

Aiemmin terveen naisen jano ja laaja-alaiset luustomuutokset

Aikaisemmin terve 65-vuotias nainen hakeutui sairaalapäivystykseen parin kuukauden aikana ilmaantuneen väsymyksen, laihtumisen ja janon tunteen takia. Jatkoselvittelyissä todettiin pään alueella neurohypofyysia affisioiva prosessi ja laaja-alaiset lyttis-skleroottiset luustomuutokset. Taustalta paljastui lopulta harvinainen yleistyntynyt sairaus.

Yleensä terve 65-vuotias nainen lähetettiin elokuussa terveyskeskuksesta erikoissairaanhoidon päivystykseen väsymyksen ja tulehdusarvojen suurentumisen takia. Potilas oli saanut 51-vuotiaasta lähtien estrogeenikorvaushoitoa. Kerran vuodessa potilas sai kolmen kuukauden pituisen tetrasykliinikuurin ruusufinniin. Naisen normaalipaino oli 52 kg, ja hän oli 167 cm pitkä.

Vajaat kaksi kuukautta aikaisemmin oli ilmaantunut väsymystä ja paino alkanut laskea, se oli vähentynyt nelisen kiloa päivystysvastaanottokäyntiin mennessä. Samalla ilmaantui suun kuivumista ja janon tunnetta. Virtsa tuntui erittyvän runsaasti. Mahdollista vähäistä yskää lukuun ottamatta ei ilmennyt muita oireita. Terveyskeskuksessa otetuissa laboratoriotutkimuksissa todettiin tulehdukseen sopivina muutoksina hypersedimentaatio (lasko 71 mm/h) sekä CRP-pitoisuuden suurentuminen (85 mg/l). Veren kuvassa ilmeni lievä anemia (hemoglobiinipitoisuus 116 g/l) ja trombositosis (trombosyyttimäärä 528 x 10⁹/l). Lisäksi seerumin natriumpitoisuus oli lievästi suurentunut (146 mmol/l). Maksa-arvot sekä virtsan seulontatutkimuksen ja kilpirauhaskokeiden tulokset olivat kunnossa. Myös EKG oli normaali. Alkuvaiheen laboratoriotutkimusten tuloksia on esitetty **TAULUKOSSA 1**.

Päivystyspoliklinikassa naisen yleistilan todettiin olevan melko hyvä. Potilas oli kuitenkin hieman väsyneen oloinen ja huomattavan laiha. Verenpaine, syketaajuus ja happikyllästeisyys olivat normaalit, eikä naisella ollut kuumetta. Sydän- ja keuhkoauskultaatiossa ei todettu poikkeavaa. Myöskään palpaatiolöydökset eivät poikenneet tavanomaisesta, mutta nilkoissa havaittiin lievä turvotus. Sairauskertomusmerkinnän mukaan suu oli kuiva: ”puhuessa kuivuus oikein kuului”.

Potilaalle tehtiin runsaasti lisäselvityksiä (**TAULUKKO 2**). Gynekologisessa konsultaatiossa ei todettu erityistä. Sternaalipunktiosta

TAULUKKO 1. Alkuvaiheen laboratorioarvoja kommentteineen. Suluissa viitealue tai viitearvo. Poikkeavat laboratorioarvot on korostettu punaisella.

Tutkimus	Tulos
Hb	112–103 g/l (117–155)
Leukosyyttimäärä	7,6–12,4 x 10 ⁹ /l (3,4–8,2), eritelylaskennan tulos normaali
Trombosyyttimäärä	476–525 x 10 ⁹ /l (150–360)
CRP	84–106 mg/l (< 3)
La	81–85 mm/h (< 35)
K*	3,7–4,0 mmol/l (3,3–4,9)
Na*	146–139 mmol/l (137–145)
Ca (ionisoitu)	1,12–1,24 mmol/l (1,16–1,3)
Kreatiniini	50–56 µmol/l (50–90)
Albumiini	22,3 g/l (36–45)
Glukoosi (paasto)	6,5 mmol/l (4–6,1)
HbA _{1c}	6,0 % (4–6)
CK*	22 U/l (35–210)
ACE*	24 U/l (< 75)
Lysotsyymi*	6,9 mg/l (1,7–6,1)
LD*	138 U/l (115–235)

*Plasman tai seerumin pitoisuus

2355

TAULUKKO 2. Jatkoselvittelyn aikaisia laboratorioarvoja. Suluissa viitealue tai viitearvo. Poikkeavat laboratorioarvot on korostettu punaisella.

Tutkimus	Tulos
Seerumin osmolaalisuus	307 mosm/kg H ₂ O (285–300)
P-ADH*	0,4 ng/l (< 2,0 ng/l kun S-Osmol < 284 mosm/kg H ₂ O)
Na*	146 mmol/l (137–145)
Virtsan osmolaalisuus	244 mosm/kg H ₂ O (50–1 200)
TSH*	1,64 mU/l (0,5–3,6)
T4v*	12 pmol/l (9–19)
Proteiinifraktio	Normaali
S-ImmFix	Gamma-alueella heikko kaksiosainen M-komponentti?
Virtsan ja vuorokausivirtsan proteiinifraktio	Ei monoklonaalisiin fraktioihin viittaavaa, dU-Prot 177 mg
Virtsan ja vuorokausivirtsan immunofiksaatio	Ei monoklonaalisiin fraktioihin viittaavaa, virtsamäärä 6 550 ml/vrk.
Reumaserologia	Normaali
Kasvainmerkkiaineet	Normaali
Bakteerivastaaineet	Normaalit AST- ASTA- ja TbSpot-testit

*Plasman tai seerumin pitoisuus

saadussa luuytimessä eosinofilisten solujen määrä oli alueittain lievästi lisääntynyt. Perifeerisessä veressä todettiin leukosytoosi, neutrofilia ja trombosytoosi. Veren ja luuytimen virtausytometriän tulos oli normaali. Laboratoriolöydöksistä oleellisina on syytä pitää suurentuneiden tulehdusarvojen lisäksi aamunäytteen lisääntynyttä osmolaalisuutta, hypernatremiaa sekä pientä ADH-pitoisuutta samaan aikaan laimean virtsan kanssa. Nämä löydökset sopivat diabetes insipidukseen.

