

<https://helda.helsinki.fi>

---

Rusto-hiushypoplasiaa sairastavat tarvitsevat tarkkaa seuranta : immuunivaje keskeinen sairastavuutta ja kuolleisuutta lisäävä tekijä

Vakkilainen, Svetlana

2021

---

Vakkilainen , S , Taskinen , M & Mäkitie , O 2021 , ' Rusto-hiushypoplasiaa sairastavat tarvitsevat tarkkaa seuranta : immuunivaje keskeinen sairastavuutta ja kuolleisuutta lisäävä tekijä ' , Duodecim , Vuosikerta. 137 , Nro 8 , Sivut 829-836 . < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16180.pdf> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/343189>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

Svetlana Vakkilainen, Mervi Taskinen ja Outi Mäkitie

Immuunivaje keskeinen sairastavuutta ja kuolleisuutta lisäävä tekijä

## Rusto-hiushypoplasiaa sairastavat tarvitsevat tarkkaa seuranta

Rusto-hiushypoplasia (RHH) on peittyvästi periytyvä syndroominen immuunivaje, johon kuuluvat luuston kasvuhäiriö, lyhytkasvuisuus, hennot hiukset, vaihteleva immuunihäiriö, syöpäalttius sekä suurentunut anemian ja Hirschsprungin taudin ilmaantuvuus. RHH aiheutuu *RMRP*-geenin mutaatioista. Geenin koodaama RNA-molekyylä on osa endoribonukleasikompleksia ja osallistuu mitokondriaalisen RNA:n prosessointiin, solunjakautumisen säätelyyn ja telomeerien ylläpitoon. Immuunivajeen kliiniset ominaisuudet ovat vaihtelevia ja eteneviä. Immuunivaje lisää kuolleisuutta erityisesti infektioiden, keuhkosairauden ja syöpäalttiuden myötä. Suomalaisessa RHH-kohortissa tunnistettiin useita varhaisen kuoleman riskitekijöitä, ja näitä havaintoja voidaan hyödyntää hoidosta päätettäessä. Hematopoeettisten kantasolujen siirto saattaa parantaa immuunivajeen, mutta on vielä epävarmaa, onko siitä hyötyä vähäoireisille RHH-potilaille. Moniammatillinen säännöllinen immuunivajeen seuranta pitäisi kohdistaa kaikkiin, myös vähäoireisiin, RHH-potilaisiin.

RHH on paitsi harvinainen luuston kasvuhäiriö myös merkittävä primaarinen immuunivajausoireyhtymä. Ensimmäisissä RHH-raporteissa 1960-luvulta kuvataan tärkeimmät kliiniset metafyseaalisen dysplasian (kasvulevyn ruston kehityshäiriön) piirteet: lyhytraajainen lyhytkasvuisuus, hiusten ja muun karvoituksen hentous, Hirschsprungin tauti ja lisääntynyt infektioherkkyys (1,2). Lyhytkasvuisuus on merkittävää, sillä aikuispituus vaihtelee 110 cm:stä 140 cm:iin (3).

Muita kliinisiä oireita, kuten anemia ja suurentunut syöpäalttius, on todettu 2000-luvulla, eniten lymfoomien osalta. Tämä lisää merkittävästi kokonaiskuolleisuutta (4–6). RHH-potilaiden immuunijärjestelmän toimintahäiriö vaihtelee. Se voi genotyypistä riippumatta olla ilmiänsultaan oireeton, vähäoireinen tai vakava (3,7). Taudinkuva vaihtelee perheellisistä, työssäkävivistä, aktiivista elämää viettävistä lyhytkasvuista aikuisista vaikeasti sairaisiin immuunipuotopotilaisiin.

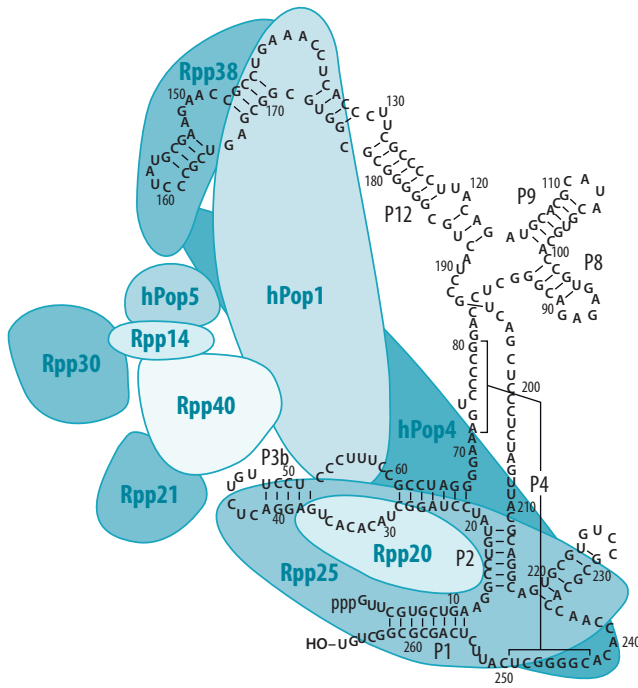
RHH on rikastunut aamilaiseen ja suoma-

laiseen väestöön, ensin mainitussa joukossa ilmaantuvuus on 1:1 340 ja jälkimmäisessä 1:23 000 elävänä syntyneitä lasta kohti (8). Suomessa elää noin 120 henkilöä, joilla on RHH. Heistä viidennes on alle 18-vuotiaita ja toinen viidennes yli 60-vuotiaita.

