

Epäselvä kuumeilu, suurentunut plasman ferritiinipitoisuus ja nopeasti kehittynyt monielinvaurio

Aiemmin terveelle 40-vuotiaalle miehelle ilmaantui epäselvää kuumeilua, niveleireita, alaraajan laskimotukos ja ohimenevä maksa-arvojen suurentuminen sekä iho-oireita, joita selviteltiin polikliinisesti. Tietokonetomografiassa havaittiin suurentuneita imusolmukkeita, mutta näytteenotosta pidättäytyttiin. Mikrosyyttisen anemian lisäksi todettiin seerumin ferritiini- ja interleukiini 2:n reseptorin pitoisuuksien suurentuneen. Anamnestisten tietojen perusteella potilaalle aloitettiin tuberkuloosi- ja borreliosisilääkehoito. Näistä huolimatta kuumeilu jatkui ja potilaalle kehittyi muutamassa päivässä monielinvaurio.

Potilas on 40-vuotias tietoliikennealalla työskentelevä mies, joka on asunut toistakymmentä vuotta ulkomailla ja matkustanut runsaasti. Ulkomaalaistaustaisen vaimon kolme sukulaista oli kuollut tuberkuloosiin 1990-luvulla. Lähisuvussa ei ole ollut infektioalttiutta tai reumatauteja.

Potilasta oli tutkittu ulkomailla epäselvän kuumeen, hypersedimentaation, nivelturvotusten ja kyhmyruusun vuoksi reilun vuoden ajan. Alaraajan syvän laskimotukoksen hoidoksi hän sai viikon ajan pienimolekyylisiä hepariinia ja kuuden kuukauden ajan varfariinia. Toistuvia venesektioita oli tehty ilmeisesti suurentuneen ferritiinipitoisuuden vuoksi. Vartalon positroniemissiotomografiassa (PET) todettiin suurentuneita imusolmukkeita, jotka sittemmin pienentyivät. Potilas oli välillä kuumeeton ja työkykyinen. Pisin

kuumejakso kesti noin yhdeksän viikkoa. Paino oli laskenut vuodessa 10 kiloa, ja hemoglobiinipitoisuus pieneni arvosta 130 g/l arvoon 100 g/l. Vuoden kestäneet iho-oireet käsittivät kohonneita läiskiä ja ”tiikerinraapimia”. Reidessä havaitun halkaisijaltaan 10 cm:n mittaisen ihomuutoksen vuoksi potilas sai viikon ajan keftriaksonia ja sen jälkeen kefaleksiinia, sillä epäiltiin borrelioosia.

Potilaan muutettua takaisin Suomeen hän tuli työterveyslääkärin lähettämänä poliklinikkaan. Diagnooseiksi epäiltiin anemiam, kyhmyruusua, hemokromatoosia, epäselvää infektiota, sarkoidoosia ja lymfoomaa. Tuolloin hänen lääkityksensä oli kefaleksiini nieluinfektion vuoksi sekä testosteronivalmiste. Laboratoriotutkimusten tuloksia on esitetty TAULUKOSSA 1.

Viikon päästä sairaalassa jatkettiin kuumeettoman ja yleistilaltaan kohtalaisessa kunnossa olevan miehen tutkimuksia. Sydämen ja keuhkojen auskultaatiossa ei todettu poikkeavaa. Molemmiin puoliin kaulaa havaittiin lievästi suurentuneita imusolmukkeita ja iholla vitiligoläiskiä. Reisien takaosassa havaittiin rusehtavaa, osin sinipunertavaa kyhmyistä muutosta, joka sopi kyhmyruusuun. Oikeassa nilkassa oli halkaisijaltaan 10 cm:n mittainen tarkkarajainen punoittava ihomuutos, ja sääriässä havaittiin vastaavia pienempiä leesioita. Ihotautilääkärin konsultaatiossa otettiin kaksi ihobiopsiaa, joissa ei todettu maligniteettia. Lymfocytaarisen ihoreaktion perusteella epäiltiin kyhmyruusun jälkitilaa tai lievää ekseemaa.

Työdiagnoseiksi asetettiin tuberkuloosi mutta borreliosisiakin pidettiin mahdollisena. Lääkitykseksi aloitettiin keftriaksoni las-

TAULUKKO 1. Potilaan alkuvaiheen laboratorioarvoja verestä, plasmasta tai seerumista määritettynä (suluisia viitearvo).

Hb	96 g/l	(134–167)
MCV	70 fl	(82–98)
Leukosyytit	12,1 x 10 ⁹ /l	(3,4–8,2)
Neutrofiilit	7,1 x 10 ⁹ /l	(1,5–6,7)
Trombosyytit	374 x 10 ⁹ /l	(150–360)
Lasko	37 mm/h	(alle 20)
CRP	95 mg/l	(alle 3)
Kreatiniini	65 µmol/l	(60–100)
ASAT	48 U/l	(15–45)
ALAT	66 U/l	(10–70)
Bilirubiini	7 µmol/l	(4–20)
LDH	432 U/l	(115–235)
Ferritiini	2 640 µg/l	(10–220)
IL2R	2 196 kU/l	(160–620)
Lysotsyymi	16,1 mg/l	(1,7–6,1)
ACE	35 U/l	(alle 75)
ADA	101 U/l	(4–30)
TK	93 U/l	(alle 8)

