

Mervi Taskinen, Kaarina Heiskanen, Leena Kainulainen, Marjo Renko, Tarja Heiskanen-Kosma, Terhi Tapiainen, Kim Vettenranta, Heikki Lukkarinen, Markku Heikinheimo ja Mikko Seppänen

Suomi on synnynnäisten immuunivajeiden maa

Miksi synnynnäisten immuunivajeiden tulisi kiinnostaa kaikkia kliinisessä työssä olevia lääkäreitä? Primaarit immuunivajeet ovat yli 320 harvinaisen geneettisen sairauden ryhmä. Yleisin on CVI (common variable immunodeficiency) -tauti eli tavallinen vaihteleva immuunipuutos (1). Vakavimman immuunivajeiden alaryhmän muodostavat vaikeat kombinoitunut immuunivajeet (SCID, severe combined immunodeficiency), joiden oireet ilmaantuvat ensimmäisen elinvuoden aikana ja jotka johtavat hoitamattomina kuolemaan usein jo ensimmäisen vaikean infektion yhteydessä.

Tuoreen tutkimuksen mukaan CVI-taudin esiintyvyys Suomessa on maailman suurin. Se oli Hyks-piirissä (7,7:100 000) yli kaksinkertainen verrattuna aiempiin tutkimuksiin (1). Myös AICDA-mutaatioista johtuva tyypin 2 hyper-IgM-vasta-ainepuutos on yleisin Suomessa (2). Vasta-ainepuutokset aiheuttavat hoitamattomina runsaasti oireita eri elimissä sekä sairaus-, tutkimus- ja hoitokierteen. CVI-tauti on monimuotoinen mutta noudattaa synnynnäisten immuunivajeiden yleistä ilmiä (3) (**KUVA**). Sairastavilla esiintyy tyypillisimmin toistuvia invasiivisia bakteeri-infektioita, pitkäaikaista tai aaltoilevaa imukudoksen liikakasvua, alttiutta lymfoomille, eri elinten tulehdussairauksia ja usein myös bronkiektasioita. Tulehdussairauksista yleisimpiä ovat interstitiaaliset keuhkosairaudet, tulehdukselliset suolistosairaudet ja hematologiset autoimmuunisairaudet.

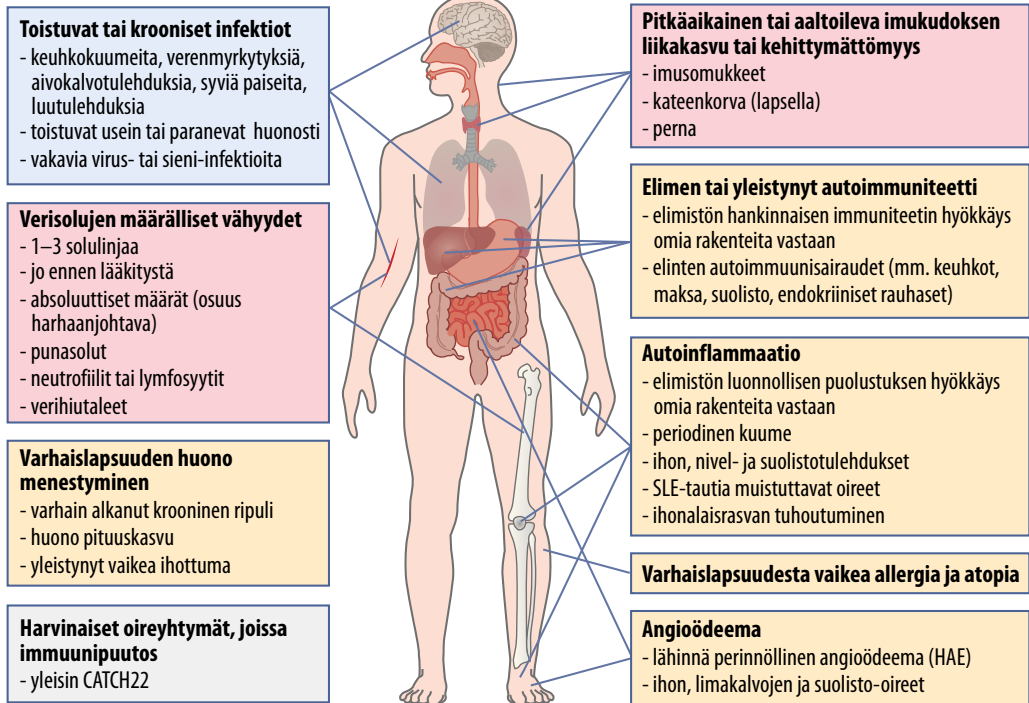
Onko viimein aika seulonnalle?