Peittyvästi periytyvä RHH aiheutuu *RMRP*-geenin mutaatioista. Geeni on mielenkiintoinen, sillä se ei koodaa proteiinia vaan RNA-molekyylä, joka on osa endoribonukleasikompleksia (ribonukleasi MRP). Kompleksi osallistuu muun muassa mitokondriaalisen RNA:n prosessointiin, mutta sillä on monia muitakin toimintoja (9). RHH:n patogeneesia ei ole vielä kokonaan selvitetty, mutta virheellisen *RMRP*-toiminnan tiedetään heikentävän solun jakautumista ja erilaistumista (10).

### Immuunivajeen mekanismit

Ribonukleasi MRP-kompleksi koostuu *RMRP*-geenin koodaamasta RNA-ketjusta ja kymmenestä proteiiniyksiköstä, ja sitä



**KUVA.** Mitokondriaalisen RNA:ta prosessoivan ribonukleasiin rakenne. Ribonukleasi RMP:ssä on kymmenen proteiinalayksikköä ja RNA-komponentti RMRP (43).

kutsutaan yleisesti endoribonukleasiksi (**KUVA**) (11,12). RHH-potilailla on todettu yli 130 erilaisia RMRP-mutaatiota (13). Mutaatio n.71A>G (NCBI-viitesekvenssi: NR\_003051.3, aiempi merkintätapa n.70A>G) on valtamutaatio sekä aamilaissäestössä että suomalaisilla, joilla on RHH (mutaation kantajatiheys Suomessa on 1:76) (14). RMRP-mutaatiot vähentävät geenin ilmentymisen tasoja, johtavat geenin epätasapainoon, heikentävät RMRP:n sekundaarista rakennetta tai ribonukleasi MRP-kompleksin rakennetta, mikä vähentää kompleksin entsyymiaktiivisuutta (**KUVA**) (12).

Geenin ilmentymistä on tutkittu erilaisissa RMRP-mutaatiota kantavissa solutyypeissä, joissa on osoitettu ilmentymistason muutoksia lukuisissa geeneissä (11). Näistä geeneistä suurin osa vaikuttaa immuunijärjestelmään, solukierron säätelyyn, apoptoosiin, signaalitransduktioon, kromosomin rakenteeseen ja DNA-replikaatioon (10). RHH-potilaiden fibroblastien ja perifeerisen veren T-lymfosyyttien tutkiminen on osoittanut solukierron olevan häiriintynyt ja erityisesti G2-vaiheen viivästyneen (10,15).

RMRP voi muodostaa ribonukleoproteiini-kompleksin yhdessä telomeraasikompleksin katalyyttisen käänteiskopioijaentsyymi TERT:n kanssa (16). Telomeraasi ylläpitää kromosomien distaalipäitä (telomeereja), jotka lyhenevät jokaisessa solunjakautumisessa. RHH-potilailla on todettu normaalia lyhyemmät telomeerit ääreisveren soluissa, kuten granulocyteissa ja lymfocyteissa (17,18). Tämä liittyy mahdollisesti näiden solujen voimakkaaseen jakautumisaktiivisuuteen. Löydökset viittaavat siihen, että RMRP-geenillä on merkityksensä telomeerien ylläpidossa.

Myös telomeeraasiaktiivisuus on heikentynyt RHH:ssa (18). Lisäksi monet RHH:n kliniset piirteet (lyhytkasvuisuus, luuytimen toimintahäiriö, lisääntynyt syöpäalttius) muistuttavat läheisesti löydöksiä, jotka liittyvät muihin telomeerien toimintahäiriöihin, esimerkiksi synnynnäiseen dyskeratoosiin (19). Synnynnäisessä dyskeratoosissa edellä mainitut piirteet yhdistyvät ihon pigmentaatiomuutoksiin, kysidysplasiaan sekä leukoplakiaan.

Muuttunut geenitoiminnan säätely, solukierron häiriö ja telomeerien ylläpidon poikkeaa-

vuus ovat tärkeitä mekanismeja RHH:n immunologisten poikkeavuuksien kehityksessä.

## Immuunivajeen oireet

**RHH-potilaiden infektiioihin** kuuluvat tavallisesti toistuvat välikorva- ja poskiontelotulehdukset sekä keuhkokuume, joita aiheuttavat yleiset taudinaiheuttajat, kuten *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ja *Streptococcus pneumoniae* (20,21). Vaikeiden immuunivajeiden yhteydessä infektiota aiheuttavat myös opportunistiset taudinaiheuttajat, kuten *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*-lajit (7,22). Mielenkiintoista on, että kaikki potilaat eivät sairasta toistuvia ja vaikeita infektiota huolimatta selvästi heikentyneestä soluvälitteisestä immunitetistaan (3,15).