LDH = laktatidehydrogenaasi, IL2R = interleukiini 2:n reseptori, ACE = angiotensiinikonvertaasi, ADA = adenosiniindeaminaasi, TK = tymidiinikinaasi

kimonsisäisesti sekä isoniatsidi, rifampisiini, pyrasiiniamidi ja moksifloksasiini. Keuhkojen natiiviröntgenkuvauksessa ei todettu poikkeavaa, eikä sittemmin tehdyssä vartalon tietokonetomograssa (TT) saatu myöskään viitteitä tuberkuloosista. Ihonäytteen, luuydinaspiraatin ja virtsan tuberkuloosivärjäys ja -viljely olivat negatiiviset, samoin kuin nukleiinihappo-osoitus likvorista ja ihobiopsiasta. Myöskään tuberkuloosille spesifisessä veren lymfosyyttien gammainterferonitestissä (TbIFNg) ei todettu tuberkuloosiin viittaavaa. Borreliavastaineita ei todettu seerumissa eikä likvorissa, ja nukleiinihappo-osoitus ihobiopsiasta ja likvorista oli myös negatiivinen.

Potilas oli hidastunut, minkä vuoksi tehtiin pään TT ja vahvakenttämagneettikuvaus, joissa ei todettu erityistä. Selkäydinnesteen solumäärä oli normaali, mutta proteiinipitoisuus oli lievästi suurentunut (522 mg/l, viitealue 150–450 mg/l) samoin kuin IgG-pitoisuuskin

(87 mg/l, viitealue 13–36 mg/l). Vartalon TT:ssä havaittiin lymfadenopatiaa vasemmassa kainalossa ja soliskuopassa. Lisäksi perna oli kookas (pituusmitta 14 cm). Imusolmukkeiden kirurgista poistoa näytteeksi suunniteltiin. Potilaan vointi oli tässä vaiheessa kohtalainen ja hän kävi kotilomilla.

Sitten ilmaantui laskimotukoksen aiheuttama vasemman yläraajan turvotus, johon aloitettiin daltepariinihoito. Seuraavana päivänä annetun trombolyytisihoidon (alteplaasi) vaste oli osittainen. Vaikka hepariinin indusoimaa trombosytopeniaa ei havaittu, vaihdettiin hoidoksi fondaparinuksi. Hyytymistekijätutkimuksissa todettiin suuri hyytymistekijän VIII pitoisuus (374 %, viitealue 52–148 %) sekä pidentynyt trombiiniaika (35 s, viitealue 17–25 s). Varjoainekuvauksen jälkeen ilmaantuneen urtikarian vuoksi aloitettiin prednisolonilääkitys annoksella 20 mg/vrk. Luuydinaspiraatissa havaittiin reaktiiviseksi sopivia muutoksia. Veren sivelyvalmisteen mikroskopiassa havaittiin raharullamuodostusta, hypokromiaa ja mikrosytoosia sekä joitakin atyyppisiä lymfosyyttejä. Kristabiopsiassa todettiin reaktiiviseksi tulkittava granulocytopoieesin hyperplasia.

Kuumeilu jatkui mikrobi- ja kortikosterooidilääkityksestä huolimatta. CRP-pitoisuus suureni arvoon 179 mg/l. Aiemmin todetun hypokromisen mikrosyyttisen anemian lisäksi todettiin neutrofiilivaltainen leukosytoosi (leukosyyttien määrä oli 13,1 x 10⁹/l). Trombosyyttien määrä oli viitealueella. Prednisoloniannosta lisättiin kolminkertaiseksi ja keftriaksonin tilalle vaihdettiin meropenemiin ja vankomysiiniin yhdistelmä.

Potilaan vointi huononi edelleen, hänelle ilmaantui nesteretenttiota ja plasman kreatiniinipitoisuus suureni. Kaikukuvauksessa havaittiin turpeat munuaiset ja kookas perna. Natiiviröntgenkuvauksessa sydän oli kookas ja keuhkoissa laskimoverentungosta sekä pleuranestettä. Sydämen systolinen toiminta oli kaikukuvauksessa hyvä. Merkkejä endo- tai myokardiitista ei havaittu. Hemoglobiinipitoisuus oli pienentynyt arvoon 83 g/l, ja nyt todettiin lievää trombosytopeniaa (125–113 x 10⁹/l). Lisäksi ilmeni selvä maksa-arvojen suurentuminen (ASAT 1 000 U/l, ALAT 347 U/l, bili-

rubiini 65 µmol/l) sekä suurentunut plasman LDH-pitoisuus (1 944 U/l). Kuvantamistutkimuksessa virtaukset maksan verisuonissa olivat normaalit eikä pesäkemuutoksia todettu.

Kuumeilu jatkui horkkamaisena ja hengitystaajuus tiheni yli 40 kertaan minuutissa. Potilaan happisaturaatio oli maskia käytettäessä noin 90 % ja systolinen verenpaine 90 mmHg. Tehovalvonnassa havaittiin septinen sokki. Veriviljelyistä ei ollut löytenyt aiheuttajamikrobia. Potilaalla todettiin selvä laktasidemia (plasman laktaattipitoisuus 7,9 mmol/l, viitealue 0,5–2,2 mmol/l), asidoosi (valtimoveren pH 7,19, viitealue 7,35–7,45) ja emäsyylimäärä (–16 mmol/l, viitealue –2,5–2,5). Hypotension vuoksi aloitettiin noradrenaliini-infuusio, ja hengitysvajauksen vuoksi potilas siirrettiin teho-osastolle respiraattorihoitoon. Samalla aloitettiin jatkuva hemofiltratiohoito sekä verenkierron tukemiseksi vasopressiinilääkitys.

