

Kimmo Halt, Minna Honkila, Riitta Niinimäki, Janna Saarela, Mikko Seppänen, Mervi Taskinen, Kim Vettenranta ja Terhi Tapiainen

Perinnöllinen hemofagosyyttinen oireyhtymä – harvinainen imeväisen kuumeen syy

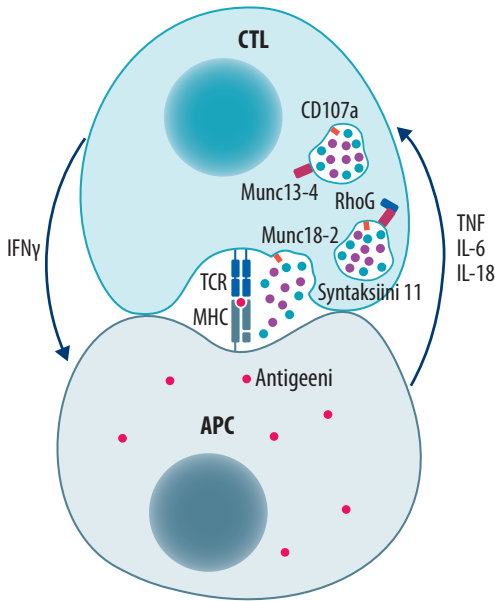
Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH) on henkeä uhkaava tulehdusreaktio, jonka syntymekanismina on T-imusolujen ja makrofagien keskinäinen sytokiinivälitteinen aktivaatio. Taudin tunnusmerkkejä ovat epäselvä ja pitkittynyt kuume, maksan ja pernan suurentuminen sekä verenkuvan solupuutokset. Perinnöllinen HLH (FHL) on ryhmä geneettisiä sairauksia, joissa tauti kehittyy ensimmäisten elinkuukausien aikana muutoin terveelle lapselle. FHL johtuu sytotoksisten imusolujen kyvyttömyydestä tuhota tulehdusvasteen herättäneet antigeeniä esittelevät solut, mistä seuraa sytokiinivälitteinen itseään voimistava tulehdusreaktio. FHL:n hoito perustuu T-solujen tukahduttamiseen ja allogeeniseen kantasolusiirtoon. FHL on harvinainen mutta merkittävä erotusdiagnostinen vaihtoehto, kun kuumeisen imeväisen verenkuvassa havaitaan solupuutoksia. Taudin nopea tunnistaminen on tärkeää, jotta tehokas hoito päästään aloittamaan ennen monielinvauriota.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HSL) on henkeä uhkaava tulehdusreaktio, jonka pääoire on epäselvä ja pitkittynyt korkea kuume. Muita tavallisia löydöksiä ovat maksan ja pernan suurentuminen sekä verenkuvan solupuutokset. Tavanomaisen tulehdusparametrien ohella makrofagien aktivaatiota mittaava ferritiini ja T-imusolujen aktivaatiota mittaava interleukiini 2:n reseptorin aktiivisuus ovat yleensä huomattavan suuria (1). Moniin geneettisiin tauteihin liittyy alttius HLH:lle, mutta merkittävin se on perinnöllisessä taudissa (FHL), jossa HLH kehittyy usein jo imeväisiässä (2).

FHL erottuu muista HLH:lle altistavista taudeista myös siinä, että sen kehittyminen ei vaadi välttämättä erillistä laukaisevaa tekijää (2,3). FHL kuvattiin vuonna 1952, jolloin tauti sai nimensä kudoksiin tunkeutuneiden punasolujen fagosytoivien histiosyyttien eli kudonmakrofagien mukaan (4). Ilman hoitoa FHL johtaa kuolemaan muutamassa kuukaudessa (5). Infektiot, autoimmuunisairaudet ja syövät voivat johtaa ilman tunnistettavaa geneettistä syytä syntyvään sekundaariseen HLH-tautiin. Tässä katsauksessa keskitytään perinnölliseen FHL-tautiin, jonka hoito on allogeeninen kantasolusiirto.

TAULUKKO 1. Perinnöllistä hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia aiheuttavat geenivirheet. Kaikki tautimekanismin yhistetyt geenit koodaavat sytotoksisten imusolujen tappomekanismia ohjaavia valkuaisia (35–38).

