

Matti Vänskä, Reetta Huttunen, Kaisa Sunela, Johanna Rimpiläinen, Sari Karlsson, Leena Keskinen, Virva Pohjolainen, Martine Vornanen ja Jari Kalliomäki

Osaatko epäillä hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia?

Hankinnainen hemofagosyyttinen oireyhtymä (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, HLH) on harvinainen hyperinflammatorinen tila. Vaikeimmissa muodoissaan se saattaa aiheuttaa nopeasti etenevän monielinvaurion ja muistuttaa kliiniseltä kavaltaan sepsistä, jolloin varhainen diagnostiikka on vaikeaa. Esittelemme erityisen vaikean hemofagosytoositapauksen.

Hankinnainen hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH) on harvinainen oireyhtymä, jolle voimakas tulehdusreaktio on luonteenomainen. Aikuisten HLH:n voivat aiheuttaa lukuisat tekijät, joista tärkeimmät ovat Epstein–Barrin viruksen (EBV) aiheuttama infektio ja muut herpesvirusinfektiot sekä non-Hodgkin-lymfoomat (**TAULUKKO 1**) (1–3). Lähinnä lapsilla tavattava primaarinen HLH liittyy synnynnäisiin geenivirheisiin (4).

Sytotoksisten tappaja-T-solujen (CD8-solut) ja luonnollisten tappajasolujen (NK-solut) toiminnan, erityisesti kohdesolun ohjelmoituneeseen solukuolemaan tähtäävän degranulaation ja siinä vapautuvan perforiiniproteiinin, häiriöt ovat keskeiset mekanismit tilan taustalla (1). Syntyy makrofagien poikkeava aktivaatiotila, jossa fagosytoosi ja antigeenin esittely lisääntyvät ja seuraa hematopoieettisten solujen fagosytoosi ja sytokiinimyrsky. Histiosyytillä tarkoitetaankin tässä yhteydessä kudoksissa toimivaa monosyytti-makrofagisarjan syöjäsolua.

Tyypilliset HLH:n kliiniset ilmentymät ovat kuume, hemofagosyytti-infiltraation aiheuttama maksan ja pernan suureneminen, trombosytopenia ja anemia, etenevä maksan toimintahäiriö ja usein vaikea monielinvaurio (1,4). Neurologiset, keuhkojen, maha-suolikanavan ja ihon oireet ovat myös tavallisia (1,4). Diagnoosi perustuu kliinisiin ja laboratoriolöydöksiin, joista mikään ei yksinään ole spesifinen

HLH:lle (**TAULUKKO 2**) (2,3,5). Patologin tekemä diagnoosi ei ole välttämätön, mutta suurelta osalta potilaista löytyy luuytimeistä hemofagosytoosia. Kokonaisuudessaan kliininen tila täyttää usein tulehdusreaktio-oireyhtymän (SIRS) kriteerit (2).

TAULUKKO 1. Hemofagosytoosin laukaisevia tekijöitä ja niiden osuus etiologisista syistä (1–3).

Infektiot (33–56 %)

Yleisin aiheuttaja: Epstein–Barrin virus
Muut herpesvirukset, sytomegalovirus
Harvinaisia aiheuttajia: HIV, hepatiitit, influenssa, parvovirus, bakteeritaudit, tuberkuloosi, loiset ja sienet

Syövät (26–49 %)

Yleisimmät aiheuttajat: B- ja T-solulymfooma, NK-solulymfooma
Leukemiat ja Hodgkinin lymfooma
Muut hematologiset syövät
Harvinaisia aiheuttajia: kiinteät kasvaimet, kuten eturauhassyöpä ja insulinooma

Autoimmuunitaudit (13–28 %)

Systeeminen lupus erythematosus ja Stillin tauti
Reuma, primaarinen sklerosoiva kolangiitti, idiopaattinen trombosytopeninen purppura

Muut (8 %)

Elinsiirto
Immunosuppressiiviset lääkkeet

Idiopaattinen tai tuntematon syy (4–34 %)