Tässä vaiheessa plasman triglyseridipitoisuus oli suuri (5,75 mmol/l, viitealue alle 2 mmol/l), plasman ferritiinipitoisuus erittäin suuri (48 600 µg/l) ja interleukiini 2:n (IL-2) reseptorin pitoisuus suuri (7 590 kU/l). Plasman albumiinipitoisuus oli pienentynyt (20 g/l, viitealue 36–45 g/l), ja lisäksi todettiin hyponatremia (plasman natriumpitoisuus 128 mmol/l, viitealue 137–145 mmol/l). Veren sivelyvalmisteessa osa lymfosyyteistä oli kookkaita, ja ilmiötä epäiltiin virusinfektion aiheuttamaksi. Veren lymfosyyttien virtaus-sytometrisessä tutkimuksessa 95 % soluista oli CD3-postitiivisia T-lymfosyyttejä, 4 % oli luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja) ja vain 0,5 % oli CD19-positiivisia B-lymfosyyttejä. Kokonaislymfosyyttimäärä oli $2,44 \times 10^9/l$ (viitealue 1,3–3,6). Noin 98 % T-soluista ilmensi T-solureseptorin alfa- tai beetaketjuja. CD4-positiivisten solujen määrä oli pieni ($0,19 \times 10^9/l$) ja CD8-positiivisten solujen määrä lisääntynyt ($2,4 \times 10^9/l$, viitealue 0,2–0,9).

Pohdinta

Potilaan tautihistoria oli monivaiheinen. Käytettävissä oli sairaskertomustietoja Suomesta vajaan kuukauden ajalta. Jaksoittainen kuu-

TAULUKKO 2. Epäselvän kuumeen etiologia tekijöitä.

Infektiot
Märkäpesäke
Tuberkuloosi
Endokardiitti
Osteomyeliitti
Riketsia-, klamydia- ja spirokeettataudit
HIV
Herpesvirukset (CMV, EBV)
Parasiittitaudit (histoplasmoosi)
Maligniteetit
Lymfoomat
Leukemiat
Kiinteät kasvaimet
Histosytoosit
Tulehdukselliset taudit
Reumataudit (PAN, PMR, GCA, WG, JRA, Stillin tauti)
Crohnin tauti
Sarkoidoosi
Muut
Subakuutti tyreoidiitti, hypertyreosi
Kikuchin tauti (nekrotisoiva lymfadeniitti)

CMV = sytomegalovirus, EBV = Epstein–Barrin virus, PAN = polyarteritis nodosa eli valtimoiden kyhmytulehdus, PMR = polymyalgia rheumatica, GCA = jättisoluarteriitti, WG = Wegenerin granulomatoosi, JRA = lastenreuma

meilu oli kestänyt jo yli vuoden ennen kotimaahan paluuta. Loppuvaiheessa potilaan kunto heikkeni nopeasti, hänelle kehittyi monielinvaurio ja hän menehtyi. Suurin pulma on löytää taudinkuvalle yhteinen nimittäjä, joka voisi selittää loppuvaiheen nopean taudinkehityksen.

Pohdinnan taustaksi sopivia kliinisiä vinkkejä ovat pitkäkestoinen kuumeilu ja lymfadenopatia. Laboratoriovinkiksi sopisi erityisesti jo pidemmän aikaa kestänyt plasman suuri ferritiinipitoisuus. Tärkeitä laboratoriomittareita ovat myös IL-2:n reseptorin suurentunut pitoisuus sekä veren lymfosyyttien pintamerkkitutkimus. Tärkeitä puuttuvia tietoja ovat erityisesti imusolmukebiopsian histopatologiset löydökset, sillä biopsiaa ei ollut

TAULUKKO 3. Stillin taudin kliinisiä piirteitä ja laboratoriolöydöksiä. Omalla potilaallamme havaitut merkitty tummennetulla.

Kliiniset piirteet
Korkea kuume (yli 39 °C) Lohenpunainen, läiskäinen tai jaksottainen ihotuma, kyhmyruusu
Niveltulehdus, nivelkipu
Imusolmukkeiden suurentuminen
Pernan suurentuminen
Keuhkopussitulehdus
Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS)
Laboratoriolöydöksiä
Laskon ja CRP:n suurentuminen erityisesti periodisesti
Leukosytoosi, trombosytoosi, anemia
ASAT ja ALAT suurentuneet
Plasman ferritiini suurentunut
IL-2-reseptorin pitoisuuden suurentuminen
Ei reumatekijää, ei tumavasta-aineita

otettu. Myös potilaan tuore luuydintutkimus (edellinen tehty kaksi viikkoa ennen kliinisen tilanteen romahtamista) voisi olla avuksi, ja mahdollisesti loppuvaiheen kehitystä selittäisi myös Epstein–Barrin viruksen (EBV) nukleinihappo-osoitus.

