein–Barrin virusinfektiot.

Monissa autoimmuunipainotteisissa puolustusjärjestelmän säätelyhäiriöissä kehittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus voi altistaa vaikeille keuhkoinfektioille. Suoliston vauriot puolestaan altistavat suolen infektiolle, ravitsemusongelmille ja käänteishyljinnälle.

### Immunologinen toipuminen ja ennuste

Immunologinen toipuminen allogeenisen kantasolusiirron jälkeen voi kestää jopa kaksi vuotta (2,16). Tilannetta seurataan noin kerran kuukaudessa lymfosyyttien erittelylaskennalla ja immunoglobuliinipitoisuuksien mittauksella. B-solujen tuotannon toipuminen on hidasta, eikä sitä kaikilla potilailla tapahdu lainkaan. Immunoglobuliinikorvaushoitoa tarvitaan siihen asti, kunnes veressä todetaan mitattavia määriä IgM-luokan vasta-aineita. Tähän kuluu keskimäärin noin puoli vuotta. Immunosuppressiivinen lääkitys tai käänteishyljintä voivat hidastaa toipumista.

Kun immunoglobuliinituotanto on käynnistynyt, rokotukset voidaan aloittaa. Elävien rokotteiden antoa suositellaan vasta, kun on voitu todeta T-solutuotannon normalisoituminen ja muiden kuin eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden aikaansaamat vasteet (2). Immuunivajepotilaille suositellaan pitkää, vähintään kaksi vuotta kestävää penisilliinihoitoa pneumo- ja meningokokki-infektioiden estoon. Konjugaattirokotteet tulee antaa ja rokotevasteet varmistaa ennen estolääkityksen lopettamista (2).

Kantasolusiirtojen pitkäaikaisvaikutuksista immuunivajepotilailla ei ole vielä kattavaa tietoa. Tämä johtuu mm. perussairauksien geneettisen taustan ja käytettyjen esihoidojen moninaisuudesta sekä uusien tautientiteettien määrän nopeasta kasvusta.

Pituuskasvu on siirron jälkeen yleensä normaalia, mikäli geneettiseen perussairauteen ei kuulu kasvuhäiriötä (17). Esihoidot vaikuttavat kuitenkin hedelmällisyyteen, haitallisimmin ne,

#### SIDONNAISUUDET

Kaarina Heiskanen: Luentopalkkiot (Abigo, TAYS), matkakulut (CSL Behring, Octapharma).  
Mikko Seppänen: Luentopalkkiot (Alexion, Celgene, Genzyme, Sanquin, Shire, Sobi -koalitio).  
Leena Kainulainen: Matkakulut (CSL Behring, Octapharma).  
Tarja Heiskanen-Kosma: Matkakulut (Octapharma).  
Mervi Taskinen: Apurahat (Lastentautien tutkimussäätiö).  
Ei sidonnaisuuksia:  
Samppa Ryhänen, Pasi Huttunen, Terhi Tapiainen, Merja Helminen, Kim Vetteranta

TAULUKKO 2.

**Allogeneisen kantasolusiirron aiheet 27 immuunivajepotilaalla  
HYKS:n lastenkliniikalla vuosina 2001–2016.**

Kantasolusiirron aihe	Lukumäärä	Selviytyminen
Krooninen granulomatoottinen tauti	6	6/6
Vaikea kombinoitu immuunivaje	8	5/8
Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi	6	6/6
Muut <sup>1</sup>	7	6/7

<sup>1</sup>Wiskott-Aldrichin oireyhtymä, rusto-hiushyppoplasia, XLP2-puutos, IFN $\gamma$ -puutos, ADA2-puutos (yksi kutakin) sekä kaksi STAT3-immunisäätelyhäiriötä.

jotka sisältävät busulfaania. Lisäksi noin 10 %:lla potilaista esiintyy pitkäaikaisvaikutuksena kilpirauhasen toimintahäiriö.

**Tulokset lastenkliniikalla**

HYKS:n lastenkliniikalla allogeneinen kantasolusiirto tehtiin vuosina 2000–2016 yhteensä 285 potilaalle (taulukko 2). Siirroista 9 % (27/285) tehtiin immuunivajeen vuoksi, suurin osa jakson viime vuosina (kuvio 1). Näistä 27 immuunivajepotilaasta 19 potilaalla on siirron jälkeen ollut vakava infektio, yleisimmin sytomegalo- (n = 9) tai Epstein-Barrin viruksen (n = 4) aiheuttama.

Liki puolet potilaista (41 %) on tarvinnut siirteen vakiintumiseksi joko kantasolulisän, luovuttajan lymfosyytisiirteen tai immunosuppressiivisen hoidon merkittävän muokkauksen. Potilaista 70 prosentilla on näillä toimenpiteillä saavutettu 100-prosenttinen kimerismi. Kaksi potilasta on menehtynyt infektiin ennen siirteen toiminnan käynnistymistä, kaksi potilasta on menettänyt siirteen ja viidellä potilaalla luovuttajan solujen osuus on ollut 10–99 %. Potilaista on elossa 85 % (23/27) (taulukko 2).