HLH:n ilmaantuvuutta ei tarkasti tunneta, mutta sen arvioidaan olevan 1/800 000 henkilövuotta (1). Hoitosuosituksia on laadittu pääasiassa lasten sekä hiljattain myös syöpiin liittyvään oireyhtymään (6). Suomessa HLH:n epidemiologiasta ei ole tehty tutkimuksia, ja kirjallisuutta on vähän (7–9). Diagnoosin teko edellyttää useimmiten ferritiini-, triglyseridi- ja fibrinogeenipitoisuuksien määrittämiä sekä liukoisen interleukiini 2 -reseptorin (CD25) määrittämisellä osoitettavan lisääntyneen T-solun aktivaation toteamista. Nämä eivät kuulu kuumeilevan potilaan rutiinitutkimuksiin. Lisäksi diagnostisissa kriteereissä mainitaan NK-solujen aktiivisuuden vähentyminen (TAULUKKO 2) (2,3,5). Histologinen diagnoosi on vaativa, joten HLH-epäilystä on hyvä mainita lähetteessä.

Oma potilas

Aiemmin terve 45-vuotias mies lähetettiin kahden vuorokauden kuumeilun jälkeen sisätautipäivystykseen heikentyneen yleisvoimien, trombosytopenian ja maksa-arvojen suurentumisen vuoksi. Hän oli tehnyt pihatöitä, muttei ollut matkustellut eikä lähipiirissä ollut hiljattain sairastettu infektioita. Ennen kuumeen nousua miehellä oli ollut lihaskipuja, turpetta leuan alla ja kipua suussa. Potilas oksensi, mutta ei ripuloinut.

TAULUKKO 2. Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin diagnostiset kriteerit HLH-2004-konsensuksen mukaan sekä näiden löydösten yleisyys kahdessa potilassarjassa (2,3,5). Toisessa potilassarjassa luuytimen hemofagosytoosi oli mukaanottokriteeri.

Diagnostinen kriteeri (diagnoosiin vaaditaan vähintään viisi kahdeksasta löydöksestä)	Löydöksen yleisyys
Kuume > 38 °C	96 %
Suurentunut perna	73–85 %
Vähintään kahden solulinjan sytopeniat	96 %
Hemoglobiiniipitoisuus < 90 g/l	55–94 %
Verihiutalemäärä < 100 x 10 ⁹ /l	86–96 %
Neutrofiilimäärä < 1,0 x 10 ⁹ /l	43–72 %
Hypertriglyseridemia tai hypofibrinogenemia	
Triglyseridipitoisuus > 2,99 mmol/l	44–73 %
Fibrinogeenipitoisuus < 1,5 g/l	38–62 %
Hemofagosytoosi kudoksenäytteessä (luuydin, imusolmuke tai perna)	89–100 %
Vähäinen tai puuttuva NK-solunaktiivisuus	50–67 %
Suuri ferritiinipitoisuus (> 500 µg/l)	100 %
Suurentunut CD25 (interleukiini 2 -reseptori)-pitoisuus	67–92 %

Työterveyshuollon vastaanotolla miehen yleistila oli kohtalainen, mutta hän oli kalpea ja hikinen. Kliinisessä tutkimuksessa ei todettu muuta poikkeavaa kuin afta nielussa. Verikokeiden tulokset on kuvattu **TAULUKKO 3**. Sisätautipäivystyksessä syntyi epäily myyräkuumeesta. Kun yleisvointi heikentyi seurannassa, potilas otettiin sairaalaan ja hänelle aloitettiin kefuroksiimilääkitys suoneen bakteeri-infektion mahdollisuuden vuoksi. Virtsassa ei ollut bakteereja.

