

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-molekyylillä 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. Hematopoieettisten 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 ilmiänsuhteen oireeton, vähäoireinen tai vakava (3,7). Taudinkuva vaihtelee perheellisistä, työssäkävivistä, aktiivista elämää viettävistä lyhytkasvuista aikuisista vaikeasti sairaisiin immuunipuotopotilaisiin.

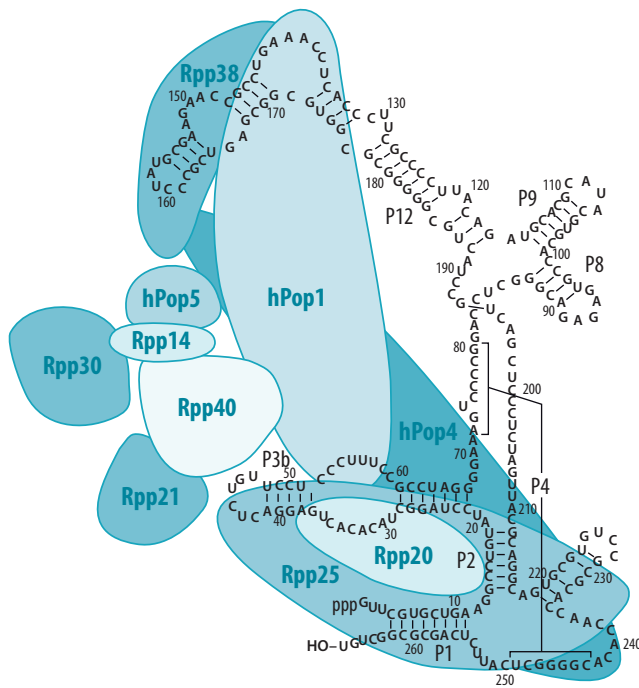
RHH on rikastunut aamilaiseen ja suoma-

laiseen väestöön, ensin mainitussa joukossa ilmaantuvuus on 1:1 340 ja jälkimmäisessä 1:23 000 elävänä syntyneellä 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-molekyyliä, 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 virheelisen *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 ribonukleasin 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 aamilaisväestössä että suomalaisilla, joilla on RHH (mutaation kantajatiheys Suomessa on 1:76) (14). RMRP-mutaatiot vähentävät geenin ilmentymisen tasoa, johtavat geenin epätasapainoon, heikentävät RMRP:n sekundaarista rakennetta tai ribonukleasi MRP-kompleksin rakennetta, mikä vähentää kompleksin entsyymiaktiivisuutta (**KUVA**) (12).

Geenien 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, signaali-transduktioon, 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 telomeraasiaktiivisuus on heikentynyt RHH:ssa (18). Lisäksi monet RHH:n kliiniset 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 poikke-

vuus ovat tärkeitä mekanismeja RHH:n immunologisten poikkeavuuksien kehityksessä.

Immuunivajeen oireet

RHH-potilaiden infektioiden 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 immuuniteetistaan (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 keskuslaskimokatetria joko ravitsemusta saadakseen tai esimerkiksi vaikean anemian yhteydessä toistuvia punasolusiirtoja 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 esiintyvyysluku 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 diagnosoimiseksi. 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 vakioidu 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 epävakaas, 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 kypsy- mistä kuvaavat pienet DNA-fragmentit)	80–100	(7,40)
Heikentynyt lymfositien aktiivisuus	69–100	(7,35)
RTE-solujen (recent thymic emigrants, tuoreimmat kateenkorvasta äärisveeriin 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 saat- taa olla merkittävä tekijä joidenkin RHH-syö- pien patogeneesissä. Tuoreissa tutkimuksissa on todettu RHH-potilaiden kohdunkaulan HPV-luvut suuriksi (8/18, 44 %) ja syylien yh- teys ihosyövän kehitykseen (27,33).

RHH-potilaille saattaa kehittyä syöpä ilman aikaisempia kliinisiä immuunivajeen oireita, joten lieväoireistenkin RHH-potilaiden sään- nöllinen seuranta on paikallaan (27). Varhai- nen lymfomadiagnoosi joko suunnitellun seulonnan tai lievienkin oireiden laukaiseman arvioinnin puitteissa parantaa eloonjääntiä (27). Kuolemaan johtavaa lymfoomaa on ha- vaittu jo niinkin nuorilla kuin kuusivuotiailla RHH-potilailla, joten tutkimuksia (kliininen tutkimus, laboratoriotutkimukset ja kuvanta- minen) pitäisi harkita jo varhaislapsuudessa (34).