Potilaalla täytyvät kaikki kolme klassisen epäselvän kuumeen (FUO, fever of unknown origin) kriteeriä: 1) toistuva kuume (yli 38,3 °C), 2) kuumeen kesto yli kolme viikkoa ja 3) etiologiseen diagnoosiin ei päästy kolmen päivän sairaalatutkimuksien tai kolmen poliklinikakäynnin aikana (1). FUO on sisätautiopin klassikkoja, ja sen mahdollisia syitä on runsaasti. Tavanomaisesti syyt voidaan jakaa kolmeen ryhmään: infektiot, maligniteetit ja autoimmuunitaudit (TAULUKKO 2) (1, 2, 3).

Infektio selittäisi huonosti potilaan pitkää taudinkuvaa. Märkäpesäkkeitä ei todettu. Tuberkuloosista ei löydetty minkäänlaista näyttöä eikä usean viikon ajan hoitotulosten perusteella määritetyllä lääkityksellä saatu vastetta. Transtorakalisessa tutkimuksessa ei havaittu endokardiittiin viittaavaa, eikä toistetuissa veriviljelyissä ollut kasvua. HIV-testitulokset

olivat negatiiviset. Potilaalla todettiin IgG-luokan sytomegalovirus (CMV)- ja EBV-vastaaineita. Nukleinihappo-osoitustutkimuksista ei ole tietoa. EBV aiheuttaa mononukleosin ja liittyy moniin lymfoomiin, erityisesti endemiseen Burkittin lymfoomaan ja eräisiin harvinaisiin T-solulymfoomiin. Potilaalla ei havaittu lymfosytoosia, mutta CD8-positiivisten T-lymfosyyttien määrä oli lisääntynyt. Myös veren sivelyvalmisteen epäkypsät lymfaattiset solut voisivat olla joko virusinfektioon liittyviä tai neoplastisia. EBV ja CMV saattavat laukaista hemofagosyyttisen lymfoblastosytoosin (HLH), joka potilaalle epäilemättä loppuvaiheessa kehittyi.

Lymfooma voisi tulla kyseeseen. Potilaan imusolmukkeiden suurentuminen havaittiin jo ulkomailla, joskin se oli ilmeisesti ohimenevää. Loppuvaiheessa imusolmukkeet olivat suurentuneet sekä soliskuopassa että kainaloissa, mutta niistä ei otettu biopsiaa, joka olisi ollut diagnoosin kannalta tärkeä tutkimus. Pari viikkoa ennen potilaan kuolemaa tehdyissä luuydintutkimuksissa ei ollut merkkejä syövästä, mutta tauti on voinut edetä ripeästi. Suurentunut perna sopii lymfoproliferatiiviseen tautiin. Tymidiinikinaasi liittyy lisääntyneeseen solujen proliferaatioon esimerkiksi akuuteissa ja kroonisissa leukemioissa ja lymfoomissa. Koska taudinkuva vaikeutui merkittävästi, voisi suurentunut plasman LDH-pitoisuus (1900 U/l) muiden selittävien tekijöiden puuttuessa sopia lymfoproliferatiiviseen tautiin. Usein kortikosteroidihoito poistaa tai ainakin merkittävästi lievittää lymfoomaan liittyvää kuumeilua. Tässä tapauksessa näin ei kuitenkaan käynyt, mutta kuumeilu on osin liittynyt muuhun prosessiin kuin mahdolliseen lymfoproliferatiiviseen tautiin. Anamneesi on lymfaattista maligniteettia ajatellen melko pitkä. Toisaalta imusolmukkeiden pienentyminen ei suoraan puhu maligniteettia vastaan, koska ilmiö tunnetaan esimerkiksi follikulaarissa lymfoomassa ja angioimmunoblastisessa T-solulymfoomassa. Onkin mahdollista, että potilaalla aiemmin todetut imusolmukkeiden suurentumat ovat edustaneet reaktiivista muutosta ja loppuvaiheessa ilmaantuneet neoplastista, mutta tämä jää spekuloinniksi.

Reumatologinen perustauti voisi selittää kuumeilua ja muuta oireistoa, koska kiistattomia tulehdukselliseen tilaan sopivia muutoksia oli havaittavissa. Lasko oli alle 50 mm/h ja CRP 70–180 mg/l. Tulehdukselliseen aktiiviteettiin sopivat niin ikään suurentuneet plasman ferritiini- ja IL-2:n reseptorin pitoisuudet. Laajat reumaimmunologiset kokeet jäivät negatiivisiksi. Potilaalla ei todettu reumatekijää, tumavasta-ainetitteri oli 320 (viitealue alle 320) ja värjäytymiskuvio oli täplikäs. Komplementin osat 3 ja 4 olivat toistuvasti viitealueella eikä kiertäviä immunokomplekseja havaittu. Sen enempää myeloperoksidaasivasta-aineita kuin ANCA-vasta-aineitakaan ei havaittu, eikä taudinkuva viitannut vaskuliittiin. Kokonaiskuva ja monet laboratoriolöydökset sopivat Stillin tautiin (yleisoireinen lastenreuma) (TAULUKKO 3). Niukat tiedot pitkän ajan taudinkuvasta tekevät päätelmän kuitenkin epävarmaksi, eikä iho-oireisto sovi Stillin tautiin. Loppuvaiheessa potilaalle kehittyi makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS), jonka vuoksi Stillin taudin pois sulkeminen on myös haaste (4, 5).