Infektiota saattaa RHH:n yhteydessä lisätä myös poikkeuksellisen yleinen, noin 10 %:lla potilaista esiintyvä Hirschsprungin tauti, joka RHH-potilailla yhdistyy sekä toistuviin enterokoliitteihin että muiden infektioiden lisääntymiseen (23). Hirschsprungin taudin komplikaationa saattaa kehittyä lyhytsuolioireyhtymä, joka edellyttää pitkäaikaista, jopa elinikäistä, parenteraalista ravitsemusta. Osa RHH-potilaista tarvitsee keskuslaskimokatetriä joko ravitsemusta saadakseen tai esimerkiksi vaikean anemian yhteydessä toistuvia punasolusiiroja varten (24). Keskuslaskimokatetri puolestaan lisää septisten infektioiden riskiä.

**RHH-potilaille saattaa kehittyä erilaisia keuhko-oireita**, esimerkiksi toistuvia hengitystieinfektioita ja bronkiektasiaa, astmaa ja interstitiaalisia keuhkotulehduksia (22,25). Omassa 34 suomalaisen RHH-potilaan satunnaisaineistossamme totesimme bronkiektasiaa jopa 29 %:lla, ja vaikeampioireisissa RHH-potilasryhmissä osuus oli tätäkin suurempi (43–52 %) (22,26). Mielenkiintoista on, että bronkiektasiaa potevien RHH-potilaiden immunologiset rutiinilaboratorioarvot ovat usein normaalit ja osalla todetaan jopa suuria immunoglobuliini G -pitoisuuksia (25). Bronkiektasioiden lisäksi merkittävällä osalla RHH-potilaista (18 %) on todettu fibroottisia keuhkomuutoksia, emfyseemaa myös yksittäisillä, tupakoimattomillakin potilailla (25,27).

Liki kolmasosalla suomalaisista RHH-potilaista on diagnosoitu astma, kun muussa suomalaisessa aikuisväestössä esiintyvyys on 6 % (25,28). RHH-potilaiden astman esiintyvyyden luku voi myös olla virheellisen suuri, sillä lyhytkasvuisten spirometriavitearvot puuttuvat. Virheellisiä astmadiagnooseja pitäisi välttää, sillä inhaloitavat glukokortikoidit lisäävät keuhkoinfektioiden riskiä (29).

Kroonisia hengitystieoireita potevien RHH-potilaiden kannalta keuhkojen kuvantaminen on ratkaisevan tärkeää, jotta oireista bronkiektasiautia ei virheellisesti hoidettaisi astmana. Keuhkojen ohutleikekuvaus on suositeltavaa bronkiektasian diagnosointiin. Myös keuhkojen magneettikuvaus, jonka säderasitus on pienempi, on osoittautunut hyväksi keinoksi RHH-potilaiden bronkiektasian arviointiin (25).

RHH-potilaiden kliinisesti tärkeiden keuhkomuutosten suuren esiintyvyyden vuoksi kaikille RHH:ta sairastaville aikuisille ja oireileville lapsille pitäisi suorittaa luotettava ja turvallinen keuhkojen magneettikuvaus.

**RHH-potilaiden syöpäriski on suurenunut**, erityisesti lymfooman ja ihon tyvisolusyövän esiintyvyys on lisääntynyt (6). Suomalaisen RHH-potilaiden kaikkien syöpien vakiointu ilmaantuvuussuhde (SIR) on 7,0 eli heidän syöpäriskinsä on seitsenkertainen verrattuna muuhun suomalaisväestöön, ja 41 %:n RHH-potilaista arvioidaan saavan syöpädiagnosin noin 65 vuoden ikään mennessä (6). Yleisin syöpä on non-Hodgkin-lymfooma, jonka SIR on 90. Myös ihosyöpä on tavallinen RHH-potilailla, tyvisolusyövän SIR on 33 (6). RHH-potilaiden ihosyövän esiintymisalueet (kasvot, pää ja yläraajat) viittaavat auringonvalolle altistumisen olevan pääsyy syövän syntyyn (27).

RHH-syövän patogeneesi on monitekijäinen, koska kliinisen immuunivajeen vaikeus ei korreloi lymfooman kehityksen kanssa (27). Joissain tapauksissa, mutta ei kaikissa, RHH-potilaiden lymfoproliferatiivisen sairauden on todettu olevan Epstein-Barrin viruksen aiheuttama (30,31). Siksi immuunivajeen lisäksi muutkin mekanismit, kuten heikentynyt telomeeribiologia ja kromosomien epävakaumus, saattavat myötävaikuttaa RHH-potilaiden syöpäalttiuteen (32).

**TAULUKKO 1.** Rusto-hiushypoplasiapotilaiden tavallisimmat immunologiset laboratorio-poikkeavuudet (7,15,22,35,36,40,42).

Löydös	Esiintyvyys (%)	Viite
Vähäiset tai puuttuvat TREC:t (T cell receptor excision circles, kateenkorvassa T-solujen kypsytystä kuvaavat pienet DNA-fragmentit)	80–100	(7,40)
Heikentynyt lymfosyyttien aktiivisuus	69–100	(7,35)
RTE-solujen (recent thymic emigrants, tuoreimmat kateenkorvasta äärisveereen ilmentyvät T-solut) ja naiivien T- ja B-solujen väheneminen	52–100	(15,42)
Rajallinen T-solujen repertuaari (T-solureseptorin monimuotoisuus, joka takaa T-solujen laajan immunologisen aktiivisuuden)	20–100	(7,40)
Lymfopenia	36–94	(22,35)
Spesifinen vasta-ainevajavuus	88–100	(36,42)

Myös papilloomavirus (HPV) -tartunta saattaa olla merkittävä tekijä joidenkin RHH-syöpien patogeneesissä. Tuoreissa tutkimuksissa on todettu RHH-potilaiden kohdunkaulan HPV-luvut suuriksi (8/18, 44 %) ja syylien yhteys ihosyövän kehitykseen (27,33).