Geenin nimi (viite)	Valkuaisen nimi	Taudin nimi	Valkuaisen tehtävä
<i>PRF1</i> (35)	Perforiini	FHL2	Aukkojen muodostus sytotoksisen tapon kohteena olevan solun solukalvolle
<i>UNC13D</i> (36)	Munc13-4	FHL3	Sytotoksisten jyvästen ankkurointi
<i>STX11</i> (37)	Syntaksiini 11	FHL4	Sytotoksisten jyvästen sisällön vapauttaminen
<i>STXBP2</i> (38)	Munc18-2	F5	Sytotoksisten jyvästen sisällön vapauttaminen



KUVA. Antigeeniä esittelevä solu (APC) pilkkoo mikrobien valkuaiset aminohappoketjuiksi, jotka se yhdistää MHC-reseptoriin. Sytotoksisen T-imusolun (CTL) T-solureseptori (TCR) tunnistaa antigeenisia peptidijä MHC-luokan I molekyyliessä ja aktivoituu vuorovaikutuksessa antigeeniä esittelevän solun kanssa. Luonnollisilla tappajasoluilla (NK-solut) on puolestaan erilainen tunnistusmekanismi. T-imusolu erittää gammainterferonia ($\text{IFN}\gamma$). Gammainterferoni aktivoi antigeeniä esittelevää solua, jollaisena myös makrofagi toimii. Vasteena gammainterferonille antigeeniä esittelevä solu erittää tuumorinekroositekijää (TNF) sekä interleukiineja 6 ja 18 (IL-6, IL-18). Normaalisti sytotoksinen imusolu tappaa tunnistamansa kohdesolun, mukaan luettuna antigeeniä esittelevän solun, mistä seuraa sytokiinin erityksen loppuminen. Kohdesolun tappo tapahtuu grantsyymia ja perforiinia sisältävien sytotoksisten jyvästen välityksellä. Jyväset kuljetetaan solukalvon pinnalle, jossa ne Munc13-4- ja RhoG-valkuaisten avustuksella kiinnittyvät solukalvoon sekä syntaksiini 11- ja Munc18-2-valkuaisten toiminnan vaikutuksesta purkautuvat ulos. Sytotoksisen jyväsen lipidikalvolla oleva CD107a-molekyyli päätyy solukalvolle, kun jyvänen yhdistyy siihen. Perforiini puhkoo kohdesoluun aukkoja, joista grantsyymi pääsee sisään ja käynnistää ohjelmoituneen solukuoleman. Perforiiniin liittyvä tauti on häiriintynyt, jolloin tulehdusvastetta aktivoiva heräte ei sammu normaaliin tapaan.

Epidemiologia ja etiologia

FLH:n alkua ajoittuu yleensä imeväisikään, ja sen ilmaantuvuus on suurin alle kolmen kuukauden ikäisillä lapsilla (5,6). Sen akuutti ensi-

ilmentymä voi kuitenkin tapahtua missä iässä tahansa. Taudin ilmaantuvuudeksi on ruotsalaisaineistossa arvioitu 1:50 000 vastasyntyneitä kohti (6). Noin puolelta imeväisikäisistä HLH-potilaista taudille löytyy geneettinen selitys (2,7).

Autosomissa resessiivisesti periytyvä FHL jakaantuu viiteen alatyypiin (FHL1–5), joista FHL2–5:n molekyyli-tason mekanismi on tunnistettu ja liittyy sytotoksisten imusolujen tappomekanismin häiriöön (TAULUKKO 1). Patogeeniset variantit tautigeeneissä johtavat niiden koodaaman proteiinin toiminnan vähentymiseen. Ehdokkaana FHL6-alatyypiksi on suomalaiselta lapselta löydetty RHOG-geenin patologiseen varianttiin liittyvä tauti (8).

Tautimekanismi

Sytotoksisen imusolun kyvyttömyys tuhota antigeeniä esittelevä solu johtaa FHL:ssä jatkuvaan itseään vahvistavaan tulehdusreaktioon (KUVA) (9). Normaalitylanteessa sytotoksiset T-imusolut ja luonnolliset tappajasolut (NK-solut) tappavat kohteekseen valikoituneet solut mukaan lukien alun perin immuunivasteen herättäneet antigeeniä esittelevät solut (10).