Seuraavana päivänä potilas oli voipunut ja kuumeinen, mutta voi muuten kohtalaisesti. Oireina olivat kurkkukipu ja kuiva yskä. Erityisiä uusia kliinisiä löydöksiä ei todettu, mutta veriarvot olivat huonontuneet (**TAULUKKO 3**). Kuumetta lääkittiin maksa-arvojen suurentumisesta huolimatta pienellä annoksella paraseta-molia, ja potilasta nesteytettiin. Kefuroksiimi lopetettiin vahvan virusinfektioepäilyn vuoksi. Samana iltana potilaan yleistila heikkeni, ilmaantui hengenahdistusta ja kuume nousi yli 40 °C:seen. Hengitystaajuuksia oli noin 40/min, ja hengitysäännet olivat auskultaatioissa hiljentyneet keuhkojen alaosissa. Kehittyi vaikea hypoksemia, valtimoveren happikylläisyys oli huoneilmalla alle 70 % ja runsaalla lisähapellakin vain 80 %. Valtimoveren happiosapaine oli 6 kPa (viitealue 10,0–14,7 kPa). Keuhkokuivassa todettiin molemminpuoliset laajat infiltraatit (**KUVA 1**).

Potilas siirrettiin teho-osastolle. Virtsaneritys oli niukkaa, virtsan sedimentti puhdas ja Puumala-virusvasta-ainetestit vastattiin negatiiviseksi. Verenpaine ja syke olivat normaalit, ja potilas jaksoi puhua. Hypoksemiaa lukuun ottamatta verikaasuanalysissä ei todettu poikkeavaa, ja CPAP-hoidolla happeutumisen korjaantui (happiosapaine 9,5 kPa ja valtimoveren happikylläisyys 95 %). Keftriaksonin ja moksifloksasiinin yhdistelmä sekä oseltamiviiri aloitettiin epätyypillisen keuhko-infektion varalta.

Seuraavana päivänä hengitysvajaus vaikeutui ja virtsaneritys hiipui. Keuhkokuivassa infiltraatit olivat tiivistyneet (**KUVA 2**). Kaikukuvauksessa todettiin nestettä keuhkopusseissa molemmin puolin, muttei sydämen pumppausvajausta, hydronefroosia tai askitesta. Epäspesifisinä löydöksinä todettiin maksan periportaalin turvotus ja paksuuntuneet sappirakon seinämät. Hengitysvajauksen vaikeutumisen vuoksi potilas intuboitui ja kytkettiin hengityslaitteeseen. Ennen keuhkovaltimon katettrin laitoa potilas tarvitsi verihäilyä ja hyytymistekijöitä. Periferia oli lämmin, mutta sormissa todettiin vähäistä sinistymistä. Maksa-arvot suurenivat, trombosyyttimäärä pieneni ja hemoglobiiniipitoisuus oli nesteytykseen nähden suuri (**TAULUKKO 3**). Etiologisista tutkimuksista ei saatu viitettä taudin aiheuttajasta.

Keuhkovaltimokatettrin avulla mitatut paineet olivat koholla (keuhkovaltimoiden keskipaine yli kaksinkertainen normaaliarvoihin verrattuna, kiilapaine 14 mmHg) ja intubaatioputkesta nousi runsaasti ödeemavaahtoa,

TAULUKKO 3. Potilaan veriarvot sairaalajakson aikana.

Laboratoriokoe	Ensimmäinen päivä	Toinen päivä	Kolmas päivä	Viitearvot
Leukosyyttimäärä	4,3	4,2	7,8	3,4–8,2 x 10 ⁹ /l
Hemoglobiinipitoisuus	142	139	161	134–167 g/l
Trombosyyttimäärä	62	35	28	150–360 x 10 ⁹ /l
ALAT-pitoisuus	640	892	1611	10–70 U/l
AFOS-pitoisuus	111	103	85	35–105 U/l
Kreatiinipitoisuus	79	69	66	60–100 µmol/l
Bilirubiinipitoisuus	27	55	58	5–25 µmol/l
Laktaattipitoisuus	–	1,2	2,5	0,5–1,6 mmol/l
CRP-pitoisuus	34	50	63	0–10 mg/l