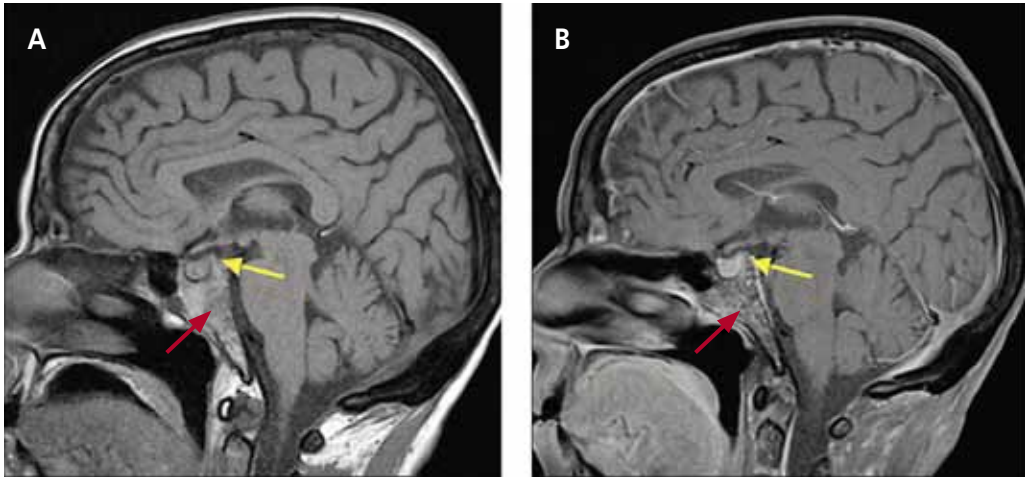
Diagnoosin kannalta tärkeiksi osoittautuivat laboratoriotutkimustulosten ohella kuvantamislöydökset, joista on esitetty yhteenveto **TAULUKOSSA 3**. Huomionarvoista oli, ettei neurohypofyyysi näkynyt normaalisti kirkassignaalisena sellan magneettikuvauksessa. Muita merkittäviä löydöksiä olivat sellaa ja clivusta affisioiva massa sekä lantion ja pitkien luiden laaja-alaiset symmetriset lyyttis-skleroottiset luustomuutokset (**KUVAT 1–2**). Affisioituneet alueet näkyivät luustokartassa symmetrisinä.

Pohdinta

Aiemmin terve 65-vuotias nainen sairastui melko äkillisesti ilmenneeseen tautiin, jonka

TAULUKKO 3. Yhteenveto kuvantamislöydöksistä. Lausunto +: röntgenlääkäriin lausunto käytettävissä tapauksen analysointivaiheessa. Lausunto -: lausuntoa ei käytettävissä.

Tutkimus	Löydös	Kommentti
Thoraxröntgenkuvaus, natiivi x 2	Normaali	Lausunnot +
Sellän magneettikuvaus	Hypofyyysi normaali mutta aivolisäkkeen takalohkon kirkas signaali puuttuu, sellaa, clivusta ja sfenoidaalionteloa affisioiva massa	Lausunto –
Vartalon laaja TT	Thorax ja vatsaontelo: ei pehmytkudosmuutoksia. Ristiluu, lantio, reisiluut: laajat lyyttis-skleroottiset muutokset	Lausunto + Metastasointi?
Kallon natiivikuvaus	Normaali	Lausunto +
Pitkien luiden röntgenkuvaus	Laaja-alaiset symmetriset lyyttis-skleroottiset muutokset.	Lausunto –
Mammografia	Normaali	Lausunto +
Rintarauhasen kaikkukuvaus	Normaali	Lausunto + Löydös ennallaan kaksi vuotta aikaisemmin verrattuna
Luustokartta	Tehostunut kertymä symmetrisesti pitkissä luissa ja nenän sivuonteloiden alueella	Lausunto + Aineenvaihduntasairaus? Luuydintauti?



KUVA 1. Pään magneettikuvauksessa (T1-painotteinen sagittaalisuunnan sekvenssi ennen laskimonsisäistä varjoainetehostusta (A) ja sen jälkeen (B)) nähdään normaali sella (keltaiset nuolet), mutta sen ympärillä on signaaliltaan poikkeavaa kudosta (punaiset nuolet). Hypofyysissa normaalisti näkyvä takalohkon kirkas signaali puuttuu.



KUVA 2. Pitkissä luissa (A–C) on laaja-alaiset lyttis-skleroottiset muutokset jotka paikantuvat luustokartassa (D–E) korostuneina näkyville alueille.

oireita olivat väsymyksen lisäksi janon tunne ja runsaat virtsamäärät. Laboratoriotutkimusten tulokset ja sellan magneettikuvauslöydös sopivat diabetes insipidukseen. Tilaa voidaan pitää varmana, kun plasman osmolaalisuus on yli 295 mosm/kg H₂O tai plasman natriumpitoisuus yli 144 mmol/l virtsan osmolaalisuuden ollessa alle 300 mosm/kg H₂O (Niskanen 2009). Lisäksi todettiin laaja-alaiset lyttis-skleroottiset luustomuutokset ilman hyperkalsemiaa. Muita taudinilmentymiä ei ollut.