Monielinvaurio (hypotensio, happetusongelma, akuutti munuaisten vajaatoiminta ja asidoosi) ilmeisesti johti lopulta potilaan kuolemaan teho-osastolla.

Potilaan taudinkuva ja laboratoriolöydökset sopivat erityisesti loppuvaiheen osalta hyvin MAS:n diagnoosiin (6, 7) (TAULUKKO 4). Kaikki MAS:n kliiniset piirteet täyttyivät, ja laboratoriolöydöksistä puuttuivat ainoastaan leukopenia, makrofagiaktivaatiota kuvastava liukoinen antigeeni CD163 sekä hypofibrinogenemia. Nykykäsityksen mukaan MAS on sama oireyhtymä kuin sekundaarinen hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH) (8).

HLH:n kliinisinä kriteereinä ovat kuume ja pernan suurentuminen. Laboratoriokriteereistä tärkeimpiä ovat sytopeniat (Hb alle 100 g/l, veren neutrofilien määrä alle $1 \times 10^9/l$, trombosyyttien määrä alle $100 \times 10^9/l$), hypertriglyseridemia (yli 3 mmol/l) tai hypofibrinogenemia (alle 1,5 g/l), hyperferritinemia (yli 500 µg/l, yli 3000 µg/l spesifisempi) sekä suuri IL-2:n reseptorin pitoisuus (liukoinen CD25-antigeeni) (yli 2400 kU/l). Hemofa-

TAULUKKO 4. Makrofagiaktivaatio-oireyhtymän (MAS eli sekundaarinen hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, HLH) kliinisiä piirteitä ja laboratoriolöydöksiä kirjallisuuden mukaan ja omalla potilaallamme.

Kliiniset piirteet	Potilaalla
Kuumeilu	Kyllä
Pernan suurentuminen	Kyllä
Keskushermosto-oireet	Kyllä, hidastuneisuus
Hemostaasin häiriöt	Laskimotukokset
Laboratoriolöydökset	
Anemia, leukopenia, trombosytopenia	Kyllä, paitsi leukopenia
Maksa-arvojen suurentuminen	Kyllä
Hypertriglyseridemia	Kyllä
Suurentunut LDH-pitoisuus	Kyllä
Hyponatremia	Kyllä
Hyvin suuri ferritiinipitoisuus	Kyllä
Suuri IL-2:n reseptorin pitoisuus	Kyllä
NK-solujen väheneminen ja toiminnan heikkeneminen	Määrä vähentynyt, ei toimintatutkimuksia
sCD163	Ei tutkittu
Pidentynyt trombiiniaika	Kyllä
Hypofibrinogenemia	Ei tietoa
Fibriinin hajoamistuotteiden lisääntyminen	Kyllä (tuore tukos)

LDH = laktaattidehydrogenaasi, IL = interleukiini, NK-solu = luonnollinen tappajasolu, sCD163 = liukoinen CD163-antigeeni (makrofagiaktivaation mittari)

gositytoosia on usein todettu luuytimessä, pernassa tai imusolmukkeessa. Potilaamme täytti kaikki HLH:n kliiniset kriteerit sekä neutropeniaa ja trombosytopeniaa lukuun ottamatta myös laboratorioskriteerit. Luuydinnäytteissä ei kuitenkaan havaittu hemofagosytoosia.

HLH:n etiologinen luokittelu on esitetty TAULUKOSSA 5. Familiaalista tautimuotoa on kuvattu pääosin lapsilla, ja se liittyy usein perfortiinigeenin mutaatioon tai muihin mutaatioihin (9). Sukuanamneesiin puuttuminen ja oirekuva tekevät tämän mahdollisuuden epätodennäköiseksi. Myöskään virusten tai lääkkeiden laukaisemasta HLH:sta on tuskin kyse. Potilaan HLH liittyy lymfoproliferatiiviseen maligniteettiin ja mahdollisesti T-solulymfoomaan. Tätä diagnoosiehdotusta tukevat monet havaitut immunologiset poikkeavuudet (positiivinen Coombsin koe, hypergammaglo-

TAULUKKO 5. Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin (HLH) etiologiaa tekijöitä.

Familiaalinen
Primaariset immuunipuutostilat ADA:n puute X-kromosomissa periytyvä LPD Chediak-Higashin oireyhtymä Perforiinigeenin mutaatiot Munc13-4-proteiinin mutaatiot Monogeeniset jaksoittaiset kuumeet
Sekundaarinen
Infektiot (CMV, EBV, VZV, HHV-6, HIV, tuberkuloosi, histoplasmoosi, sienet) Lymfaattinen maligniteetti (erityisesti T-solulymfoomat ja malignit histiosytoosit) Immuunipuutostilat (hoitoperäiset tai hankitut) Lääkkeet (ASA, NSAID, salatsosulfapyridiini, etanersepti, anakinra, kulta, metotreksaatti, infliksimabi, penisillamiini)

ADA = adensiinideaminaasi, LPD = lymfoproliferatiivinen sairaus, CMV = sytomegalovirus, EVB = Epstein-Barrin virus, VZV = varicella-zostervirus, HHV-6 = ihmisen herpesvirus, ASA = asetyylisalisyylihappo, NSAID = ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet

bulinemia, raja-arvoiset histonivasta-aineet), suurentunut LDH-pitoisuus, mahdollisesti poikkeava lymfosyyttiprofiili. Ainoastaan histopatologinen ja immunohistokemiallinen varmuus lymfoomasta (ja hemofagosytoosisista) puuttuvat. HLH:ta on kuvattu useantyyppisen T-solulymfooman yhteydessä. Tällaisia ovat muun muassa subkutaaninen pannikulii-

tinkaltainen T-solulymfooma, nasaalisen tyyppin ekstranodaalinen NK/T-solulymfooma, aggressiivinen NK-soluleukemia, angioimmunoblastinen T-solulymfooma (10), enteropatiaan liittyvä T-solulymfooma (11) ja tarkemmin määrittelemätön perifeerinen T-solulymfooma (12).