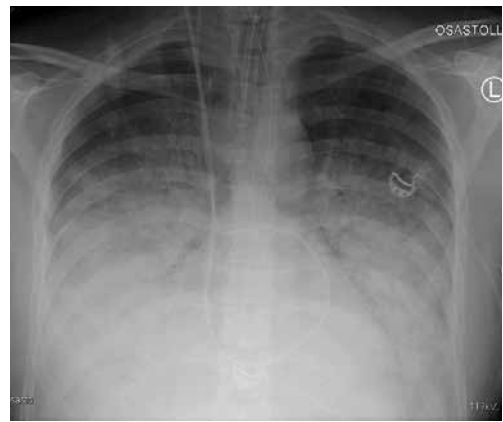
mikä sopi vaikeaan hiussuonten läpäisevyyshäiriöön. Kaasujenvaihtohäiriö vaikeutui entisestään, joten potilas käännettiin vatsa-asentoon ja aloitettiin inhaloitava typpihoito. Potilaalle kehittyi kahdentoista tunnin kuluessa intubaatiosta suuriannoksista noradrenaliinitukea (0,5 µg/kg/min) vaativa verenkiertovajaus sekä sydämen pumppausvajaus (sydämen minuutti-indeksi 1,7 l/m²).

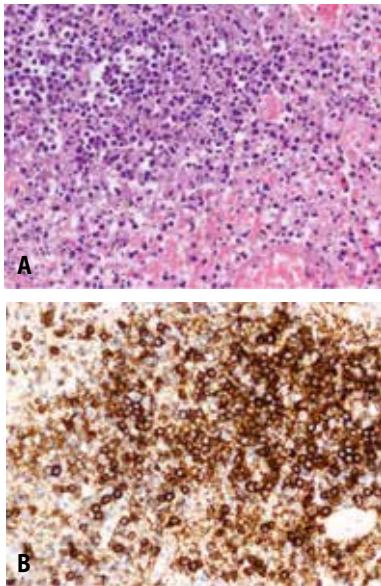
Korkean ydinlämmön (> 41 °C) laskemiseksi aloitettiin ulkoinen viilennys. Hemokonsentraatio paheni nesteytyksestä huolimatta. Hiussuonten läpäisevyyshäiriö ja siihen liittyvä kaasujenvaihtohäiriö jatkuivat vaikeina. Kahdentoista tunnin aikana kehittyi myös nopeasti anuriaan johtanut akuutti munuaisvaurio, ja asidoosin vaikeutumisen takia aloitettiin jatkuva munuaiskorvaushoito. Hoitoihin ei saatu minkäänlaista vastetta, ja hie-man yli vuorokauden kuluttua tehohoidon aloittamisesta ja alle kolmen vuorokauden kuluttua sairaalaan tulosta potilas menehtyi nopeasti edenneeseen monielinvaurioon.

Ruumiinavauksessa keuhkoissa todettiin makroskooppisesti turvotusta ja verenpurkauksia, sydänpus-

sisä nestettä ja munuaisissa turvotusta. Perna oli kongestiivinen. Maksan ja keuhkojen hiluksissa oli reaktiivisilta vaikuttavia prominentteja imusolmukkeita. Bakteeri-infektioon sopivia löydöksiä ei tullut esiin, mutta kokonaisuuden perusteella infektion aiheuttamaa monielinvauriota pidettiin todennäköisenä kuolinsyynä.

Jatkotutkimuksissa näytteiden histologisessa ja mikrobiologisessa analyysissä ei ilmennyt infektiota viittaavia löydöksiä. Peruskuolinsyöksi paljastui diffuusisti kasvava suurisolainen lymfooma, jota tavattiin poikkeavissa imusolmukkeissa ja laaja-alaisesti pernassa. Diagnoosi varmistettiin immunohistokemiallisesti. B-solumarkkerin (CD20) lisäksi kasvainsoluissa ilmentyi CD10:tä merkinä erilaistumisesta itukeskussuuntaan. Ki67-proliferaatioindeksi oli 70 %. Suurisoluisen diffuusin B-solulymfooman yhteydessä todettiin myös laajat, osittain hemorragiset, nekroottiset alueet, joissa esiintyi hemofagosytoosia (**KUVA 3**). Vastaava löydös todettiin myös maksassa, lisämunuaisissa ja luuytimessä, jossa oli lisäksi hemofagosytoosiin liittyviä reaktiivisia muutoksia.