Immuunivajeen laboratorioarvot

Tavallisimmat RHH-potilaiden immunologiset laboratorioarvopoikkeavuudet esitetään **TAULU- KOSSA 1**. Ne kaikki heijastavat T-solujen puut- teellista tuotantoa ja kypsymishäiriötä. Risti- riitainen yhteys on todettu vakavan RHH:n ja lymfositien aktiivisuuden sekä muiden im- munologisten rutiinilaboratoriokokeiden tulost- en välillä (7,15,35). RHH-potilaan immuno- logista seuranta vaikeuttaa laboratoriopara- metrien tulosten vaihtelu ajan myötä (7,36). RHH-potilaan immuunivajetta ei voida sulkea pois yksittäisellä näytteenotolla, vaan seuranta- ta niin lapsuus- kuin aikuisiässäkin tarvitaan.

Taudinkulku ja kuolleisuus

RHH-potilaiden kuolleisuusluvut ovat suu- rempia kuin muun väestön. Suomalaisten RHH-potilaiden vakioitun kuolleisuussuh- teen (SMR) on todettu olevan 7,0–9,3, mikä tarkoittaa kuolleisuusriskin olevan yli seitsen- kertainen (4,27). Tärkeimmät kuolinsyyt ovat lapsuudenaikaiset infektiot, syöpä nuorena ai- kuisena ja keuhkosairaus aikuisiässä (4,27).

Vastasyntyneiden vaikea lyhytkasvuisuus (suhteellinen pituus alle –4,0 keskihajontaa) korreloi selvästi RHH-potilaan varhaiseen kuo- lemaan (27). Kuitenkin myös lievemmin ly- hytkasvuisten immuunivaje saattaa olla vaikea, eikä lievää kasvuhäiriötä pitäisi tulkita mer- kiksi lievästä taudista (7,34). Vastasyntyneen vaikean lyhytkasvuisuuden lisäksi on todettu muita kliinisiä RHH-potilaiden lisääntynee- seen kuolleisuuteen yhdistyviä riskitekijöitä: Hirschsprungin tauti, keuhkokuume ensi- mäisen elinvuoden aikana tai toistuvasti ai- kuisiässä sekä autoimmuunisairaudet aikuisiäs- sä (27,37).

Vaikka immunologiset laboratorioarvot kor- reloivat huonosti RHH-potilaiden kliinisesti vaikean taudin ja ennusteiden kanssa, immu- univajeen kliinisiin oireisiin perustuvaa luokitte- lua on onnistuneesti käytetty kuolleisuusriskin arvioinnissa suomalaisessa RHH-kohortissa (27).

Potilaat voidaan luokitella kolmeen ryh- mään: oireettomiin, joiden infektiokerkyys ei ole lisääntynyt, henkilöihin, joilla on tyypilli- set 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 keskihajontaa, keuhkokuume ensimmäisen elinvuoden aikana, autoimmuunitaudit ja toistuvat keuhkokuumeet aikuisiässä) liittyvät lisääntyneeseen kuolleisuuteen.	Seurannan järjestäminen Hoitostrategian valinta
Potilaiden, joilla on kombinoituneen immuunivajeen klinisiä 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-solumääriä, mukaan lukien vähentyneitä muisti-B-solumääriä.	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 syöpärisi on lisääntynyt, erityisesti lymfooman ja ihosyövän osalta. Lymfooman varhainen tunnistaminen parantaa hoitotuloksia.	Kaikkien potilaiden syöpäseulonta seurantakäynnin yhteydessä (kliininen tarkastus, perusverenkuva ja lasiko, vatsan kaikukuvaus vuosittain; muut tutkimukset tarpeen mukaan)
Ihosyöpä on yleinen ja rajoittuu auringolle alttiille ihoalueille.	Potilaiden neuvonta aurinkosuojausjärjestelmästä
Naisilla on suuri kohdunkaulan papilloomaviruksen esiintyvyys. Myös poikkeavat papakoelöydökset ovat tavallisia.	Säännöllinen gynekologinen seuranta Papilloomavirusrokotukset
Normaalit hiukset ja immuunivajeen klinisten oireiden puuttuminen on aikaisemmin yhdistetty lievempään tautimuotoon. Pitkäaikaissurvaosassa 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 = ohutleikitetokonetomografia, 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 tautikokonaisuuden – hypotrikoosittoman metafyseaalisen kasvuhäiriön (MDWH) (38). Tautia on luonnehdittu luustosairaudeksi, joka on muuten identtinen RHH:n kanssa, mutta si-

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-hiushypoplasiapotilaiden lisääntynyt kuolleisuus liittyy infektoihin, syöpään ja keuhkosairauksiin.
- » Lapsuudessa oireettomille potilaille saat-
taa aikuisiässä kehittyä kliinisesti merkit-
tävä immuunivaje.
- » Potilaiden säännöllinen seuranta tulisi keskittää yliopistosairaaloiden immuunivajeiden diagnosointiin ja hoitoon pereh-
tyneisiin yksiköihin.