RHH-potilaille saattaa kehittyä syöpä ilman aikaisempia kliinisiä immuunivajeen oireita, joten lieväoireistenkin RHH-potilaiden säännöllinen seuranta on paikallaan (27). Varhainen lymfomadiagnosi joko suunnitellun seulonnan tai lievienkin oireiden laukaiseman arvioinnin puitteissa parantaa eloonjääntiä (27). Kuolemaan johtavaa lymfoomaa on havaittu jo niinkin nuorilla kuin kuusivuotiailla RHH-potilailla, joten tutkimuksia (kliininen tutkimus, laboratoriotutkimukset ja kuvantaminen) pitäisi harkita jo varhaislapsuudessa (34).

### Immuunivajeen laboratoriarvot

Tavallisimmat RHH-potilaiden immunologiset laboratoriarvopoikkeavuudet esitetään **TAULUKOSSA 1**. Ne kaikki heijastavat T-solujen puutteellista tuotantoa ja kypsymishäiriötä. Ristiriitainen yhteys on todettu vakavan RHH:n ja lymfosyyttien aktiivisuuden sekä muiden immunologisten rutiinilaboratoriokokeiden tulosten välillä (7,15,35). RHH-potilaan immunologista seuranta vaikeuttaa laboratoriotulosten vaihtelun ajan myötä (7,36). RHH-potilaan immuunivajetta ei voida sulkea pois yksittäisellä näytteenotolla, vaan seurantaan niin lapsuus- kuin aikuisiässäkin tarvitaan.

### Taudinkulku ja kuolleisuus

RHH-potilaiden kuolleisuusluvut ovat suurempia kuin muun väestön. Suomalaisten RHH-potilaiden vakioidun kuolleisuussuhteen (SMR) on todettu olevan 7,0–9,3, mikä tarkoittaa kuolleisuusriskin olevan yli seitsenkertainen (4,27). Tärkeimmät kuolinsyyt ovat lapsuudenaikaiset infektiot, syöpä nuorena aikuisena ja keuhkosairaus aikuisiässä (4,27).

Vastasyntyneiden vaikea lyhytkasvuisuus (suhteellinen pituus alle -4,0 keskihajontaa) korreloi selvästi RHH-potilaan varhaiseen kuolemaan (27). Kuitenkin myös lievemmin lyhytkasvuisten immuunivaje saattaa olla vaikea, eikä lievää kasvuhäiriötä pitäisi tulkita merkiksi lievästä taudista (7,34). Vastasyntyneen vaikean lyhytkasvuisuuden lisäksi on todettu muita kliinisiä RHH-potilaiden lisääntyneeseen kuolleisuuteen yhdistyviä riskitekijöitä: Hirschsprungin tauti, keuhkokuume ensimmäisen elinvuoden aikana tai toistuvasti aikuisiässä sekä autoimmunisairaudet aikuisiässä (27,37).

Vaikka immunologiset laboratoriarvot korreloivat huonosti RHH-potilaiden kliinisesti vaikean taudin ja ennusteiden kanssa, immuunivajeen kliinisiin oireisiin perustuvaa luokitte- lua on onnistuneesti käytetty kuolleisuusriskin arvioinnissa suomalaisessa RHH-kohortissa (27).

Potilaat voidaan luokitella kolmeen ryhmään: oireettomiin, joiden infektiokerkyys ei ole lisääntynyt, henkilöihin, joilla on tyypilliset vasta-ainevälitteisen immuunivajeen oireet

**TAULUKKO 2.** Tuoreimmat tutkimuslöydökset suomalaisista rusto-hiushypoplasia (RHH) -potilaista ja näiden löydösten mahdolliset vaikutukset potilaiden hoitoon.