Stimuloituneella immuunivasteella on tärkeä osuus HLH:ssa. Kyseessä on siis hyperinflammatorinen tila. CD8-positiivisilla T-lymfosyyteillä ajatellaan olevan keskeinen osuus tautiin liittyvien elinvaurioiden ilmaantumisessa (13). Näiden lymfosyyttien sytolyytisissä granuloissa on useita entsyymejä (muun muassa perforiini, grantsyymi, seriininkaltaiset proteinaasit), jotka aiheuttavat kudosaurioita. T-solut ja aktivoituneet makrofagit tuottavat runsaasti tulehdusta aiheuttavia sytokiineja (gammainterferoni, IL-6, IL-18, TNF- α), jotka välittävät myös kudosaurioita. MAS ja HLH ovat vakavia tautitiloja, joiden ensisijaisena hoitona on kortikosteroidilääkitys ja sekundaarisissa muodoissa perustaudin hoito tai laukaisevan tekijän poistaminen.

Diagnoosiehdotukseni on, että potilaalle ilmaantui viime vaiheessa HLH tai MAS. Perustauti on T-soluinen lymfoproliferaatio, jonka tarkempi kuvaus jää patologille. Epäselväksi jää, selittääkö lymfoproliferatiivinen tauti koko puolentoista vuoden taudinkuvan. On mahdollista, että potilaalla on ollut aluksi jokin tulehduksellinen tauti, esimerkiksi epätäydellinen aikuistyyppin Stillin tauti.

Potilastapauksen kulusta

Hannu Nuutinen: Vakavan sairauden loppuvaiheen erittäin suureen ferritiinipitoisuuteen saat-
taa myötävaikuttaa myös maksaiskemian aiheut-
tama maksasolunekroosi, jolloin ferritiiniä vapau-
tuu verenkiertoon.

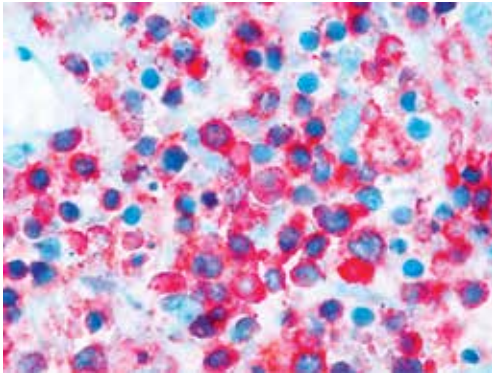
Esa Jantunen: Ferritiinipitoisuus yli 10000 $\mu\text{g/l}$ viit-
taa vahvasti hemofagosyyttiseen oireyhtymään.

Pekka Anttila: HLH:n hoidossa on menestykselli-
sesti käytetty muun muassa siklosporiinia, etopo-
sidia ja deksametasonia.

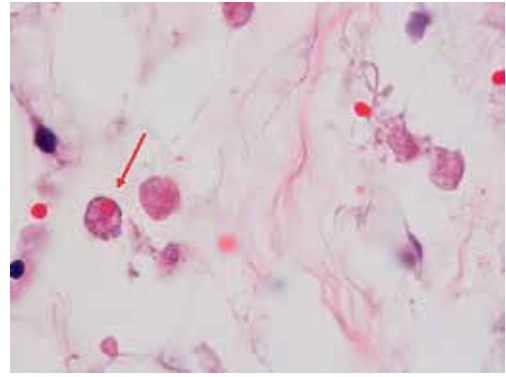
Esa Jantunen: Tässä tapauksessa sairauden kulku
oli varsin rajua.

Riitta Lassila: Tällä nuorehkolla miehellä oli ollut
alaraajan syvä laskimotukos ja nyttemmin yläraa-
jan tukos. Oliko hänelle tehty hyytymishäiriön sel-
vityksiä, esimerkiksi fosfolipidivasta-aineoireyhty-
män osalta?

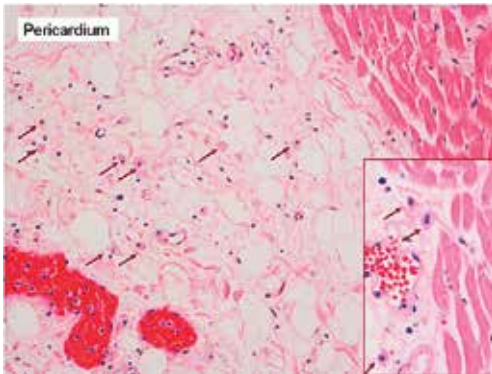
Esa Jantunen: Loppuvaiheen löydökset sopivat
disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaati-
on (DIK) tyyppiseen tilaan. Valitettavasti fibrino-
geenitulosta ei ole käytettävissä, sen pitoisuus on
HLH:ssä pieni ja jopa ennusteellinen.