Tappomekanismi perustuu sytotoksisten imusolujen jyvästen sisältämään grantsyymientsyymiin, joka käynnistää kohdesolussa ohjelmoituneen solukuoleman. Imusolun kohdatessa kohteensa muodostuu niiden solukalvojen välille immunologinen synapsi, jonka läheisyyteen imusolun sytotoksiset jyväset kulkeutuvat mikrotubulusvälitteisesti (11). Jyväset varustetaan pinnaltaan Munc13-4-valkuaisella, joka RhoG:n kanssa ankkuroi ne solukalvolle (8,11). Lopullista jyväsen sulautumista solukalvon kanssa ohjaavat Munc18-2- ja syntaksiini 11 -valkuaiset (11). Immunologisen synapsin rakoon vapautunut perforiini polymerisoituu kohdesolun kalvolla ja muodostaa siihen aukkoja, joista grantsyymi pääsee läpi. Antigeeniä esittelevän solun kuoleman myötä immunologinen heräte väistyy ja tulehdusta välittävien sytokiinin erityminen loppuu (10).

Kahden alleelin toiminnanvähennysmutaatio FHL-geeneissä (TAULUKKO 1) johtaa joko sytotoksisten jyvästen erityksen häiriöön tai

niiden sisältämän perforiinin puutteelliseen toimintaan, joista seuraa antigeeniä esittelevän solun säästyminen kuolemalta (10). Antigeenistimulaation jatkuessa tappaja-T-solut erittävät makrofageja aktivoivaa gammainterferonia (1,12). Makrofagit vastaavat T-imusolujen signaalointiin tuottamalla tulehdusta välittävää tuumorinekroositekijää (TNF) ja interleukiinia 6 sekä soluvälitteistä immuniteettia vahvistavaa interleukiinia 18 (1,12). Näin muodostuu itseään vahvistava sytokiinivälitteinen tulehdusreaktio, jonka lopputuloksena on monielinvaurio immuunisolujen kertyessä kudoksiin (13).

Kliininen taudinkuva

FHL:stä kärsivä lapsi on yleensä selvästi sairas. Lähes kaikilla potilailla on epäselvä korkea kuume ja osalla keltaisuutta sekä ihottumaa (5). Maksa ja perna ovat lähes poikkeuksetta suurentuneet tulehdussolukertymän merkinä (5). Miltei puolella potilaista on lisäksi neurologisia oireita kuten yliärttyvyyttä ja kohtausoireita (14). HLH voi alkaa tavallisena infektiona, joka on yleinen laukaiseva tekijä FHL-potilailla (2).

Tavanomaisissa päivystyksellisissä laboratoriotutkimuksissa havaitaan veren kuvan solupuutokset vähintään kahdessa solulinjassa sekä suurentunut C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuus (15,16). Keskushermoston tulehduksen merkinä aivo-selkäydinnesteessä on yleensä runsassoluisuutta ja suurentunut proteiinin pitoisuus (14). Aivojen magneettikuvauksessa voidaan todeta muun muassa aivoturvotusta, -atrofiaa ja -nekroosia (14).

Esimerkipotilas

Potilastapaus on aiemmin perheen luvalla kuvattu kansainvälisessä julkaisussa (8). Terveen 23-vuotiaan äidin poikavauva syntyi täysiaikaisena 2720 gramman painoisena. Apgarin pistemäärä oli 10/10/10, ja lapsi kotiutui normaaliin neuvolaseurantaan. Perhe hakeutui terveyskeskuspäivystykseen lapsen kuumeen ja poikkeavan itkuherkkyyden vuoksi hänen ollessaan neljän kuukauden ikäinen.