Tutkimuslöydökset	Merkitys potilaiden hoidossa
Tietyt piirteet (Hirschsprungin tauti, syntymäpituus alle –4 keskijontaa, keuhkokuume ensimmäisen elinvuoden aikana, autoimmuunitaudit ja toistuvat keuhkokuumeet aikuisiässä) liittyvät lisääntyneeseen kuolleisuuteen.	Seurannan järjestäminen Hoitostrategian valinta
Potilaiden, joilla on kombinoituneen immuunivajeen kliinisiä oireita (esimerkiksi autoimmuunitauti, opportunistiset infektiot, sairaalahoitoon johtava vesirokko), taudinkulku on vaikein ja kuolleisuus suurinta.	Vaikean immuunivajeen hoito kantasolusiirrolla
Infektiot, kuten keuhkokuumeet, ja keuhkosairaudet ovat yleisimpiä kuolinsyitä.	Infektioiden ehkäisy (mm. profylaktiset mikrobilääkitykset, Ig-korvaushoito)
Suurimmalla osalla potilaista, jopa vakavasti oireilevilla, on normaali tai suurentunut seerumin IgG-pitoisuus. Monilla potilailla todetaan spesifistä vasta-ainepuutosta tai vähentyneitä B-solunmääriä, mukaan lukien vähentyneitä muisti-B-solunmääriä.	Ehkäisevä mikrobilääkitys tai Ig-korvaushoito määrätään oirekuvan perusteella riippumatta seerumin IgG-pitoisuuksista
Keuhkomuutokset, useimmiten bronkiektasiat, ovat yleisiä, eikä hengitysoireiden pidä katsoa johtuvan astmasta ennen kuin muut taustasyöt on suljettu pois. Magneettikuvauksen keuhkolöydökset korreloivat hyvin HRTT-löydösten kanssa, ja säteilyaltistus vältetään.	Harkittava herkästi keuhkojen HRTT:tä tai magneettikuvausta
Potilaiden syöpäriski on lisääntynyt, erityisesti lymfooman ja ihosyövän osalta. Lymfooman varhainen tunnistaminen parantaa hoitotuloksia.	Kaikkien potilaiden syöpäseulonta seurantakäynnin yhteydessä (kliininen tarkastus, perusverenkuva ja lasko, vatsan kaikukuvaus vuosittain; muut tutkimukset tarpeen mukaan)
Ihosyöpä on yleinen ja rajoittuu auringolle alttiille ihoalueille.	Potilaiden neuvonta aurinkosuojausten tärkeydestä
Naisilla on suuri kohdunkaulan papilloomaviruksen esiintyvyys. Myös poikkeavat papakoelöydökset ovat tavallisia.	Säännöllinen gynekologinen seuranta Papilloomavirusrokotukset
Normaalit hiukset ja immuunivajeen kliinisten oireiden puuttuminen on aikaisemmin yhdistetty lievempään tautimuotoon. Pitkäaikaiseurannassa suurin osa näistä potilaista kuitenkin sairastaa immuunipuutosta tai syöpää.	Säännöllinen seuranta myös niille RHH-potilaille, joiden hiukset ovat normaalit tai jotka ovat infektioiden osalta oireettomia
Ensimmäisen elinvuoden aikana lapsille saattaa kehittyä vaikea punasolusiirroista riippuvainen anemia, joka edellyttää kelaatiohoidon ja kantasolusiirron harkintaa.	RHH-lapsipotilaiden anemian seulonta

HRTT = ohutleiketietokonetomografia, Ig = immunoglobuliini

(toistuvia hengitystieinfektiota tai sepsis) sekä potilaisiin, joilla on kliiniset kombinoituneen immuunivajeen oireet, kuten autoimmunitaetti tai opportunistinen infektio. Kombinoituneen immuunivajeen ryhmään kuuluvien potilaiden kuolleisuusluvut ovat selvästi suuremmat kuin muiden, minkä vuoksi tämä RHH-potilaiden ryhmä tarvitsee entistä tehokkaampaa seuranta- ja hoitoa.

RMRP-mutaatioiden on osoitettu aiheuttavan myös toisen, melko kiistanalaisen tautikonaisuuden – hypotrikoosittoman metafyseaalisen kasvuhäiriön (MDWH) (38). Tautia on luonnehdittu luustosairaudeksi, joka on muuten identtinen RHH:n kanssa, mutta sii-

hen ei kuulu luuston ulkopuolisia oireita, kuten hiusten hentoutta tai immuunivajetta. Kuitenkin myöhäsyntyinen immuunivajeen ja syövän kehittyminen aikuisiässä on vastikään osoitettu potilailla, joilla on lapsena ollut MDWH:n kaltainen kliininen kuva (39).

Nämä löydökset osoittavat, että MDWH vastaa kulultaan RHH:ta, eivätkä RHH-potilaan normaalit hiukset tai immuunivajeen puuttuminen siten merkitse parempaa ennustetta. RHH-potilaiden immuunivaje on selvästi etenevä. Tämä kävi ilmi tekemästämme 30-vuotisesta seurantatutkimuksesta: kliiniset immuunivajeen oireet lisääntyivät ajan myötä 22 %:lla potilaista (17/79). Sen vuoksi myös

## Ydinasiat

- ▶ Rusto-hiushyppolasiapotilaiden lisääntynyt kuolleisuus liittyy infektioihin, syöpään ja keuhkosairauksiin.
- ▶ Lapsuudessa oireettomille potilaille saattaa aikuisiässä kehittyä kliinisesti merkittävä immuunivaje.
- ▶ Potilaiden säännöllinen seuranta tulisi keskittää yliopistosairaaloiden immuunivajeiden diagnosointiin ja hoitoon perehtyneisiin yksiköihin.

oireettomien tai lieväoireisten RHH-potilaiden säännöllinen seuranta on hyvin tärkeää (27).

## Immuunivajeen hoito

**TAULUKOSSA 2** esitetään tuoreimmat tutkimuslöydökset suomalaisista RHH-potilaista ja niiden vaikutukset potilaiden hoitoon. Kaikki RHH-potilaat pitäisi säännöllisesti arvioida immuunivajeen kehittymisen osalta. RHH-potilaiden toistuvien hengitystieinfektioiden hoito ei eroa muista primaaristen immuunipuutossairauksien hoidosta. Infektioita voidaan välttää riittävällä rokotussuojalla (pneumokokkirokote ja vuosittaiset influenssarokotteet) sekä tietyissä tapauksissa mikrobilääkeprofylaksilla tai immunoglobuliinikorvaushoidolla.