CVI-tauti ilmenee valtaosalla potilaista vasta aikuisiässä. CVI-taudin diagnoosiviive on maassamme ollut jopa yli 50 vuotta. Se olisi kuitenkin helppo ja halpa seuloa täydellisellä verenkuvalla ja vasta-aineluokkien määrittämisellä (P-IgG, -IgA, -IgM ja S-IgE). Verenkuvassa näkyvä mahdollinen määrällinen neutro- tai T-

lymfopenia auttavat erotusdiagnostiikassa ja lähetteen kiireellisyden arvioinnissa. Oireileva potilas lähetetään arvioon, mikäli jokin valkosoluluokka tai IgG

tai vähintään kaksi muuta vasta-ainepäälukkaa ovat heikentyneitä. Lopullisen diagnoosin asettaa erikoissairaanhoidossa immuunivajeisiin perehtynyt lääkäri. Asianmukaisesti diagnosoitu potilas on oikeutettu Kelan korvaamaan vasta-ainekorvaushoitoon. Erotusdiagnostisesti on huomioitava useita samantyyppisiä tiloja, minäkä vuoksi lähettävän lääkärin on syytä puhua potilaalle sairausepäilystä.

Asianmukainen vasta-ainekorvaushoito py-säyttää valtaosalla CVI-potilaista infekti- ja komplikaatiokierteen. Hoito on vuonna 2006 tehdyn selvityksen pohjalta todettu myös kustannustehokkaaksi (4). Se on lisännyt keskimääräistä elinikaodotetta hoidetuilla CVI-potilailla arviolta 20–30 vuotta (5,6). Vasta-ainekorvaushoito kuuluu WHO:n välttämättömien lääkkeiden listalle ja on siis CVI:ssä todistetusti erittäin vaikuttavaa. Lääkekorvaustilastoista päätellen potilaiden hoitoon pääsy on maassamme alueellisesti epätasaista. Olisi aika kääriä hihat ja saattaa loputkin CVI-potilaamme hoi-



KUVA. Immuunivajavuuden yleisiä ilmenemismuotoja. Tulehdussairaudet keltaisella, veren ja imukudoksen häiriöt punaisella ja infektio-ongelmat sinisellä pohjalla.

don piiriin seulomalla soveltuvan taudinkuvan omaavat potilaat yllä mainituin tutkimuksin.

Suomalaisista on kuvattu äskettäin myös kuusi uutta immuunivajegeeniä tai -ilmiä (7–11). Suomalaiseen tautiperintöön kuuluvien immuunivajavuuksien ja CVI-taudin yhteisiintyvyyttä (> 15:100 000) on maailman toiseksi suurin raportoitu (12). SCID:n esiintyvyyttä maailmalla on noin 1:60 000. Synkintä tautiperimässämme on kuitenkin, että kantasolusiirtoarvioon lähetettävien potilaiden määrästä päätellen SCID-potilaatkin vaikuttavat Suomessa poikkeuksellisen yleisiltä.