Kliinisen tutkimuksen aikana lapsi parahteli, ja poikkeavina löydöksinä todettiin kalpea iho ja suurentunut perna. Verikokeissa hemoglobiinipitoisuus oli 66 g/l

Ydinasiat

- ▶ Perinnöllinen hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi on harvinaistauti, jossa imeväisen hallitsematon tulehdusreaktio vaatii nopean hoidon ja allogeenisen kantasolusiirron.
- ▶ Hallitsemattoman tulehdusreaktion aiheuttaa imusolujen geneettinen kyvyttömyys tuhota antigeeniä esittelevä solu.
- ▶ Tyypilliset oireet ovat selvästi sairaan imeväisen epäselvä ja pitkittynyt kuume, veren kuvan solupuutokset sekä maksan ja pernan suurentuminen.
- ▶ Koko genomin tai eksomin sekvensointi on nykyisin tärkeä osa vaativaa äkillisesti sairastuneiden lapsipotilaiden harvinaistautien täsmällistä diagnostiikkaa.

(viitearvo 100–136 g/l), valkosolumäärä $5,0 \times 10^9/l$ ($6–17,5 \times 10^9/l$), verihiutalemäärä $12 \times 10^9/l$ ($200–450 \times 10^9/l$) ja CRP-pitoisuus 24 mg/l. Potilas lähetettiin veritautiepäilyn vuoksi yliopistolliseen sairaalaan.

Septisesti sairaan oloiselle imeväiselle aloitettiin viljelynäytteiden oton jälkeen suonensisäinen mikrobilääkehoito. Valkosolujen erittelylaskennassa todettiin granulosityttien varhaismuotoja sekä 4 % blasteja. Luuytimessä ei kuitenkaan havaittu leukemiaan viittaavia löydöksiä. Aivo-selkäydinnesteessä oli punasoluja $15 \times 10^6/l$ ($< 1 \times 10^6/l$), valkosoluja $13 \times 10^6/l$ ($< 3 \times 10^6/l$) ja proteiinia 1509 mg/l (< 450 mg/l).

Potilaalle ohjelmoitiin HLH:n diagnostiset näytteet, joiden tulokset olivat poikkeavat: seerumin ferritiinipitoisuus oli 1149 µg/ml (22–322 µg/ml), plasman triglyseridipitoisuus 3,86 mmol/l, plasman fibrinogeenipitoisuus 0,7 g/l (2–4 g/l) ja plasman liukoisen interleukiini-2:n reseptorin aktiivisuus 14 611 kU/l (160–620 kU/l). Tarkennetussa luuytimen CD68-värväyksessä todettiin hemofagosyyttisiä makrofageja. NK-solujen toimintakokeissa havaittiin heikentynyt sytotoksisten jyvästen erittyminen.

Potilas sai kansainvälisen HLH-2004-ohjelman mukaisen immunosuppression ja allogeenisen kantasolusiirron (17,18). Klassisten FHL-geenivarianttien sijaan potilaalla todettiin patogeeniset *RHOG*-geenin peittyvästi periytyvät variantit. *RHOG*-puutoksen osoitettiin immunologisissa tutkimuksissa aiheuttavan sytotoksisten T-imusolujen ja NK-solujen poikkeavan toiminnan, mikä johti hallitsemattomaan tulehdusreaktioon (8).

TAULUKKO 2. Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin diagnostiset kriteerit.

A. Tunnistettu patologinen geenivariantti

TAI

B. Vähintään viisi kriteeriä täyttyy:

1. Kuume vähintään 38,5 °C
2. Suurentunut perna
3. Vähintään kahden solulinjan solupuutos ääreisve-
ressä (Hb < 90 g/l tai < 100 g/l vastasyntyneellä,
verihiihtalemäärä < 100 x 10⁹/l, neutrofiilimäärä
< 1 x 10⁹/l)
4. Plasman triglyseridipitoisuus ≥ 3,0 mmol/l tai plas-
man fibrinogeenipitoisuus ≤ 1,5 g/l
5. Hemofagosytoosi luuytimessä, pernassa, imusol-
mukkeessa tai maksassa
6. Vähäinen luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen)
aktiivisuus
7. Seerumin ferritiinipitoisuus > 500 µg/l
8. Liukoisen interleukiini 2:n reseptorin aktiivisuus
> 2 400 KU/l

Diagnosointi

HLH:n diagnosointi kuuluu aina erikoissai-
raanhoitoon. Diagnoosi tehdään kliinisten diag-
nostisten kriteerien mukaan, jos geenivastaus ei
ole käytettävissä tai on negatiivinen (**TAULUK-
KO 2**) (18,19). FHL-diagnoosi edellyttää kui-
tenkin geenivirheen tunnistamista. Diagnosti-
sissa kriteereissä sytokiinin suoria vaikutuk-
sia edustavat kuume sekä TNF:n aiheuttama
verisolujen puutos ja hypertriglyseridemiana
ilmenevä lipoproteiinilipaasin toiminnan esto
(12,20). T-soluvälitteistä tulehdusreaktiota ku-
vastaa suuri liukoisen interleukiini 2:n resepto-
rin aktiivisuus plasmassa (12). Interleukiini 2
-reseptorin aktiivisuuden laboratoriovastaus
saattaa kuitenkin tulla hitaasti.