Oletan, että yksi ja sama tauti selittää löydökset. Kuvatun kaltaisia luustomuutoksia

aiheuttavia tauteja on listattu **TAULUKKoon 4**. Plasman ja virtsan normaalit proteiini-lyödykset, hyperkalsemian puuttuminen, normaali luumydinlöydös ja kallon röntgenkuva eivät sovi myeloomaan. Metastasoitunut syöpätauti on epätodennäköinen röntgenlöydösten laadun ja symmetrisyyden perusteella. Aikakauskirja Duodecimissa on julkaistu suomalainen primaarin luulyymfooman aineisto (Jantunen ym. 2004), jossa kaikkien potilaiden laktaattidehydrogenaasipitoisuus oli suurentunut; potilaallamme tämä arvo oli kuitenkin normaali (**TAULUKKO 1**). Luustomuutokset eivät **2357**

TAULUKKO 4. Erotusdiagnostisia vaihtoehtoja. Oikeanpuoleisimmassa sarakkeessa käsiteltävää potilastapausta koskevat kommentit.

Tauti	Tyypillinen ikä ja sukupuoli	Erityispiirteet	Potilasta koskevat kommentit
Myelooma	50–70 v	Hyperkalsemia, kallon luustomuutokset, M-komponentti	Löydökset puuttuvat, positiivinen luustokartta
Metastasoanut syöpä	Vanhempi aikuisikä	Taustalla pehmytkudostauti Luustometastaasit voivat olla multippelejä mutta eivät symmetrisiä	Ei pehmytkudostautia, luustomuutokset laaja-alaisia ja symmetrisiä
Primaari luulymfooma	Aikuisikä	Alkaa solitaarisena, epäsymmetrinen, LD-arvo suurentunut, potilaalla on kipuja	Kliininen kuva ei sovi, LD-arvo normaali, ei kipua, röntgenlöydökset eivät sovi
Fibroottinen dysplasia	Lapsilla, nuorilla	McCune–Albrightin oireyhtymässä endokrinopatiaa	Diabetes insipidus ei sovi, ikä ei sovi, luustomuutokset liian laaja-alaiset, ei maitokahviläiskä
Metabolinen tai endokrinologinen tauti		Mitattavia muutoksia laboratoriotuloksissa	Ei poikkeavuutta laboratoriotuloksissa: ei hyperkalsemiaa, kilpirauhaskokeiden tulokset normaalit, maksa- ja munuaistoiminta normaalia
Sarkoidoosi	30–40 v, naisilla	Kuuhkomuutokset, niveloireet, ACE-arvo suurentunut	Löydökset puuttuvat
Systeeminen mastosytoosi	Jo lapsena	Ihomuutokset, kutina, pehmytkudosmuutokset	Löydökset puuttuvat

symmetrisyytensäkin takia sovi lymfoomaan. Fibroottisen dysplasian yleistyneessä muodossa (McCune–Albrightin oireyhtymä) voi esiintyä endokriinisia muutoksia, ei kuitenkaan diabetes insipidusta. Tyypillisesti tämän taudin luustomuutokset ovat laaja-alaisinakin epäsymmetrisiä (Schalin-Jäntti ym. 2007). Aineenvaihdunnallinen tai endokriininen tauti, sarkoidoosi ja systeeminen mastosytoosi voidaan sulkea pois puuttuvien löydösten ja sairaushistorian pohjalta. Näin listatut sairaudet voidaan yksi kerrallaan hylätä tähän potilastapaukseen sopimattomina **TAULUKON 4** viimeiseen sarakkeeseen kirjatuin perustein; yleensä vähintään yksi oleellinen tyypilöydös jää puuttumaan.

Vain harva sairaus voi aiheuttaa sekä diabetes insipidusta että laaja-alaisia luustomuutoksia. Syöpätaudeissa (kuten lymfoomissa) ja sarkoidoosissa tällaista on joskus kuvattu, mutta ne eivät mielestäni tule kyseeseen mainituin perustein.

Histosytoosit (**TAULUKKO 5**) ovat sairauksia, joissa luuytimen kantasolusta (myeloid stem cell) peräisin olevat histiosyytit jakaantuvat tuntemattomasta syystä ja infiltroituvat eri elimiin (Mills ym. 2008). Histiosytoosit jaetaan langerhansinsoluhistosytooseihin ja

muihin. Ensiksi mainittu tauti kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 1893. Tuolloin tohtori Alfred Hand julkaisi potilastapauksen kolmevuotiaasta pojasta, jolla todettiin diabetes insipidus, eksoftalmus, splenohepatomegalia, tummunut ja kuiva iho sekä petekioita (Stull ym. 1992).

Langerhansinsoluhistosytoosit ovatkin enimmäkseen lastentauteja. Eosinofiilinen granulooma on niistä tavallisin (70 %), ja sille on tyypillistä yksi tai muutama kivulias osteolyyttinen pesäke. Potilaat ovat 5–15-vuotiaita (Stull ym. 1992). Hand–Shüller–Christianin oireyhtymä affisioi vaihtelevalla laajuudella luustoa ja pehmytkudoksia. Arviolta kaksi kolmannelta potilaista on alle viisivuotiaita taudin ilmetessä; diabetes insipidusta on kuvattu 5–50 %:lla sairastuneista (Stull ym. 1992). Letterer–Siwen tauti on langerhansinsoluhistosytooseista fulminanttein. Useimmat potilaat ovat sairastuessaan alle kaksivuotiaita, ja tauti johtaa yleensä kuolemaan vuoden parin kuluessa (Stull ym. 1992).