RHH-potilailla usein esiintyvien keuhkosairauksien vuoksi säännöllinen keuhkojen toiminnan arviointi ja keuhkojen kuvantaminen olisi suotavaa, erityisesti oireileville potilaille. Bronkiektasiat pitää diagnostisoida ja hoitaa tehokkaasti vaikeiden keuhkovaurioiden ehkäisemiseksi. Tällä voidaan merkittävästi vaikuttaa RHH-potilaiden aikuiskuolleisuuteen. Bronkiektasioiden hoitovaihtoehtoja ovat kuntoutus ja liikunta, samoin kuin mikrobilääkkeet, erityisesti makrolidit, ja muutkin lääkehoidot (29). Esimerkiksi pitkäaikainen klaritromysiinihoito on parantanut keuhkosairautta potevan RHH-lapsen bronkiektasiatautia (20).

Syövän ehkäiseminen on RHH:n yhteydessä ratkaisevan tärkeää, ja seuraavien seikkojen

tulisi sisältyä yleisiin suosituksiin: UV-valolta suojaaminen, tupakoinnin välttäminen, säteilyaltistuksen vähentäminen kuvantamisessa ja rokkottaminen HPV:tä vastaan. RHH-potilaiden syöpäalttius on syytä huomioida seurannan aikana. Huolellinen ihon tarkistus ja luomien seuranta ihosyövän havaitsemiseksi, säännöllinen gynekologinen tutkimus kohdunkaulasyövän varhaiseksi diagnosoimiseksi sekä imusolmukesuurentumien tai verenkuvamuutosten varhainen lisäselvittely kuuluvat RHH-potilaiden rutiinimaiseen seurantaan.

Hematopoeettisen kantasolusiirron tulokset on raportoitu yli 40 RHH-potilaasta. Seuranta-aikana (9 kk–20 vuotta) ja siirron jälkeen elossaolo-osuus oli 76 % (37). Suurimmalla osalla näistä potilaista todettiin siirron jälkeen normaali immuunisolumäärä (22,40). RHH-potilaille tehty kantasolusiirto saattaa tasapainottaa ja parantaa keuhkojen toimintakykyä sekä pysäyttää bronkiektasioiden etenemisen (22). On kuitenkin muistettava, että jo olemassa oleva keuhkosairaus voi altistaa siirron jälkeen vaikealle keuhkojen käänteishyljintäsairaudelle. Kantasolusiirto myös vähentää primaarista immuunivajetta sairastavien potilaiden syöpäriskiä, mikä on RHH:n yhteydessä tärkeä huomioonotettava seikka (41). RHH-potilaat saattavat tarvita kantasolusiirtoa myös vaikean punasolusiirtoriippuvaisen anemian vuoksi, vaikka immuunivaje olisi lievä.

Vaikka kantasolusiirto on yksiselitteinen valinta vaikeaa sekamuotoista immuunipuutosta poteville RHH-potilaille, eivät kantasolusiirron aiheet ole suuren osan potilaista kannalta yhtä selvät. RHH-potilaiden kantasolusiirtoja pitäisi harkita yksilöllisesti. Siirto olisi parasta tehdä ennen vaikean opportunistisen infektion kehittymistä ja ennen merkittävää elinvauriota (erityisesti keuhkovauriota).

Laboratorioparametrit korreloivat huonosti RHH:n taudinkulkuun, paitsi potilailla, jotka täyttävät vaikean sekamuotoisen immuunipuutoksen kriteerit (27,42). Sen vuoksi olisi ongelmallista, että kantasolusiirrosta mahdollisesti hyötyvät potilaat valittaisiin yksinomaan saatavilla olevien laboratorioparametrien perusteella. Vastasyntyneiden seulonta vaikean sekamuotoisen immuunipuutoksen osalta saat-

taa kuitenkin tunnistaa RHH-potilaat, joiden taudinkuva olisi vaikeampi, ja auttaa varhaiseen hoitoon ohjaamiseen (37).

RHH-potilailla on monia erilaisia kliinisiä oireita, jotka syntyvät luuston, immuunijärjestelmän, keuhkojen, suoliston ja umpirauhasten toiminnan poikkeavuuden pohjalta. Nämä oireet vaativat sekä hoitoa että kuntoutustoimia. Siksi RHH-potilaiden hoitotoimenpiteet ja seuranta pitäisi järjestää moniammatillisen tiimin puitteissa ja näin varmistaa oikea-aikainen ja tarkka arviointi, hoito ja seuranta. Hoito tulisi keskittää yliopistosairaaloiden immuunipuutosten hoitoon perehtyneisiin yksiköihin. Moniammatillisen seurannan työkaluksi tarvitaan yhtenäiset kliiniset RHH:n hoitosuosituksen.