Aktivoituneet makrofagit puolestaan erittä-
vät ferritiiniä sekä plasminogeenin aktivaatto-
ria, joka pilkkoo fibrinogeenia ja pienentää sen
pitoisuutta plasmassa (15). Ferritiinipitoisuu-
den mittaaminen on yleensä nopeasti saatavilla oleva
tutkimus, joka kliinikon kannattaakin muistaa
perustutkimuksena selvästi sairaan potilaan
epäselvän ja pitkittyneen kuumeen diagnosoin-
nissa. Lasko voi fibrinogeenin pitoisuudesta
riippuvana arvona olla voimakkaaseen tuleh-
dukseen nähden pieni. Makrofagiaktivaation

merkinä on myös luuydinnäytteessä mahdol-
lisesti todettava hemofagosytoosi (13).

Immunologisista erityistutkimuksista tar-
kimmin HLH:n mekanismia selvittävät NK-
solujen toimintaa mittaavat menetelmät (21).
Jyvästen erittymistä voidaan tutkia virtaus-
sytometrialla, jolla pystytään havaitsemaan sy-
totoksisesta jyväsestä solukalvoon yhdistynyt
CD107a-molekyylä (**KUVA**). Virtaus-
sytometria on saatavilla kaikissa yliopistosairaaloissa Suo-
messä. CD107a-molekyylin määrä solukal-
volla on vähentynyt FHL3–5-alytyypeissä ja
RHOG-puutoksen yhteydessä (8,21). Perfo-
riinipuutoksessa jyvästen erittyminen tapahtuu
normaalisti, joten CD107a-tutkimuksen sijasta
se voidaan todeta perforiinivärjäyksellä.

Kaikissa FHL-alytyypeissä on heikentynyt
NK-soluvälitteinen tappo, jota voidaan mitata
radioaktiivisen kromin vapautumisena NK-
solujen tuhoamista K562-soluista (21). Vaikka
keskushermostomuutokset eivät kuulu HLH:n
diagnoosikriteereihin, niin hoitoon vaikuttava-
na tekijänä taudin mahdolliset keskushermos-
toilmentymät tutkitaan aivojen magneettiku-
vauksella ja aivo-selkäydinnäytteellä.

Erotusdiagnoosi

Geneettisestä syystä johtuvan FHL:n lisäksi
muut sairaudet voivat johtaa HLH:n tautimu-
toon etenkin imeväisiä ohittaneilla potilailla
(2,3,22). Osa syistä liittyy muihin tunnettuihin
geneettisiin syihin (**TAULUKKO 3**). Ilman tun-
nistettavaa geneettistä syytä syntyvään sekun-
daariseen HLH-tautiin voivat johtaa infektiot,
autoimmuunisairaudet ja syövät.

Geneettisistä sairauksista Griscellin, Ché-
diak–Higashin ja Hermansky–Pudlakin oire-
yhtymiin liittyy FHL:n tapaan sytotoksisen
imusolujen toimintahäiriöstä johtuva HLH ja
sen lisäksi osittainen okulokutaaninen albinis-
mi (1). X-kromosomaalisille lymfoproliferatiivisille
sairauksille tyypillistä on vaikea Epstein–
Barrin virus (EBV) -infektio ja sen laukaisema
HLH (23). Näiden lisäksi primaariset immu-
nipuutokset, synnynnäiset aineenvaihduntasai-
raudet ja inflammasomisairaudet ovat mahdol-
lisia HLH:na ilmeneviä geneettisiä sairauksia
(3,24).