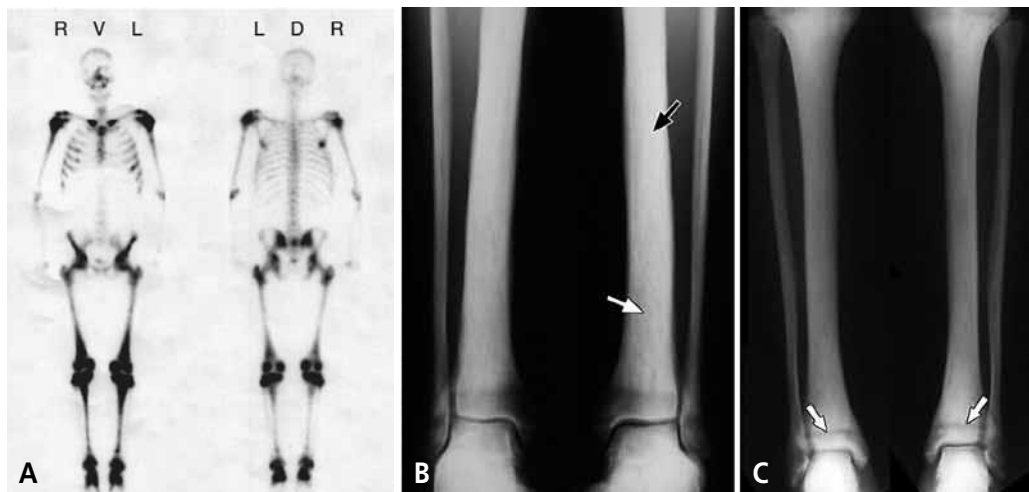
Muiden kuin Langerhansin solujen histiosytooseja on kuvattu ainakin kymmenen erilaista, paikallista tai yleistyneempää muotoa (Weitzman ja Jaffe 2005). Näistä histiosytoo-

TAULUKKO 5. Histiosytoosien erityispiirteitä. Oikeanpuoleisimmassa sarakkeessa käsiteltävää potilastapausta koskevat kommentit.

Tauti	Tyypillinen ikä, sukupuoli (miehet:naiset)	Erytispiirteet	Potilasta koskevat kommentit
Langerhansinsoluhistiosytoosi	Lapsilla	Vaihteleva luuaffisio, atyyppisten Langerhansin solujen proliferaatio	Ikä ei sovi
– Eosinofiilinen granulooma	5–15 v, 2:1	Yksittäinen tai multipplei osteolyyttinen pesäke	Laaja-alaiset leesiot
– Hand–Schüller–Christianin tauti	2/3 potilaista < 5 v, 1,3:1	90 %:lla pään affisio, diabetes insipidus	Levinneisyys sopii Luumuutosten symmetri- syys ei sovi
– Letterer–Siwen tauti	< 2 v	Laaja-alainen pehmyt- kudosaffisio	Ikä ei sovi
Non-langerhansinsoluhistiosytoosi			
– Erdheim–Chesterin tauti	7–84 v, 1:1	Pitkien luiden sklerootti- set leesiot, kuvattu noin 330 tapausta	Luumuutosten laatu?
– Rosai–Dorfmanin tauti	10–20 v, miehiä enemmän kuin naisia	Massiivinen lymfadenop- atia + yleisoireet	Ei pehmytkudosaffisiotia
Sekamuotoinen histiosytoosi	Vanhemmassa ikäluokassa?	Yksittäisiä tapaussel- oksia	Äärimmäisen harvinaisia

seista Rosai–Dorfmanin taudille on tyypillistä massiivinen lymfadenopatia ja yleisoireet, mutta multifokaalisia luustomuutoksiakin on kuvattu jopa taudin ainoana ilmentymänä (Sundaram ym. 2005). Erdheim–Chesterin taudin ikähaarukka on laaja, 7–84 vuotta (Mills ym. 2008). Sille on ominaista pitkien luiden skleroottispainotteiset symmetriset

muutokset (Dion ym. 2006). Myös luustokarttalöydös on varsin symmetrinen, ja tyypillisesti epifyysit eivät ole affisioituneet (Loddenkemper ym. 2008) (KUVA 3). Luusairaus on kivuton 60 %:lla potilaista (Dion ym. 2006), ja diabetes insipidusta esiintyy puolella sairastuneista (Drier ym. 2010). Tauti on erittäin harvinainen: lääketieteellisessä kirjallisuus-



KUVA 3. A) Erdheim–Chesterin taudin luustokarttalöydös (Loddenkemper ym. 2008, kustantajan luvalla). B–C) Taudille tyypilliset pitkien luiden skleroottiset symmetriset muutokset natiiviröntgenkuvassa (valkeat nuolet). Musta nuoli: luuydinonteloa ei ole havaittavissa (Dion ym. 2006, kustantajan luvalla).

nessa oli kuvattu vuoteen 2010 mennessä noin 330 tapausta (Drier ym. 2010).

Näissä taudeissa histiosyyttisoluille on tyypillistä omanlainen pintarakenne, joka on tutkittavissa immunohistokemiallisin menetelmin (Weitzman ja Jaffe 2005, Mills ym. 2008). Langerhansin solut ilmentävät rakennetyyppejä CD1a ja S100. Erdheim–Chesterin taudille on ominaista CD68-immunoreaktiivisuus ja S100-proteiinin puuttuminen (Furmanczyk ym. 2007). Rosai–Dorfmanin taudissa histiosyytit ovat CD68- ja S100-positiivisia. Yksittäisiä tapausselostuksia on julkaistu potilaista, joilla on ollut sekä Erdheim–Chesterin taudille että langerhansinsoluhistiosytoosille tyypillisiä immunohistokemiallisia piirteitä (Furmanczyk ym. 2007).

Diagnoosiehdotus. Katson, että potilaan sairaus on histiosytoosi ja esitän diagnoosiksi Erdheim–Chesterin tautia. Tapauksessa on kuitenkin myös piirteitä langerhansinsoluhistiosytoosista, ja rohkenen siksi olettaa, että CD68:n lisäksi immunohistokemiallinen markkerilöydös on positiivinen luultavasti myös S100-antigeenin osalta mutta ei ehkä kuitenkaan CD1a:n.

Ritva Kauppinen-Mäkelin: Ennen kuin avaan keskustelun, annan puheenvuoron radiologian asiantuntijalle dosentti Antti Lammiselle. Tulkitsiko Kalevi röntgenkuvat oikein?