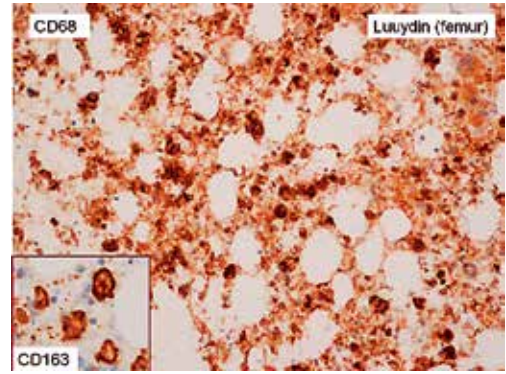
KUVA 1. Imusolmukkeen atyyppisiä T-lymfosyyttejä (CD3-värjäys, punainen). Potilaamme yleistyneen lymfadenopatian aiheuttajaksi paljastui perifeerinen T-solulymfooma.



KUVA 2. Luuytimen retikuloendoteliaalisissa soluissa esiintyi vilkasta hemofagosytoosia. Monosyytti- ja makrofagilinjaisten solujen immunohistokemiallinen CD163-antigeenivärjäys.



KUVA 3. Hemofagosytoosia esiintyi sydänpuussissa ja -lihaksessa.



KUVA 4. Potilaan keskushermostossa havaittua erytrofagosytoosia hypofyysin alueella.

Lisätiedot potilaasta

Ruumiinavauksessa vatsaontelosta löydettiin lievähköä lymfadenopatiaa. Imusolmukkeiden mikroskooppinen rakenne oli vahvasti poikkeava. Lymfaattiset follikkelit olivat regressiivisiä, ja niiden välinen T-solualue oli korostunut. Sen hallitsevana solutyypinä olivat voimakkaasti atyyppiset CD3-positiiviset T-soluiset blastit (KUVA 1), jotka ilmensivät alfa- tai beetatyyppistä T-solureseptoria. Grantsyymi B -positiivisia sytotoksisia granuloita esiintyi melko runsaasti. Histopatologinen kuva vastaa perifeeristä T-solulymfoomaa.

Lymfoomasolujen lomassa samoin kuin muualla retikuloendoteliaalijärjestelmässä,

kuten ruumiinavausvaiheessa luuytimessä (KUVA 2) ja kookkaassa 467 gramman painoisessa pernassa, esiintyi runsaasti hemofagosyyttisiä histiosyyttejä, mikä tuki HLH-diagnoosia. Niiden määrä oli lisääntynyt myös peri- ja myokardiumissa (KUVA 3) sekä alueittain keskushermostossa, selvimmin hypofyysissä (KUVA 4).

Luuytimen aspiraatiotutkimuksessa ennen kuolemaa havaittiin lähinnä reaktiivisiksi tulkittavia muutoksia, muun muassa yksittäisiä atyyppisiä lymfosyyttejä, eivätkä löydökset selvittäneet etiologiaa. Vuorokausi ennen potilaan menehtymistä hänelle tehtiin ääreisveren sivelyvalmisteen morfologinen tutkimus, jossa osa lymfosyyteistä todettiin atyyppisiksi,

lähinnä reaktiivisiksi. Lymfosyyttien immunofenotyyppityksessä valtaosa lymfosyyteistä (87 %) oli CD3- ja CD8-positiivisia sytotoksisia tai säätelijä-T-soluja siten, että CD4- ja CD8-T-solujen suhde oli poikkeuksellisen pieni (alle 0,1). Tutkitut T-solut olivat normaaliin tapaan TCR- α/β -positiivisia, CD2-positiivisia ja CD5-positiivisia sekä pääosin CD56-nega-

tiivisia ja CD57-negatiivisia. Immunofenotyyppin perusteella ei ole arvioitavissa, edustavatko CD3- ja CD8-positiiviset T-solut reaktiivista muutosta vai mahdollisesti leukemisoitunutta lymfoomaa. T-solujen mahdollinen klonaalisuus tulisi pyrkiä osoittamaan esimerkiksi T-solureseptorigeenien uudelleenjärjestymätutkimuksen avulla.

Loppukeskustelu

Tom Pettersson: Ymmärrän hyvin, että potilaan oireisto herätti aluksi epäilyn aikuisen Stillin taudista. Hemofagosyyttinen oireyhtymä eli MAS voi kehittyä aikuisen Stillin taudin pohjalta, ja makrofaagien tuottaman IL-1 β :n vaikutus saattaa selittää suuren osan oireista ja löydöksistä. Stillin taudin ja MAS:n hoidossa on menestyksellisesti käytetty IL-1:n estäjiä (14).

Esa Jantunen: Laboratoriotulokset mukaan luetuna DIK-löydökset ja hypertriglyseridemia sopivat hyvin MAS:ään, jossa havaitaan myös CRP- ja ferritiinipitoisuuksiin nähden pienentynyt lasko, jonka selitykseksi tarjoutuu tilaan liittyvä hypofibrinogenemia.

Pekka Anttila: HLH:n diagnoosi voidaan tehdä myös ilman morfologista vahvistusta, kunhan riittävä määrä muita kriteereitä on olemassa. Jos MAS ei liity maligniteettiin, ei HLH-diagnoosia käytetä.