X-kromosomaalisten lymfoproliferatiivisten sairauksien ohella EBV voi aiheuttaa HLH:n ilman geneettistä poikkeavuuttakin joko suoraan tai aiheuttamana lymfooman seurauksena. EBV:n lisäksi muutkin herpesryhmän virukset voivat laukaista HLH:n (25). Näistä etenkin imeväisikäisten osalta on tärkeää huomioida herpes simplex -virus (26). Tuberkuloosi, histoplasmoosi, leishmaniaasi ja malaria ovat harvinaisia HLH:n syitä (15,25,26).

Autoimmuunisairauksista yleisöreinen lastenreuma voi laukaista HLH:n, jolloin siitä käytetään nimitystä makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (1). EBV:n aiheuttamien lymfoomien lisäksi leukemioita ja kiinteitä kasvaimia on kuvattu HLH:n aiheuttajina, joten luuydinnäytteet, kattavat kuvantamiset sekä kudospälytökset epäilyttävistä muutoksista ovat tarpeellisia (1,15,23).

Hoito

Ilman hoitoa FHL johtaa kuolemaan (5). Hoito perustuu tautimekanismin pysäyttämiseen immunosuppressiivisin lääkkein. Sen jälkeen potilasta hoidetaan allogeenisella kantasolusiirrolla. Nämä hoidot yhdistävä kansainvälinen HLH-94-hoito-ohjelma on parantanut FHL-potilaiden erittäin huonoa ennustetta niin, että kolmen vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta yli puolet potilaista on elossa (5,27).

Induktioidossa etoposidilla ja deksametasonilla käynnistetään T-imusolujen ohjelmoitunut solukuolema, ja niiden toiminta lamataan siklosporiinilla (18,28). Näin sytokiinin tuotto vähentyy ja tulehdusta voimistava kierre katkeaa. Jos potilaalla on keskushermostoon levinnyt tauti, annetaan intratekaalista metotreksaattia (27). Emapalumabin eli gammainterferonivasta-aineen käyttö on lisääntymässä (29).

Geenivirheen vuoksi HLH-riski säilyy muuttumattomana FHL:ssä induktioidon jälkeen. Parantavana hoitona on allogeeninen kantasolusiirto, jonka myötä potilaan luuydin alkaa tuottaa toimivia sytotoksisia imusoluja. Lasten allogeeniset kantasolusiirrot on keskitetty Suomessa Helsinkiin Uuteen lastensairaalaan. Kantasolujen luovuttajan valinnassa tulee huo-

TAULUKKO 3. Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin tärkeimmät erotusdiagnostiset vaihtoehdot.

Geneettiset syyt
Familiaalinen lymfohistiosytoosi (FHL)
FHL 1–5
RHOG-puutos ¹
Primaariset immuunipuutokset
Albinismoireyhtymät
Griscellin oireyhtymä
Chédiak–Higashin oireyhtymä
Hermansky–Pudlakin oireyhtymä
X-kromosomaaliset lymfoproliferatiiviset sairaudet
XLP1 ja XLP2
Aineenvaihduntasairaudet
Lysinuurinen proteiini-intoleranssi
Galaktosemia
Gaucher'n tauti
Sekundaariset syyt
Infektiot
Epstein–Barrin virus
Tuberkuloosi
Leishmaniaasi
Histoplasmoosi
Malaria
Autoimmuunisairaudet
Yleisöreinen lastenreuma
Syövät
Lymfoomat
Leukemiat
Immuneettia aktivoiva hoito
CAR-T-soluhoito
T-soluja aktivoivat monoklonaaliset vasta-aineet

¹Tässä artikkelissa kuvattu uusi suomalaiselta imeväisel-tä tunnistettu geenivirhe, jota on ehdotettu kutsuttavan nimellä FHL6.

mioida sukulaisuovuttajien mahdollinen patologisten geenivarianttien kantajuus (3).

Ennuste

Viimeisimmän hoitokaavion (HLH-2004) mukaan hoidettujen potilaiden todennäköisyys olla elossa viiden vuoden kuluttua on 59 % koko FHL-potilaiden ryhmässä ja 70 % allogeeniseen kantasolusiirtoon saakka selvinneiden ryhmässä (17). Ennustetta huonontavat keskushermostoon levinnyt tauti, aktiivinen tulehdus kantasolusiirron yhteydessä ja alle puolen vuoden ikä hoidon alussa (30).