Radiologin puheenvuoro

Antti Lamminen: Kalevi analysoi radiologiset löydökset hyvin loogisesti ja oikein. Elokuussa tehdyssä vartalon TT:ssä (KUVA 4) todettiin poikkeava luurakenne reisiluiden proksimaaliosissa: diffuusin heterogeenista skleroosilisää ja lyyttisiltä näyttäviä kirkastumia. Tämä johti luuston gammakuvaukseen syyskuussa. Siinä todettiin huomattavan poikkeava löydös: erittäin intensiiviset merkkiainekertymät symmetrisesti pitkien luiden alueella, varsinkin olka-, reisi- ja sääriluissa (KUVA 2 D–E). Kertymät painoutuivat etenkin kyseisten luiden diafyysien alueille mutta eivät selvästi ulottuneet epifyyysiin. Intensiiviset isotooppikertymät todettiin myös poskionteloissa.



KUVA 4. Vartalon TT:ssä näkyy etenkin reisiluiden proksimaaliosien poikkeava läiskikäs, lyyttis-skleroottinen luurakenne. Valkea nuoli: skleroosipesäke, keltainen nuoli: lyyttinen pesäke.

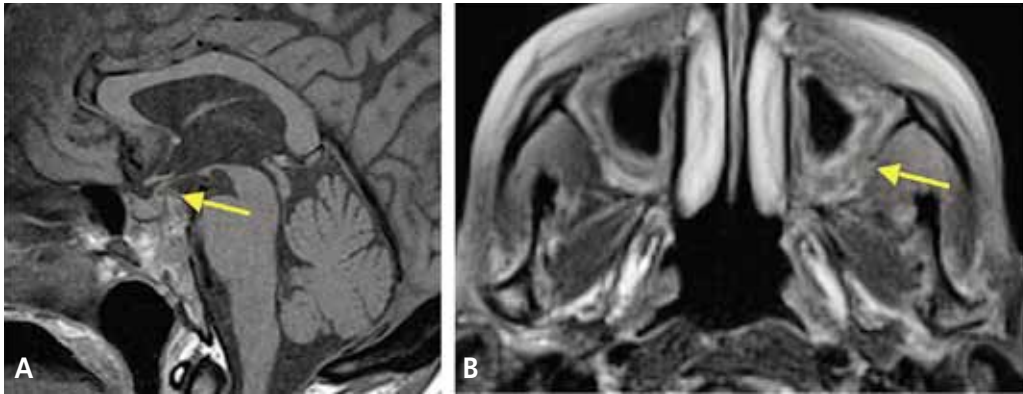
Pitkien luiden röntgenkuvauksessa havaittiin vastaavilla alueilla heterogeeninen, lyyttis-skleroottinen luurakenne mutta ei selkeää kortikaalista tuhoutumista (KUVA 2 A–C). Syyskuussa tehdyssä pään magneettikuvauksessa aivojen löydös tulkittiin muilta osin normaaliksi, mutta huomiota kiinnitettiin siihen, että aivolisäkkeen takaosaan normaalisti paikantuva neurohypofyyisin kirkas signaali puuttui (KUVAT 1 A–B ja 5 A). Dorsum sellae ja clivuksen luurakenne oli patologista. Samassa tutkimuksessa todettiin myös kummassakin poskiontelossa poikkeavaa seinämänmyötäistä pehmytkudosmassaa isotooppikertymää vastaavilla alueilla (KUVA 5 B).

Keskustelu

Veli-Pekka Lehto: Oliko verenkuvassa sellaisia muutoksia, jotka voisivat puoltaa histiosytoosiepäilyä?

Kalevi Laitinen: Potilaalla oli anemiaa ja trombosytoosia. Lisäksi leukosyyttien määrä oli ajoittain lievästi suurentunut. Tulkitseen nämä epäspesifisiksi sekundaarisiksi löydöksiksi. Valkosolujen erittelyjakauma oli normaali. Luuydintutkimuksessa todettiin lievä eosinofilia, jota tavataan histiosytooseissa. En kuitenkaan osaa sanoa, oliko sillä tässä tapauksessa diagnoosia tukevaa merkitystä.

Raili Kauppinen: Onko sinulla selitystä sille, miksi laskoarvo oli niin voimakkaasti suurentunut? Entä mitä tiedetään histiosytoosien



KUVA 5. A) Neurohypofyyisin normaalisti kirkkaana näkyvä signaali puuttuu (nuoli). B) Poskionteloiden seinämänmyötäinen pehmytkudosmassa on magneettikuvassa selvästi havaittavissa (nuoli).

etiologiasta, onko geneettisillä tekijöillä ja virusinfektioilla osuutta?

Kalevi Laitinen: Katsausartikkeleista en löytänyt mitään kommenttia laskosta tai CRP-pitoisuudesta. Histiosyyttilinjan proliferaatiosta on olemassa kahdenlaista käsitystä. Osassa tutkimuksista on epäilty klonalisuutta. Toinen ajatus on että on olemassa jokin ”noksa”, joka saa aikaan histiosyyttien lisääntymisen. Perimällä ei ole osoitettu olevan osuutta etiologiassa.

Riitta Luosujärvi: Oliko tällä potilaalla retroperitoneaalista fibroosia, jota Erdheim–Chesterin taudissa toisinaan löytyy?

Kalevi Laitinen: Ei ollut, mutta sitä on tosiaankin silloin tällöin kuvattu esiintyvän tässä taudissa.

Timo Sane: Potilaalle oli tehty myös vartalon TT. Tuliko esille lisämunuaishyperplasiaa, jota joskus harvoin voi liittyä tähän tautiin?

Kalevi Laitinen: Lausunnon perusteella potilaan sisäelimet kuvautuivat normaaleina.

Antti Lamminen: Lisämunuaiset näyttivät tosiaankin normaaleilta sekä ensimmäisessä TT:ssä että myöhemmin tehdyssä seurantatutkimuksessa, jossa kuitenkin oli ilmaantunut uutena muutoksena pernan suureneminen.