**KUVA 1.** Keuhkokuva vuodeosastolla ennen siirtoa teho-osastolle.**KUVA 2.** Keuhkokuva seuraavana päivänä teho-osastolla.



KUVA 3. Potilaastamme otetuissa näytteissä imusolmukkeen histologiassa tulee esiin diffuusi suurisolui-nen lymfooma (A) ja hemofagosytoosi (B) (HE-värjäys, 400x). Immunohistokemiassa kasvainsoluissa ilmenny B-solumarkkeri CD20 (200x).

Pohdinta

Aiemmin terve mies sairastui akuuttiin kuume-tautiin, johon liittyi trombosytopenia, maksan toimintahäiriö, vaikea verisuonten läpäisevyys-häiriö, molemminpuolinen keuhkoinfiltraatio ja vaikea kaasujenvaihtohäiriö. Tehohoidosta huolimatta potilas menehtyi nopeasti moni-elinvaurioon. Hemofagosyyttisen oireyhtymän taustalla olleen lymfooman diagnoosin puut-tuminen, poikkeuksellisen raju taudinkuva ja muun muassa hemokonsentraatio johtivat epäilyt ensisijaisesti infektiin. Hemofagosyyttisen oireyhtymän epäilyä ei ehtinyt syntyä, joten diagnostisia tutkimuksia ei ehditty ottaa eikä immunosuppressiivista tai lymfoomaan kohdis-tettavaa hoitoa käynnistää. Lopullinen diagnoosi saatiin vasta ruumiinavauksen mikroskooppisissa lisätutkimuksissa.

HLH:n hoito on harkittava tapauskohtaises-ti. Siihen kuuluvat supportiivinen hoito, altista-van tekijän eliminointi sekä voimakkaan tuleh-duksen sammuttaminen immunosuppressiivi-silla ja sytotoksisilla lääkkeillä (4,6). Aikuisten HLH:n hoitosuosituksukset perustuvat asiantun-tijalausumiin ja lapsilla tehtyihin tutkimuksiin (5,6). EBV-infektion hoitoon ei ole olemassa hyviä viruslääkkeitä. Glukokortikoideja on käytetty HLH:n hoidossa, vaikka näyttö niiden tehosta on puutteellista. Osa asiantuntijoista suosittaa etoposidin ja deksametasonin sekä intratekaalisen metotreksaatin yhdistelmää, jos potilaalla on keskushermosto-oireita (4,6). Suoneen annettavan immunoglobuliinihoidon tehosta on julkaistu pieniä tutkimuksia, joiden tulokset ovat olleet lupaavia, ja raportteja löy-tyy myös biologisten hoitojen kuten infliksima-bin ja rituksimabin hyödyistä (1,4,10).

HLH:iin liittyy suuri kuolleisuus (61–69 %, mediaani elossaoloaika 4 kk), ja lymfoomaan liittyvä HLH on selvästi huonoennusteisempi kuin muiden tekijöiden laukaisema (mediaani elossaoloaika 2,8 kk vs 10,7 kk) (1–3,6). Keuhkoinfiltraatit ja suuret sytokiinipitoisuu-det HLH:n yhteydessä saattavat liittyä suuren-tuneeseen kuolleisuuteen (4,11). CRP-pitoi-suus voi vaihdella suuresti (3).