Lopuksi

FHL on pienten imeväisten harvinaistauti (31,32). Rajanveto FHL:n ja muiden HLH-oireyhtymien välillä voi olla vaativaa, sillä geneettinen etiologia tunnetaan puutteellisesti ja uusia tautimekanismeja tunnistetaan edelleen (8). FHL-taudin nopea tunnistaminen ja hoi-

don aloitus on potilaiden selviämisen kannalta kriittisen tärkeää. Erityisesti viime vuosina osaksi kliinistä työtä vakiintuneet koko eksomin ja genomien sekvensoinnit mahdollistavat myös akuutisti sairaiden lasten vaativan harvinaistautien täsmällisen diagnosoinnin (33,34). Myös Suomessa kyetään nykyisin harvinaissairauksien nopeaan geenidiagnosointiin. ■

KIMMO HALT, LL, lastentautien erikoislääkäri

MINNA HONKILA, LT, lastentautien erikoislääkäri, lasten infektio­lääkäri

RIITTA NIINIMÄKI, dosentti, lastentautien erikoislääkäri, lastenhematologi, osastonylilääkäri

OYS, Lasten ja naisten osaamiskeskus
Oulun yliopisto, Kliinisen lääketieteen tutkimusyksikkö

JANNA SAARELA, johtaja

Professori, Oslon yliopisto, Centre for Molecular Medicine Norway

Helsingin yliopisto, Suomen molekyyli­lääketieteen instituutti

HUS, kliinisen genetiikan yksikkö

MIKKO SEPPÄNEN, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri, osastonylilääkäri

HUS, harvinaissairauksien yksikkö

MERVI TASKINEN, dosentti, lastentautien ja lasten hematologian erikoislääkäri, ylilääkäri

HUS, lasten veri- ja syöpätautien ja kantasolusiirtoyksikkö, Uusi lastensairaala

KIM VETTENRANTA, professori, lastentautien ja lastenhematologian erikoislääkäri

HUS, lasten veri- ja syöpätautien ja kantasolusiirtoyksikkö, Uusi lastensairaala

Helsingin yliopisto

Suomen Punaisen Ristin Veripalvelu

TERHI TAPIAINEN, professori, lastentautien erikoislääkäri, lasten infektio­lääkäri

OYS, Lasten ja naisten osaamiskeskus

Oulun yliopisto, Kliinisen lääketieteen tutkimusyksikkö

Twitter: @TerhiTapiainen

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Kimmo Halt: Ei sidonnaisuuksia

Minna Honkila: Ei sidonnaisuuksia

Riitta Niinimäki: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sobi, Bayer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Octapharma, Takeda, Sobi, Novo Nordisk, EUSA Pharma), luottamustoimet (Suomen hemofilia-ryhmä, Suomen lastenhematologian ja onkologian yhdistys)

Janna Saarela: Apuraha (Sanofi-Genzyme, NovoNordisk), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi-Genzyme), luottamustoimet (ClinGen Immunology Clinical Domain Working Group (CDWG), ClinGen SCID-CID Gene Curation Expert Panel (GCEP)), muut sidonnaisuudet (VEIL.AI)

Mikko Seppänen: Luottamustoimet (HILA, STM, EMA, Helsingin yliopiston Lääketieteellinen tiedekunta, European Society for Immunodeficiencies, International Union of Immunological Societies, Inborn Errors of Immunity Expert Committee), hankkeet (HUS Toisiolakitoimikunta, HUS Tietosuojatoimikunta), muut sidonnaisuudet (CleverHealth Network (HUS, TietoErvy Oyj))

Mervi Taskinen: Ei sidonnaisuuksia

Kim Vettenranta: Apuraha (Gilead), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis), luottamustoimet (Suomen lastenhematologian ja onkologian yhdistys)

Terhi Tapiainen: Luottamustoimet (Infektio­­tutkimusyhdistys, KRAR, Pohjois-Suomen hallinto-oikeus)