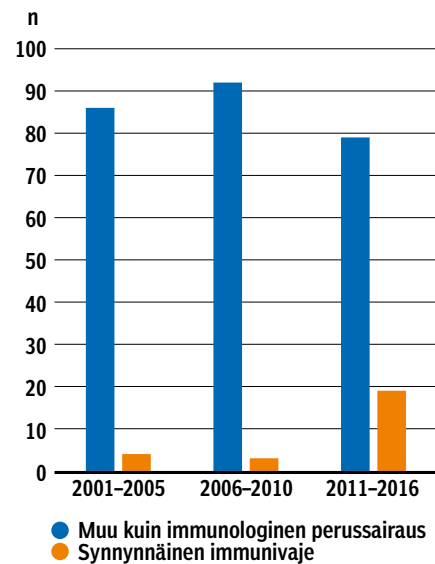
**Vastasyntyneiden seulontaa tarvitaan**

Vaikeaa kombinoitua immuunivajetta sairastavan potilaan tulisi saada uusi toimiva immuunijärjestelmä mahdollisimman pian. Varhain tehty diagnoosi ja allogeneinen kantasolusiirto parantavat ennustetta sekä eurooppalaisen että amerikkalaisen tutkimuksen valossa: ennen syntymää tai heti syntymän jälkeen diagnosoiduilla potilailla oli huomattavasti parempi en-

KUVIO 1.

**Lasten allogeneiset kantasolusiirrot  
HYKS:n lastenkliniikalla vuosina 2001–2016.**

Siirtopotilaiden kokonaismäärä oli 285, joista immuunivajepotilaita oli yhteensä 27 (oranssi) ja muita 258 (sininen).



nuste kuin niillä, joille siirto tehtiin keskimäärin 4–5 kk:n iässä (1). Tämä puoltaa sairauden systemaattista seulontaa vastasyntyneiltä TREC-määrityksellä (T-cell receptor excision circles).

Järjestelmällinen seulonta on käytössä tai alkamassa suurimmassa osassa Euroopan maista, mukaan lukien kaikki muut Pohjoismaat. Suomi on tässä suhteessa selvästi jäljessä kehityksestä. Vaikean immuunivajeen seulonta säästäisi paitsi ihmishenkiä myös terveydenhuollon kustannuksia. Se tulisikin liittää myös Suomessa pikimmiten osaksi vastasyntyneen seulontatutkimuksia. Lisäksi tarvitaan suunnitelma seulonnassa löytyneiden potilaiden jatko-tutkimusten järjestämiseksi.

**Mitä tulevaisuudessa?**

Immuunivajeet ovat Suomessa yleistyneet – todennäköisesti parantuneen diagnostiikan johdosta – vaikka ovatkin harvinaissairauksia. Nii-

den hoito vaatii paljon resursseja, systemaattista kouluttautumista sekä kotimaista ja kansainvälistä yhteistyötä.

Allogeeninen kantasolusiirto on parantava hoito vaikeimpiin immuunivajavuustiloihin.

Myös geenihoito on jo vuosia ollut tulossa monogeenisiin immuunivajeisiin. Potilaan omien lymfaattisten solujen geneettistä informaatiota muutetaan vaihtamalla toimimatto-

man geenin tilalle toimiva. Geeniterapiaa on jo käytetty muutamissa vaikeissa kombinoiduissa immuunivajeissa (18). Geeninvaihtohoito tulee keskittymään Euroopassa vain muutamaankeskukseen. ●

**English summary** | [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) | in english

Treatment of severe primary immunodeficiency in children by stem cell transplantation

**MERVI TASKINEN**

M.D., Ph.D., consultant in  
paediatric haematology/oncology  
Helsinki University Hospital,  
Children and Adolescents

**RYHÄNEN S, HUTTUNEN P,  
HEISKANEN K, SEPPÄNEN M,  
KAINULAINEN L, TAPIAINEN T,  
HEISKANEN-KOSMA T,  
HELMINEN M, VETTENRANTA K**

# Treatment of severe primary immunodeficiency in children by stem cell transplantation

Primary immunodeficiencies are monogenic diseases causing recurrent, severe or chronic infections, or immune dysregulation with autoimmune or autoinflammatory manifestations. Replacement of the bone marrow by allogeneic stem cell transplantation (SCT) for production of normal numbers of normally functioning immune cells (including lymphocytes, neutrophils and monocytes) is a curative mode of therapy in immunodeficiencies. Early diagnosis and referral for SCT before severe infections or organ damage have occurred gives the best chances of survival and quality of life after transplantation. Genetic diagnosis of the immunodeficiency is not always available before the SCT, but a severe clinical and immune phenotype should prompt referral of the patient for SCT evaluation.

Patients with severe combined immunodeficiency, other T cell immunodeficiencies or phagocytic cell disorders form the bulk of patients referred for SCT. Reduced intensity conditioning regimens have been well tolerated and have taken over from myeloablative conditioning in immunodeficiency patients.

The major challenges after SCT have been related to rejection, graft vs. host disease and infections, many of which were already diagnosed before the SCT. Reduced intensity conditioning increases the risk of rejection, and regular follow-up of the chimerism is needed to detect the level of donor-origin immune cells. Immune reconstitution is a slow process and B-cell recovery may not be seen in all patients.

Newborn screening for severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circle (TREC) assay is not yet in place in Finland but is urgently needed to improve the early scheduling of SCT and, accordingly, survival in these patients.