Lopuksi

HLH:n mahdollisuus on syytä muistaa epä-selvän voimakkaan tulehduksen yhteydessä, kun kuumeisella potilaalla on sytopenioita ja organomegalia ja hänen maksa-arvonsa ja fer-ritiinipitoisuutensa ovat suurentuneet. Tilanne voi edetä nopeasti moni-elinvaurioon. Vaikka tutkimusnäyttöä aikuisten HLH:n hoidosta on vähän, voidaan tukihoidoilla ja tulehdusta hil-litsevillä hoidoilla mahdollisesti vaikuttaa suo-tuisasti sairauden kulkuun – ainakin esittele-määmme hitaammin etenevissä tapauksissa. ■

SUMMARY

Are you familiar with hemophagocytosis?

Acquired hemophagocytic syndrome (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) is a rare, potentially life-threatening condition. Sometimes the clinical course of HLH with multiorgan failure may resemble sepsis, making timely diagnosis difficult. We present an exceptionally fierce case of hemophagocytosis.

KIRJALLISUUTTA

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, ym. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014;383:1503–16.
2. Rosado FG, Rinker EB, Plummer WD, ym. The diagnosis of adult-onset haemophagocytic lymphohistiocytosis: lessons learned from a review of 29 cases of bone marrow haemophagocytosis in two large academic institutions. *J Clin Pathol* 2016;69:805–9.
3. Schram AM, Comstock P, Campo M, ym. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a multicenter case series over 7 years. *Br J Haematol* 2016;172:412–9.
4. Brisse E, Matthys P, Wouters CH. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options. *Br J Haematol* 2016;174:175–87.
5. Henter JI, Horne A, Arico M, ym. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124–31.
6. Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, ym. Consensus recommendations for the diagnosis and management of haemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica* 2015;100:997–1004.
7. Petterson T. Kuumeilu, verenvuototaipumus ja pansytopenia keski-ikäisellä naisella. *Duodecim* 1994;110:2236–44.
8. Remes K. Hematologia. *Duodecim* 2015;131:1741.
9. Pajunen M, Kousa M. Langerhansin solujen histiosytoosi. *Duodecim* 1996;112:2399.
10. Emmenegger U, Spaeth PJ, Nefrel KA. Intravenous immunoglobulin for haemophagocytic lymphohistiocytosis? *J Clin Oncol* 2002;20:599–601.
11. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, ym. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest* 2016;149:1294–301.

MATTI VÄNSKÄ, LT, sisätautien erikoislääkäri

REETTA HUTTUNEN, LT, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri, apulaisylilääkäri

Tays, toimialue 1, sisätaudit

KAISA SUNELA, LT, syöpätautien erikoislääkäri

Tays, toimialue 2, syövänhoito

JOHANNA RIMPILÄINEN, LL, kliinisen hematologian erikoislääkäri, osastonlääkäri

Tays, toimialue 1, sisätaudit

SARI KARLSSON, LT, dosentti, anesthesiologian erikoislääkäri, tehohoidon vastualuejohtaja, ylilääkäri

Tays, toimialue 7, tehohoito

LEENA KESKINEN, LL, syöpätautien erikoislääkäri, osastonlääkäri

Tays, toimialue 2, syövänhoito

VIRVA POHJOLAINEN, LT, patologiaan erikoistuva lääkäri

MARTINE VORNANEN, LL, patologian erikoislääkäri

Fimlab Laboratoriot Oy, patologia

JARI KALLIOMÄKI, LL, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri

Tays, toimialue 7, tehohoito

SIDONNAISUUDET

Matti Vänskä: Ei sidonnaisuuksia

Reetti Huttunen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (OrionPharma, Pfizer, MSD, AstraZeneca)

Kaisa Sunela: Muut sidonnaisuudet (Bayer, Roche, GSK)

Johanna Rimpiläinen: Ei sidonnaisuuksia

Sari Karlsson: Ei sidonnaisuuksia

Leena Keskinen: Ei sidonnaisuuksia

Virva Pohjolainen: Ei sidonnaisuuksia

Martine Vornanen: Ei sidonnaisuuksia

Jari Kalliomäki: Ei sidonnaisuuksia