KIRJALLISUUTTA

1. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2020;135:1332–43.
2. Chinn IK, Eckstein OS, Peckham-Gregory EC, ym. Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2018;132:89–100.
3. Ehl S, Marsh RA, de Saint Basile G. Genetic diseases predisposing to HLH. Kirjassa: Sullivan KE, Stiehm ER, toim. Stiehm's Immune Deficiencies. 2. painos. Cambridge: Academic Press, s. 549–72.
4. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial hemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952;27:519.
5. Janka GE. Pediatrics familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983;140:221–30.
6. Henter JI, Elinder G, Soder O, ym. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatrica* 1991;80:428–35.
7. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, ym. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041–52.
8. Kalinichenko A, Perinetti Casoni G, Dupré L, ym. RhoG deficiency abrogates cytotoxicity of human lymphocytes and causes hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2021;137:2033–45.
9. Egeler RM, Shapiro R, Loechelt B, ym. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:340–5.
10. Yang J, Huck SP, McHugh RS, ym. Perforin-dependent elimination of dendritic cells regulates the expansion of antigen-specific CD8+ T cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:147–52.
11. de Saint Basile G, Ménasché G, Fischer A. Molecular mechanisms of biogenesis and exocytosis of cytotoxic granules. *Nat Rev Immunol* 2010;10:568–79.
12. Henter J, Elinder G, Söder O, ym. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991;78:2918–22.
13. Billiau AD, Roskams T, Van Damme-Lombaerts R, ym. Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN-gamma-producing lymphocytes and IL-6- and TNF-alpha-producing macrophages. *Blood* 2005;105:1648–51.
14. Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljanc R, ym. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience. *Pediatr Neurol* 2014;50:233–7.
15. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014;5:69–86.
16. Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrejczak W. Similar but not the same: differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;114:1–12.
17. Bergsten E, Horne AC, Aricó M, ym. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* 2017;130:2728–38.
18. Janka GE, Aricó M. Clinical features, diagnosis and therapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatrica* 2021;110:2723–8.
19. Henter JI, Horne A, Aricó M, ym. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124–31.
20. Beutler B, Cerami A. Cachectin (tumor necrosis factor): a macrophage hormone governing cellular metabolism and inflammatory response. *Endocr Rev* 1988;9:57–66.
21. Chiang SCC, Blesing JJ, Marsh RA. Current flow cytometric assays for the screening and diagnosis of primary HLH. *Front Immunol* 2019;10:1740.
22. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, ym. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e27383.
23. El-Mallawany NK, Curry C, Allen CE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus: a complex relationship with diverse origins, expression and outcomes. *Br J Haematol* 2022;196:31–44.
24. Chabchoub I, Boudabbous H, Maaloul I, ym. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a rare complication of an ultrarare lysosomal storage disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020;42:310–2.
25. Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, ym. Infections associated with hemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7:814–22.
26. Suzuki N, Morimoto A, Ohga S, ym. Characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonates: a nationwide survey in Japan. *J Pediatr* 2009;155:235–38.e1.
27. Henter JI, Samuelsson-Horne AC, Aricó M, ym. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:2367–73.
28. Johnson TS, Terrell CE, Millen SH, ym. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Immunol* 2014;192:84–91.
29. Locatelli F, Jordan MB, Allen C, ym. Emapalunab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *N Engl J Med* 2020;382:1811–22.
30. Trottestam H, Horne AC, Aricó M, ym. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011;118:4577–84.
31. Busiello R, Adriani M, Locatelli F, ym. Atypical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2004;103:4610–2.
32. Beaty AD, Weller C, Levy B, ym. A teenage boy with late onset hemophagocytic lymphohistiocytosis with predominant neurologic disease and perforin deficiency. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1070–2.
33. Meng L, Pammi M, Saronwala A, ym. Use of exome sequencing for infants in intensive care units: ascertainment of severe single-gene disorders and effect on medical management. *JAMA Pediatr* 2017;171:e173438.
34. Krantz ID, Medne L, Weatherly JM, ym. Effect of whole-genome sequencing on the clinical management of acutely ill infants with suspected genetic disease: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2021;175:1218–26.
35. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, le Deist F, ym. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957–9.
36. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, ym. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 2003;115:461–73.
37. zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, ym. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet* 2005;14:827–34.
38. zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, ym. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *Am J Hum Gen* 2009;85:482–92.