## Lopuksi

RHH on maassamme poikkeuksellinen yleinen primaarinen immuunivajausoireyhtymä, jonka patogeneesi on monimutkainen ja taudinkulku vaihteleva. Viimeaikaiset edistysaskeleet ovat valaisseet taustalla olevia immuunivajeen mekanismeja, kuten solunjakautumisen häiriötä, heikentynyttä telomeerien ylläpitoa ja muuttunutta geenien ilmentymisen säätelyä.

Lisätutkimuksia tarvitaan kliinisen taudinkuvan ja laboratorioarvojen vaihtelun sekä lisääntyneen kuolleisuuden selvittämiseksi. Pienimolekyylisten lääkehoitojen, geenien editointitekniikan, kohdennetun molekyylihoidon ja geenihoidon kehityksen myötä saamme toivottavasti lähitulevaisuudessa uusia menetelmiä RHH:n hoitoon. ■

### **SVETLANA VAKKILAINEN, LT, lastentautien ja lasten infektio tautien erikoislääkäri**

HYKS, lasten ja nuorten sairaudet ja kliinisen ja molekulaarisen metabolian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

### **MERVI TASKINEN, lastenhematologian dosentti, lastentautien ja lastenhematologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri**

HYKS, lasten ja nuorten sairaudet

### **OUTI MÄKITIE, lastenendokrinologian Sigrid Jusélius -professori, ylilääkäri, lastentautien ja lastenendokrinologian erikoislääkäri**

HYKS, lasten ja nuorten sairaudet ja kliinisen ja molekulaarisen metabolian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

### **VASTUUTOIMITTAJA**

Maija Tarkkanen

### **SIDONNAISUUDET**

**Svetlana Vakkilainen:** Apuraha (Orionin tutkimussäätiö, henkilökohtainen apuraha post-doc-tutkimusta varten)

**Mervi Taskinen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Orion), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen), luottamustoimet (Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology, pääsihteeri 2016–2018, Suomen hematologiyhdistys, hallitus 2014–2016, Palko, SCID-seulontatyöryhmän jäsen 2019–, Hila, varajäsen 2019–), Hankkeet (Palko, SCID-seulontatyöryhmän jäsen 2019–, Lasten elinsiirrot, HAke-ohjelman johtaja)