Kimmo Porkka: HLH:n voivat käynnistää monet syyt, kuten juuri T-solulymfooma ja virusinfektiot,

erityisesti herpesryhmän virukset. Tehtiinkö potilaalle molekyylogeneettisiä tutkimuksia?

Marja-Liisa Karjalainen-Lindsberg: T-solureseptorigeenin uudelleenjärjestymätutkimus tehdään herkästi T-solukloonin osoittamiseksi, kun epäillään T-soluisia lymfoproliferatiivisia tiloja, mutta tuorenäytteet ovat usein välttämättömiä. Tässä tapauksessa käytettävissä ei ollut molekyylogeneetiikkaan sopivaa näytemateriaalia. Kudosleikkeestä tehty EBV- (EBER-värjäys in situ) sekä immunohistokemialliset CMV- ja HHV-8-määritykset jäivät negatiivisiksi.

Veli-Jukka Anttila: HLH:n tai T-solulymfoomien taustalla oleva T-solukloonin voi tunnetusti olla hyvin pieni. Ei ole harvinaista, että näiden potilaiden verestä voidaan PCR-menetelmällä osoittaa EBV:n nukleinihappoa, mutta tätä pidetään yleensä sekundaarisena ilmiönä.

Esa Jantunen: Potilaalla ei todettu IgM-luokan EBV-vasta-aineita.

Lopuksi

Epäselvän kuumeilun tavallisimmat aiheuttajat ovat infektiot, maligniteetit ja autoimmuunitaudit. Potilaamme tapauksessa hoito suuntautui tuberkuloosin ja borreliosisin suuntaan, mutta kliininen tilanne vaikeutui, ja potilaalle kehittyi sittemmin nopeasti kuolemaan johtanut monielinvaurio. Taustalta paljastui T-solulymfoomaan liittyvä HLH. Imusolmukenäytteen otto olisi voinut johtaa varhaisempaan lymfooman diagnoosiin, mutta arvoitukseksi jää, olisiko lymfooman hoidon aloittaminen estänyt monielinvaurion kehittymisen. Aktiivinen kudoksenäytteiden otto on kehittyneistä laboratorio- ja kuvantamismenetelmistä huolimatta yhä tärkeää epäselvän kuumeen selvityksessä. ■

ESA JANTUNEN, ma. sisätautiopin professori
Itä-Suomen yliopisto ja KYS:n medisiininen keskus, sisätaudit

SANNA SIITONEN, dosentti, erikoislääkäri, HUSLAB
Meilahden sairaala, Helsingin yliopistollinen keskussairaala

MARJA-LIISA KARJALAINEN-LINDSBERG, dosentti, osastonylilääkäri, HUSLAB
Meilahden patologian laboratoriot

SIDONNAISUUDET

Esa Jantunen: Luentopalkkio (Sanofi, Astra Zenaca), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Novartis, GlaxoSmithKline, Sanofi, Mundipharma)

Sanna Siitonen: Ei sidonnaisuuksia

Marja-Liisa Karjalainen-Lindsberg: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Blossom DB, Salata RA. Fever of undetermined origin. Kirjassa: Andreoli TE ym. (toim.) Cecil Essential of medicine, 7. painos. Amsterdam: Elsevier 2007, s. 897–900.
2. Larson EB, Featherstone HJ, Peterdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970–1980. *Medicine* 1982;61:269–92.
3. Knockaert DC, Vandeschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003; 253:263–75.
4. Chen PD, Yu SL, Chen S, Weng XH. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. *Clin Rheumatol* 2012;31:175–81.
5. Vanderschueren S, Hermans F, De Munter P, Knockaert D. Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:514–9.
6. Davi S, Consolaro A, Guseinova D, ym. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2011;38: 764–8.
7. Deane S, Selmi C, Teuber SS, Gershwin ME. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:109–20. doi: 10.1159/000312628
8. Grom AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:587–90.
9. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, ym. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 2011;118:5794–9.
10. Vella JEO, El-Daly H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with angioimmunoblastic lymphoma: a case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2012;20:606–9.
11. Amiot A, Allez M, Treton X, ym. High frequency of fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome in enteropathy-associated T cell lymphoma. *Dig Liver Dis* 2012;44:343–9.
12. Krishna R, Byrne E, Burbridge J, Salooja N, Nares KN. The Hammer-smith hospital hematopathology case of the month: hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Epstein-Barr virus associated T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1127–32.
13. Jordan MB, Hildeman D, Kappeler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood* 2004;104:735–43.
14. Nordström D, Knight A, Luukkainen R, ym. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol* 2012;39:2009–11.

Summary

Febrile episodes of unknown origin, elevated level of plasma ferritin and rapidly developed multiorgan dysfunction

A previously healthy 40-year-old man developed febrile episodes of unknown origin, articular symptoms, venous occlusion of the lower limb and transient elevation of hepatic enzymes, and cutaneous symptoms. Computed tomography scanning revealed enlarged lymph nodes, but no sample was collected. In addition to microcytic anemia, a high serum ferritin level and an increased IL-2 receptor value in serum were found. Drug therapy against tuberculosis and borreliosis was started, but febrile episodes continued and in a few days the patient developed multiorgan dysfunction. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with T-cell lymphoma was revealed as the underlying condition.