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

Immuunivajeen hoito

TAULUKOSSA 2 esitetään tuoreimmat tutkimus-
löydökset suomalaisista RHH-potilaista ja
niiden vaikutukset potilaiden hoitoon. Kaikki
RHH-potilaat pitäisi säännöllisesti arvioida im-
muunivajeen kehittymisen osalta. RHH-poti-
laiden toistuvien hengitystieinfektioiden hoito
ei eroa muista primaaristen immuunipuutosai-
rauksien hoidosta. Infektioita voidaan välttää
riittävällä rokotussuojalla (pneumokokkiroko-
te ja vuosittaiset influenssarokotteet) sekä tie-
tyissä tapauksissa mikrobilääkeprofylaksilla tai
immunoglobuliinikorvaushoidolla.

RHH-potilailla usein esiintyvien keuhko-
sairauksien vuoksi säännöllinen keuhkojen toi-
minnan arviointi ja keuhkojen kuvantaminen
olisi suotavaa, erityisesti oireileville potilaille.
Bronkiektasiat pitää diagnostisoida ja hoitaa te-
hokkaasti vaikeiden keuhkovaurioiden ehkäise-
miseksi. Tällä voidaan merkittävästi vaikuttaa
RHH-potilaiden aikuiskuolleisuuteen. Bron-
kiektasioiden hoitovaihtoehtoja ovat kuntoutus
ja liikunta, samoin kuin mikrobilääkkeet, erityi-
sesti makrolidit, ja muutkin lääkehoidot (29).
Esimerkiksi pitkäaikainen klaritromysiinihoito
on parantanut keuhkosairautta potevan RHH-
lapsen bronkiektasiatautia (20).

Syövän ehkäiseminen on RHH:n yhteydes-
sä ratkaisevan tärkeää, ja seuraavien seikkojen

tulisi sisältyä yleisiin suosituksiin: UV-valolta
suojaaminen, tupakoinnin välttäminen, säteily-
altistuksen vähentäminen kuvantamisessa ja ro-
kottaminen HPV:tä vastaan. RHH-potilaiden
syöpäalttius on syytä huomioida seurannan
aikana. Huolellinen ihon tarkistus ja luomien
seuranta ihosyövän havaitsemiseksi, säännöllin-
en gynekologinen tutkimus kohdunkaulasyö-
vän varhaiseksi diagnosoimiseksi sekä imusol-
mukesuurentumien tai verenkuvamuutosten
varhainen lisäselvittely kuuluvat RHH-potilai-
den rutiinimaiseen seurantaan.

Hematopoeettisen kantasolusiirron tulokset
on raportoitu yli 40 RHH-potilaasta. Seuranta-
aikana (9 kk–20 vuotta) ja siirron jälkeen elos-
saolo-osuus oli 76 % (37). Suurimmalla osalla
näistä potilaista todettiin siirron jälkeen nor-
maali immuunisolumäärä (22,40). RHH-po-
tilaille tehty kantasolusiirto saattaa tasapainot-
taa ja parantaa keuhkojen toimintakykyä sekä
pysäyttää bronkiektasioiden etenemisen (22).
On kuitenkin muistettava, että jo olemassa
oleva keuhkosairaus voi altistaa siirron jälkeen
vaikealle keuhkojen käänteishyljintäsairauDEL-
le. Kantasolusiirto myös vähentää primaarista
immuunivajetta sairastavien potilaiden syö-
päriskiä, 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 va-
linta vaikeaa sekamuutoista immuunipuutosta
poteville RHH-potilaille, eivät kantasolusiir-
ron 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, jot-
ka täyttävät vaikean sekamuutoisen immu-
nipuutoksen kriteerit (27,42). Sen vuoksi olisi
ongelmallista, että kantasolusiirrosta mahdolli-
sesti hyötyvät potilaat valittaisiin yksinomaan
saatavilla olevien laboratorioparametrien pe-
rusteella. Vastasyntyneiden seulonta vaikean
sekamuutoisen 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 tuli- si 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 infektiotautien 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 Sigrd 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, Einarsson 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/β-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.