Tom Pettersson: Olivatko makrofagilinjan solujen aktiivisuusmerkkiaineiden pitoisuudet, kuten seerumin ferritiinipitoisuus, lisääntyneet?

Kalevi Laitinen: Sellaisia laboratoriotutkimuksia minulla ei ollut käytettävissä.

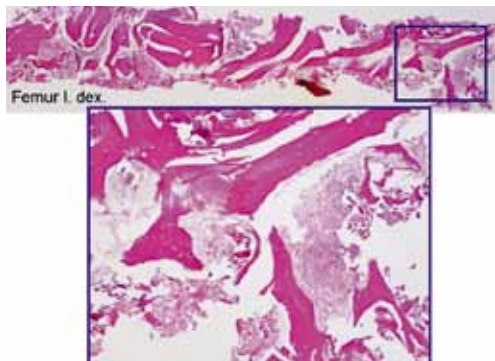
Ritva Kauppinen-Mäkelin: Ferritiinipitoisuus oli kyllä suurentunut.

Loppukeskustelu

Ritva Kauppinen-Mäkelin: Lähettävässä sairaalassa työdiagnosina oli Erdheim–Chesterin tauti. Potilaalle tehtiin luubiopsia ja hänelle annettiin tosedronihappoinfuusio Erdheim–Chesterin luutaudin indikaatiolla. Nainen lähetettiin hoitoon HYKS:n hematologian klinikkaan. Tässä vaiheessa patologian erikoislääkäri Marja-Liisa Karjalainen-Lindsberg kertoo meille histologisista näytteistä.

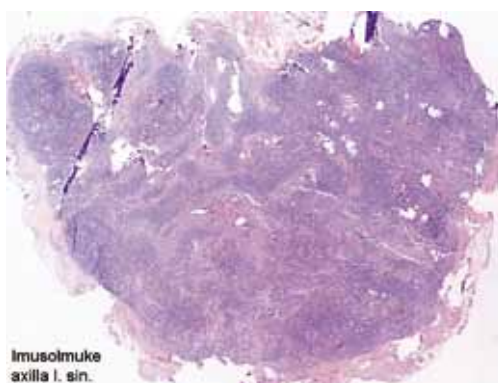
Marja-Liisa Karjalainen-Lindsberg: Oikean reisiluun distaalimetafyyisistä syyskuussa luukairalla otetun näytteen histopatologista kuvaa hallitsee voimakas osteoskleroosi (KUVA 6). Paksuuntuneissa luupalkeissa esiintyy runsaita uudisluusaumoja (KUVA 7 A, kolmio) mutta alueittain myös osteoklastiaktiivisuutta ja luun resorptiota (KUVA 7 A, nuoli). Luuydin on fibrotisoitunut ja niukkasoluinen. Sidekudoksen lomassa esiintyy joitakin monosyytti-makrofagilinjan antigeeneja ilmentäviä histiosyyttejä (KUVA 7 B). Langerhansin solujen antigeeneja S100 tai CD1a ei immunohistokemiallisesti todettu tässä luunäytteessä. Paksujen luupalkkien lomaan jää vain niukalti luuydintä, mikä vaikeuttaa spesifisen patologisanatomisen diagnoosin tekemistä.

Lokakuussa otettiin näytteeksi vasemmasta 2361

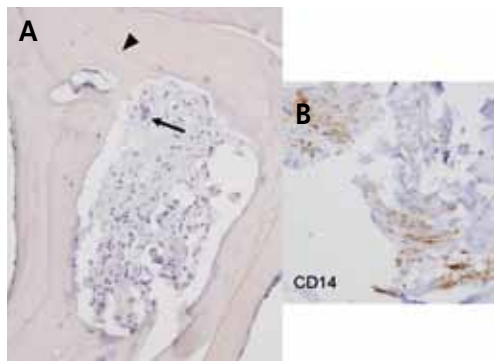


KUVA 6. Oikean reisiluun distaalimetafyyssi, Herocin värjäys. Hallitsevana piirteenä on osteoskleroosi.

kainalosta läpimitaltaan 12 mm:n kokoinen imusolmuke. Sen follikulaarinen rakenne on pääosin kadonnut; keskeisin piirre on voimakas sinushistiosytoosi (KUVA 8). Histiosyyttien tumat ovat soikeahkoja tai munuaisen muotoisia, ja usein näkyvissä on tumauurre. Taustainfiltraatissa on hieman granulosityttejä, joista osa on eosinofileja (KUVA 9). Histiosyyttimorfologia on jonkin verran pleomorfinen: osa histiosyyteistä on kookkaampia ja runsassytoplasmaisempia, osa monitumaisia jättisoluja. Histiosyyteissä esiintyy laaja-alaisesti monosyytti-makrofagilinjan antigeeneja, joista osan (CD68, CD14 ja CD163) ilmentymä on heterogeeninen. Valtaosa histiosyyteistä ilmentää Langerhansin solujen antigeeneja S100 sekä CD1a (KUVA 10). Lysotsyymivärjäys jäi tulokseltaan pääosin negatiiviseksi. Proliferaatioaktiivisuus on noin 5–10 %.



KUVA 8. Vasemman kainalon imusolmuke, hematoxyliini-eosiinivärjäys.

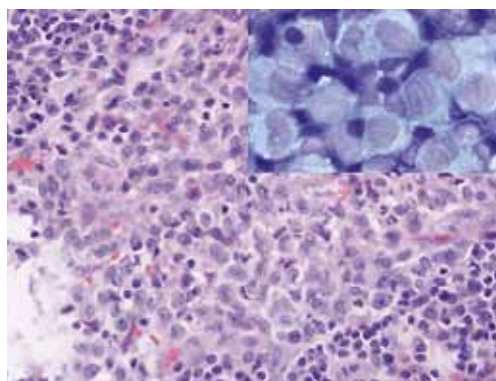


KUVA 7 A–B. Oikean reisiluun distaalimetafyyssi, Lederin kloroasetatiesteraasi- (A) ja CD14-värjäykset (B).