SCID on immunologinen hätätilanne, jossa lapsi ilman ensimmäisen ikävuoden aikana tehtyä kantasolusiirtoa yleensä menehtyy. Oireiden ilmaantuessa on kantasolusiirrolla jo kiire. Tämän vuoksi on vastasyntyneiltä muun muassa Yhdysvalloissa jo vuodesta 2008 lähtien seulottu vaikeita immuunivajesairauksia. SCID-potilaalla on T-lymfopenia. Sen seulonta perustuu TREC (T cell receptor excision circle) -määrittelyyn kantapäästä otetusta

veritäplänäytteestä. SCID-seulonta on muun muassa Ruotsissa osoitettu kustannustehokkaaksi ja 99,5-prosenttisesti herkäksi (13).

Yhdysvalloissa vuonna 2008 aloitetun seulonnan uusimmissa, toistaiseksi vasta kokouksissa esitetyissä tuloksissa vastasyntyneistä 1:8 000 jäi kiinni seulonnassa ja tarvitsi varmistustestauksen. Heistä 43 %:lla todennettiin vähän T-soluja. Suomessa vuosittain syntyvistä 55 000 lapsesta siis alle kymmenen ohjautuisi lisätutkimuksiin. Tämä ei terveydenhuollon kannalta liene ylivoimaista. Positiivinen seulontatulokset johtaa pikaisesti jatkotutkimuksiin ja SCID-diagnoosin varmistuessa parantavaan kantasolusiirtoon, jotka on valtakunnallisesti keskitetty Hyksin Lastenkliniikkaan. Alle 3,5 kuukauden iässä tehdyistä kantasolusiirroista 94 % onnistuu (14). Lisääntyneen infektiokerkkyyden vuoksi viivästyneesti diagnosoiduilla ja siten kantasolusiirtoon päätyneellä lapsella henkinjäämisen todennäköisyys on vain 74 % (14). Yhdysvalloissa SCID-potilaiden vakavien infektioiden määrä väheni seulonnalla noin 60 %:sta noltaan.

SCID-seulonta tulisi viipymättä sisällyttää vastasyntyneiden seulontaohjelmaan. Seulontaan tulee liittää jatkuva asiantuntijavalmius kommentoimaan ja ohjaamaan positiivisia löydöksiä omaavat viipymättä jatkotutkimuksiin, hoitoon ja kantasolusiirtoon ennen 3,5 kk ikää. Ennen siirtoa aloitetaan tukihoidot eli profylaktinen mikrobilääkehoito ja immunoglobuliini-infuusiot.

Maassamme tulee huolehtia, että lääkärimme saavat riittävän perus- ja jatkokoulutuksen

myös muiden immuunivajeiden moninaisista oireista, osaavat epäillä niitä ja lähettää potilaat jatkohoitoarvioon. Immuunivajeen epäilyn herättyä tulee avoterveydenhuollossa osata pidättäytyä rokotusten antamisesta näille potilaille. Sairaaloissamme tarvitaan lisäksi riittävästi tähän tautiryhmään perehtynyttä henkilöstöä sekä valtakunnallinen immuunipuutosrekisteri. Immuunivajeiden hoito on kannattavaa niin potilaille kuin yhteiskunnalle. ■



MERVI TASKINEN, dosentti, erikoislääkäri
Lasten ja nuorten sairaala, Hyks

KAARINA HEISKANEN, LT, erikoislääkäri
Lasten ja nuorten sairaala, Hyks

LEENA KAINULAINEN, dosentti, ylilääkäri
Lasten ja nuorten klinikka, Tyks

MARJO RENKO, dosentti, erikoislääkäri
Lasten ja nuorten klinikka, Tays ja Tampereen ja Oulun yliopisto

TARJA HEISKANEN-KOSMA, dosentti, osastonylilääkäri
Lasten ja nuorten klinikka, Kys

TERHI TAPIAINEN, dosentti, erikoislääkäri
Lasten ja nuorten klinikka, Oys

KIM VETTENRANTA, professori
Helsingin yliopisto, Hyks Lastenkliniikka ja SPR Veripalvelu