**Outi Mäkitie:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Kyowa Kirin, Alexion, Sandoz)



**KIRJALLISUUTTA**

1. Maroteaux SP, Savart P, Lefebvre J, ym. Les formes partielles de la dysostose metaphysaire. *Presse medicale* 1963;1523–6.
2. McKusick VA, Eldridge R, Hostetler JA, ym. Dwarfism in the Amish. II. Cartilage-hair hypoplasia. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1965;116:285–326.
3. Mäkitie O, Kaitila I. Cartilage-hair hypoplasia—clinical manifestations in 108 Finnish patients. *European journal of pediatrics*. 1993;152:211–7.
4. Mäkitie O, Pukkala E, Kaitila I. Increased mortality in cartilage-hair hypoplasia. *Arch Dis Child* 2001;84:65–7.
5. Williams MS, Ettinger RS, Hermanns P, ym. The natural history of severe anemia in cartilage-hair hypoplasia. *Am J Med Genet A*. 2005;138:35–40.
6. Taskinen M, Ranki A, Pukkala E, ym. Extended follow-up of the Finnish cartilage-hair hypoplasia cohort confirms high incidence of non-Hodgkin lymphoma and basal cell carcinoma. *Am J Med Genet A* 2008;146:2370–5.
7. Kavadas FD, Giliani S, Gu Y, ym. Variability of clinical and laboratory features among patients with ribonuclease mitochondrial RNA processing endoribonuclease gene mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1178–84.
8. Mäkitie O. Cartilage-hair hypoplasia in Finland: epidemiological and genetic aspects of 107 patients. *J Med Genet* 1992;29:652–5.
9. Ridanpää M, van Eenennaam H, Pelin K, ym. Mutations in the RNA component of RNase MRP cause a pleiotropic human disease, cartilage-hair hypoplasia. *Cell* 2001;104:195–203.
10. Vakkilainen S, Skoog T, Einarsdottir E, ym. The human long non-coding RNA gene RMRP has pleiotropic effects and regulates cell-cycle progression at G2. *Sci Rep* 2019;9:13758.
11. Hermanns P, Bertuch AA, Bertin TK, ym. Consequences of mutations in the non-coding RMRP RNA in cartilage-hair hypoplasia. *Hum Mol Genet* 2005;14:3723–40.
12. Mattijssen S, Welting TJ, Pruijn GJ. RNase MRP and disease. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2010;1:102–16.
13. Sun X, Zhang R, Liu M, ym. Rmrp mutation disrupts chondrogenesis and bone ossification in zebrafish model of cartilage-hair hypoplasia via enhanced Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *J Bone Miner Res* 2019;34:2101–16.
14. Ridanpää M, Sistonen P, Rockas S, ym. Worldwide mutation spectrum in cartilage-hair hypoplasia: ancient founder origin of the major 70A→G mutation of the untranslated RMRP. *Eur J Hum Genet* 2002;10:439–47.
15. de la Fuente MA, Recher M, Rider NL, ym. Reduced thymic output, cell cycle abnormalities, and increased apoptosis of T lymphocytes in patients with cartilage-hair hypoplasia. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:139–46.
16. Maida Y, Yasukawa M, Furuuchi M, ym. An RNA-dependent RNA polymerase formed by TERT and the RMRP RNA. *Nature* 2009;461:230–5.
17. Kostjukovits S, Degerman S, Pekkinen M, ym. Decreased telomere length in children with cartilage-hair hypoplasia. *J Med Genet* 2017;54:365–70.
18. Aubert G, Strauss KA, Lansdorp PM, ym. Defects in lymphocyte telomere homeostasis contribute to cellular immune phenotype in patients with cartilage-hair hypoplasia. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1120–9.
19. Savage SA. Dyskeratosis congenita. Kirjassa: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, ym., toim. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington 2009.
20. Bailly-Botuha C, Jaubert F, Taam RA, ym. Diffuse lymphoplasmacytic bronchiolitis in cartilage-hair hypoplasia. *Journal Pediatr* 2008;152:429–33.
21. Horn J, Schlesier M, Warnatz K, ym. Fatal adult-onset antibody deficiency syndrome in a patient with cartilage hair hypoplasia. *Hum Immunol* 2010;71:916–9.
22. Bordon V, Gennery AR, Slatter MA, ym. Clinical and immunologic outcome of patients with cartilage hair hypoplasia after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2010;116:27–35.
23. Mäkitie O, Kaitila I, Rintala R. Hirschsprung disease associated with severe cartilage-hair hypoplasia. *J Pediatr* 2001;138:929–31.
24. Taskinen M, Toiviainen-Salo S, Lohi J, ym. Hypoplastic anemia in cartilage-hair hypoplasia—balancing between iron overload and chelation. *J Pediatr* 2013;162:844–9.
25. Kostjukovits S, Klemetti P, Fohr A, ym. High prevalence of bronchiectasis in patients with cartilage-hair hypoplasia. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:375–8.
26. Toiviainen-Salo S, Kajosaari M, Piilonen A, ym. Patients with cartilage-hair hypoplasia have an increased risk for bronchiectasis. *J Pediatr* 2008;152:422–8.
27. Vakkilainen S, Taskinen M, Klemetti P, ym. A 30-year prospective follow-up study reveals risk factors for early death in cartilage-hair hypoplasia. *Front Immunol* 2019;10:1581.
28. Kotaniemi JT, Pallasaho P, Sovijärvi AR, ym. Respiratory symptoms and asthma in relation to cold climate, inhaled allergens, and irritants: a comparison between northern and southern Finland. *J Asthma* 2002;39:649–58.
29. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet* 2018;392:866–79.
30. Taskinen M, Jeskanen L, Karjalainen-Lindsberg ML, ym. Combating cancer predisposition in association with idiopathic immune deficiency: a recurrent nodal and cutaneous T-cell lymphoproliferative disease in a patient with cartilage-hair hypoplasia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:73–6.
31. Sathishkumar D, Gach JE, Ogboli M, ym. Cartilage hair hypoplasia with cutaneous lymphomatoid granulomatosis. *Clin Exp Dermatol* 2018;43:713–7.
32. Hauck F, Voss R, Urban C, ym. Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:59–68.
33. Holopainen E, Vakkilainen S, Mäkitie O. Gynecologic assessment of 19 adult females with cartilage-hair hypoplasia - high rate of HPV positivity. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:207.
34. Klemetti P, Valta H, Kostjukovits S, ym. Cartilage-hair hypoplasia with normal height in childhood-4 patients with a unique genotype. *Clin Genet* 2017;92:204–7.
35. Mäkitie O, Kaitila I, Savilahti E. Susceptibility to infections and in vitro immune functions in cartilage-hair hypoplasia. *Eur J Pediatr* 1998;157:816–20.
36. Kainulainen L, Lassila O, Ruuskanen O. Cartilage-hair hypoplasia: follow-up of immunodeficiency in two patients. *J Clin Immunol* 2014;34:256–9.
37. Scott EM, Chandra S, Li J, ym. Abnormal newborn screening follow-up for severe combined immunodeficiency in an Amish cohort with cartilage-hair hypoplasia. *J Clin Immunol* 2020;40:321–8.
38. Bonafe L, Schmitt K, Eich G, ym. RMRP gene sequence analysis confirms a cartilage-hair hypoplasia variant with only skeletal manifestations and reveals a high density of single-nucleotide polymorphisms. *Clin Genet* 2002;61:146–51.
39. Vakkilainen S, Costantini A, Taskinen M, ym. Metaphyseal dysplasia without hypotrichosis can present with late-onset extraskeletal manifestations. *J Med Genet* 2020;57:18–22.
40. Ip W, Gaspar HB, Kleta R, ym. Variable phenotype of severe immunodeficiencies associated with RMRP gene mutations. *J Clin Immunol* 2015;35:147–57.
41. Kamani NR, Kumar S, Hassebroek A, ym. Malignancies after hematopoietic cell transplantation for primary immune deficiencies: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1783–9.
42. Kostjukovits S, Klemetti P, Valta H, ym. Analysis of clinical and immunologic phenotype in a large cohort of children and adults with cartilage-hair hypoplasia. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:612–4.
43. Taskinen M, Mäkitie O. Rusto-hiushypoplasia – vaikea kasvuhäiriö ja paljon muuta. *Duodecim* 2011;127:273–9.