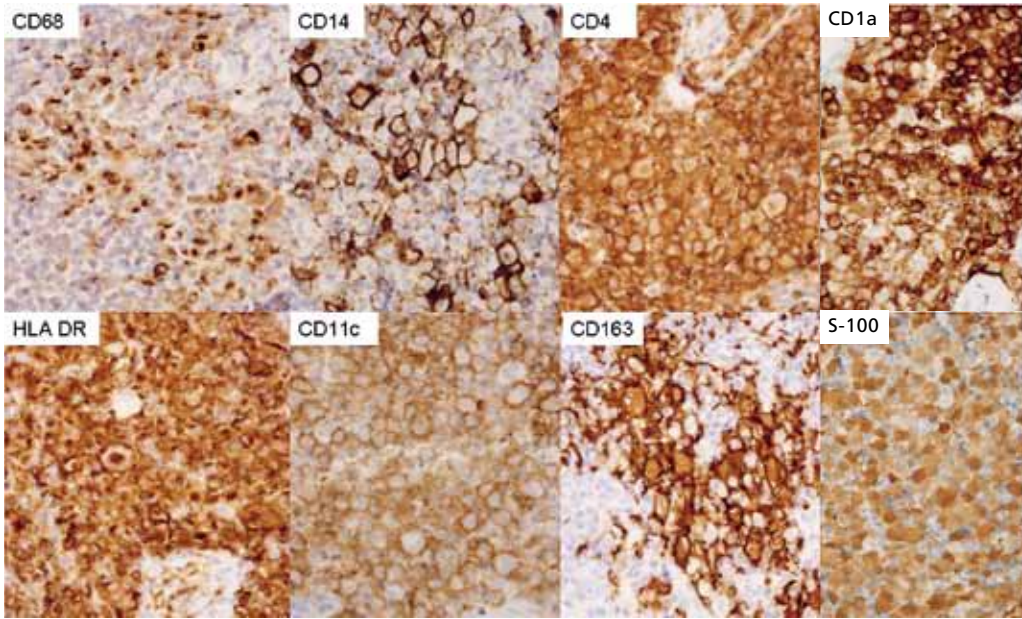
Tammikuussa vartalolle ja reisien proksimaaliosiin ilmaantui petekioita. Ihobiopsiassa löytyi pieniä dermaalisia peri- ja intravaskulaarisia histiosyyttikertymiä, jotka ovat morfologisesti ja immunohistokemialliselta antigeenirakenteeltaan samankaltaisia kuin imusolmukkeessa. Imusolmukkeeseen ja ihon histopatologista kuvaa hallitsevat langerhansinsoluhistiosytoosin piirteet.

Yhdistettäessä kliininen, radiologinen ja histopatologinen kuva, tulee siis esiin sekä muiden kuin Langerhansin solujen histiosytoosin että langerhansinsoluhistiosytoosin piirteitä.

Antti Lamminen: Erdheim–Chesterin taudin radiologista kuvaa hallitsee luuston heterogeeninen skleroosi, jota todetaan lähes kaikilla potilailla. Tyypillisimminkin luostumuutokset esiintyvät pitkien luiden diafyyssien ja metafyy-



KUVA 9. Vasemman kainalon imusolmuke, hematoxyliini-eosiinivärjäys (insertti: May–Grünwald–Giemsa-värjäys).



KUVA 10. Vasemman kainalon imusolmuke, immunohistokemialliset värjäykset.

sien alueilla. Luiden epifyyseissä ja aksiaalisen tukirangan alueella muutoksia on kuvattu harvemmin. Etenkin luuston gammakuvauslöydös on tunnusomainen (Spyridonidis ym. 2008).

Magneettikuvauksissa on todettu vieraan solukon epäspesifistä luuydininfiltraatiota, joka korvaa normaalin luuytimen; pitkien luiden epifyysit ja etenkin subkondraaliset hohkaluualueet ovat yleensä säästyneet (Dion ym. 2006).

Tyypillisin neuroradiologinen löydös on diabetes insipidukseen liittyvä neurohypofyyysin poikkeavuus, kuten tässäkin tapauksessa. Myös patologista aivokalvojen tehostumista, epäspesifisiä aivokudoksen signaalimuutoksia ja kallonsisäisiä pehmytkudosmassoja etenkin silmäkuopissa, sinus cavernosuksissa ja nenän sivuonteloissa on kuvattu (Sedrak ym. 2011).

Pekka Anttila: Langerhansinsoluhistiosytoosi ja Erdheim–Chesterin tauti ovat harvinaisia histiosyyttien sairauksia. Niiden kliininen kuva on hyvin vaihteleva: se ulottuu oireettomasta luustotaudista henkeä uhkaavaan usean elimen vaurioitumiseen (Haroche ym. 2012, Wilejto ja Abl 2012). Langerhansinsoluhistiosytoosi esitetään omana tautinaan WHO:n julkaisemassa hematopieettisen ja lymfaat-

tisen kudoksen kasvaimien luokituksessa (Swerdlow ym. 2008, Sabattini ym. 2010). Langerhansinsoluhistiosytoosin neoplastista luonnetta tukee viime aikoina saatu tieto BRAF-protokogeenin mutaatiosta tässä taudissa. Myös Erdheim–Chesterin tauti on mainittu samassa luokituksessa.