HEIKKI LUKKARINEN, dosentti, ylilääkäri
Lasten ja nuorten klinikka, Tyks

MARKKU HEIKINHEIMO, professori
Helsingin yliopisto ja Hyks Lastenkliniikka

MIKKO SEPPÄNEN, dosentti, osastonylilääkäri
Harvinaissairauksien yksikkö, Lasten ja nuorten sairaala, Hyks

SIDONNAISUUDET

Mervi Taskinen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Allergiaklubi, Orion)

Kaarina Heiskanen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (CSLBehring, Steripolar, Sanquin)

Leena Kainulainen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Nordic Infucare, Octapharma, CSL Behring, Steripolar, OrionPharma)

Marjo Renko: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma, CSL Behring), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Steripolar, CSL Behring, Sanquin)

Tarja Heiskanen-Kosma: Kongressit ja seminaarit (Orion, Octapharma, Steripolar, CLS Behring), luento-/asiantuntijapalkkio (Octapharma Oy, Orion Oy), muut sidonnaisuudet (Alexion Pharmaceuticals)

Terhi Tapiainen: Luento-/asiantuntijapalkkio (MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Octapharma, CSL Behring, Steripolar, MSD, OrionPharma)

Kim Vettenranta: Ei sidonnaisuuksia

Heikki Lukkarinen: Ei sidonnaisuuksia

Markku Heikinheimo: Ei sidonnaisuuksia

Mikko Seppänen: Apuraha (Shire), luento-/asiantuntijapalkkio (CSL Behring)

KIRJALLISUUTTA

1. Selenius JS, Martelius T, Pikkarainen S, ym. Unexpectedly high prevalence of common variable immunodeficiency in Finland. *Front Immunol* 2017; 8:1190.
2. Trotta L, Hautala T, Hämäläinen S, ym. Enrichment of rare variants in population isolates: single AICDA mutation responsible for hyper-IgM syndrome type 2 in Finland. *Eur J Hum Genet* 2016;24:1473–8.
3. Hautala T, Seppänen M. Aikuisen infektiöalttius. Lääkärin käsikirja 2016. Kustannus Oy Duodecim 2017.
4. Liu Z, Albon E, Hyde C. The effectiveness and cost effectiveness of immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency and chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and economic evaluation. West midlands health technology assessment collaboration. Report number 54. Department of Public Health and Epidemiology (DPHE) 2006. Birmingham: the University of Birmingham 2005.
5. Chapel H, Lucas M, Lee M, ym. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008;112:277–86.
6. Lucas M, Lee M, Lortan J, ym. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1354–60.
7. Dobbs K, Domínguez Conde C, Zhang SY, ym. Inherited DOCK2 deficiency in patients with early-onset invasive infections. *N Engl J Med* 2015;372:2409–22.
8. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, ym. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nat Genet* 2014; 46:812–4.
9. Kaustio M, Haapaniemi E, Göös H, ym. Damaging heterozygous mutations in NFKB1 lead to diverse immunologic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:782–96.
10. Haapaniemi EM, Fogarty CL, Keskkitalo S, ym. Combined immunodeficiency and hypoglycemia associated with mutations in hypoxia upregulated 1. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1391–3.
11. Recher M, Karjalainen-Lindsberg ML, Lindlöf M, ym. Genetic variation in schlafen genes in a patient with a recapitulation of the murine Elektra phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1462–5.
12. Al-Mousa H, Al-Saud B. Primary immunodeficiency diseases in highly consanguineous populations from Middle East and North Africa: Epidemiology, diagnosis, and care. *Front Immunol* 2017;26:8:678.
13. Gardulf A, Winiarski J, Thorin M, ym. Costs associated with treatment of severe combined immunodeficiency-rationale for newborn screening in Sweden. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1713–6.
14. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, ym. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med* 2014 31;371:434–46.