Tutkimusten perusteella olemme päätyneet siihen, että tällä potilaalla on sekä langerhansinsoluhistiosytoosi että Erdheim–Chesterin tauti. On ajateltu, että tällaisessa tilanteessa molemmilla sairauksilla olisi kuitenkin yhteinen CD34-positiivinen tautisolun esiaste. Kirjallisuudessa on kuvattu kymmenkunta potilasta, joilla on todettu samanlainen diagnoosiyhdistelmä (Pineles ym. 2011). Langerhansinsoluhistiosytoosin hoidosta on julkaistu pieniä satunnaistettuja tutkimuksia. Yhdistelmäsolunsalpaajahoidoilla on saavutettu kohdallaisia hoitotuloksia. Taudilla on kuitenkin uusiutumistaipumusta. Kladribiinia ja kladribiinin ja sytarabiinin yhdistelmää on käytetty lähinnä uusiutuneessa ja muulle hoidolle resistentissä taudissa. Erdheim–Chesterin taudin hoidosta ei ole käytettävissä lainkaan satunnaistettuja tutkimuksia. Alfainterferonihoito suurilla annoksilla on tuottanut merkittävää elinaikaetua historiallisiin verrokkeihin **2363**

nähdän. Yksittäiset potilaat ovat saaneet hyviä tuloksia kladribiinihoidosta.

Omalla potilaallamme lopulta ilmenneet voimakkaat yleisoireet kuvastivat taudin suurta aktiivisuutta. Paino oli laskenut 52:sta 48 kg:aan. Yli kuukauden ajan potilas kärsi aamuöisin jopa 40 asteen kuumeesta, vilunväristyksistä ja hikoilusta. Tässä tilanteessa päättimme aloittaa kladribiinihoidon. Lisäksi käytössä on ollut desmopressiiniasettaati diabetes insipidukseen. Kladribiinihoidon aloittamisen jälkeen potilaan yleistila on selvästi kohentunut. Paino on palannut entiselleen ja kuumeilu väistynyt. Potilas voi varsin hyvin. Voidaan sanoa, että on saavutettu osittainen hoitovaste. Tuoreessa FDG-PET-TT:ssä pitkien luiden ja lyyttisten luustomuutosten alueella havaittiin korostunut glukoosiaineenvaihdunta, mikä sopii aktiiviseen tautiin. Myös suurentuneessa pernassa nähtiin poikkeava, korostunut glukoosiaineenvaihdunta. Jatkohoitoa pohditaan.

Ritva Kauppinen-Mäkelin: Onnittelemme Kalevi Laitista! Johdonmukainen analyysi johti oikeaan diagnoosiin. Lisäksi erityiskiitos hienosta radiologisesta työskentelystä. ■

KALEVI LAITINEN, dosentti, sisätautien erikoislääkäri
HYKS, naistenklinikka

ANTTI LAMMINEN, dosentti, radiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HYKS, HUS-Röntgen, Meilahti

PEKKA ANTTILA, LL, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
HYKS, hematologian klinikka

MARTINA LOHMAN, dosentti, radiologian erikoislääkäri, vs. kliininen opettaja
HUS-Röntgen

MARJA-LIISA KARJALAINEN-LINDSBERG, dosentti, patologian erikoislääkäri
HUSLAB, transplantaatiopatologian laboratorio

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Dion E, Graef C, Miquel A, ym. Bone involvement in Erdheim-Chester disease: imaging findings including periostitis and partial epiphyseal involvement. *Radiology* 2006;238:632–9.
- Drier A, Haroche J, Savatovsky J, ym. Cerebral, facial, and orbital involvement in Erdheim-Chester disease: CT and MR imaging findings. *Radiology* 2010;255:586–94.
- Furmanczyk PS, Bruckner JD, Gillespy T, 3rd, Rubin BP. An unusual case of Erdheim-Chester disease with features of Langerhans cell histiocytosis. *Skeletal Radiol* 2007;36:885–9.
- Haroche J, Arnaud L, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:53–9.
- Jantunen E, Kettunen J, Niemitukia L, ym. Primaarit luumyloomat. KYS:n kokemukset 1990–2003. *Duodecim* 2004; 120:2681–7.
- Loddenkemper K, Hoyer B, Loddenkemper C, ym. A case of Erdheim-Chester disease initially mistaken for Ormond's disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:50–5.
- Mills JA, Gonzalez RG, Jaffe R. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 25-2008. A 43-year-old man with fatigue and lesions in the pituitary and cerebellum. *N Engl J Med* 2008;359:736–47.
- Niskanen L. Runsavirtsaisuus (polyuria) [päivitetty 9.7.2009]. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim 2009. www.terveysportti.fi, artikkeli ykt00271 (010.001)
- Pineles SL, Liu GT, Acebes X, ym. Presence of Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis in the same patient: a report of 2 cases. *J Neuroophthalmol* 2011;31:217–23.
- Sabattini E, Bacci F, Sagrarnoso C, Pileri SA. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica* 2010; 102:83–7.
- Schalin-Jäntti C, Vikki MT, Mäkitie O. Fibroottinen dysplasia. *Suom Lääkäril* 2007;62:2259–66.
- Sedrak P, Ketonen L, Hou P, ym. Erdheim-Chester disease of the central nervous system: new manifestations of a rare disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:2126–31.
- Spyridonidis TJ, Giannakenas C, Barla P, Apostolopoulos DJ. Erdheim-Chester disease: a rare syndrome with a characteristic bone scintigraphy pattern. *Ann Nucl Med* 2008;22:323–6.
- Stull MA, Kransdorf MJ, Devaney KO. Langerhans cell histiocytosis of bone. *Radiographics* 1992;12:801–23.
- Sundaram C, Uppin Shantveer G, Chandrashekar P, Prasad VB, Umadevi M. Multifocal osseous involvement as the sole manifestation of Rosai-Dorfman disease. *Skeletal Radiol* 2005;34:658–64.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, ym., toim. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4. painos. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2008.
- Weitzman S, Jaffe R. Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:256–64.
- Wilejto M, Ablu O. Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:90–6.

Summary

Thirst and extensive bone lesions in a previously basically healthy woman

A previously quite healthy 65-year-old woman sought emergency hospital care due to fatigue, weight loss and sensation of thirst appearing over a couple of months. Further analysis revealed a process affecting the neurohypophysis and extensive lytic sclerotic bone lesions. Eventually a rare generalized underlying disease was unraveled: the diagnosis included both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease.