

Annamari T. Immonen, Michael P. Backlund, Sabita Kawan, Tero T. Kivelä ja Joni A. Turunen

Keratitis fugax hereditaria – perinnöllinen kohtauksittainen sarveiskalvotulehdus

Keratitis fugax hereditaria (KFH) on perinnöllinen kohtauksittainen sarveiskalvotulehdus, joka aiheutuu virheellisestä *NLRP3*-inflammasomigeenistä, periytyy autosomissa vallitsevasti ja saattaa edustaa suomalais-ruotsalaista tautiperintöä. Yli 90 suomalaisella on geneettisesti varmennettu KFH, ja löytymättä saattaa olla kuutisensataa tapausta. Taudin esiintyvyys keskittyy Etelä- ja Lounais-Suomeen sekä Hämeeseen. Geenitietokannat viittaavat taudin esiintymiseen myös Ruotsissa. Geenivirhe aiheuttaa keskimäärin 3–5 kertaa vuodessa äkillisen silmäkipukohtauksen, jonka jälkeen näkö on pari viikkoa sumea. Vähitellen noin puolet potilaista saa keskeiset sarveiskalvosamentumat, jolloin näöntarkkuus jää heikentyneeksi. Akuutin kohtauksen hoidoksi suositamme glukokortikoidisilmätippoja ja pysyvästi heikentyneen näön parantamiseksi kovakalvopiilolinsskejä. KFH voi oireiden samankaltaisuuden vuoksi sekoittaa värikalvo- tai sidekalvotulehdukseen, sarveiskalvohaavaumaan tai herpeskeratiittiin.

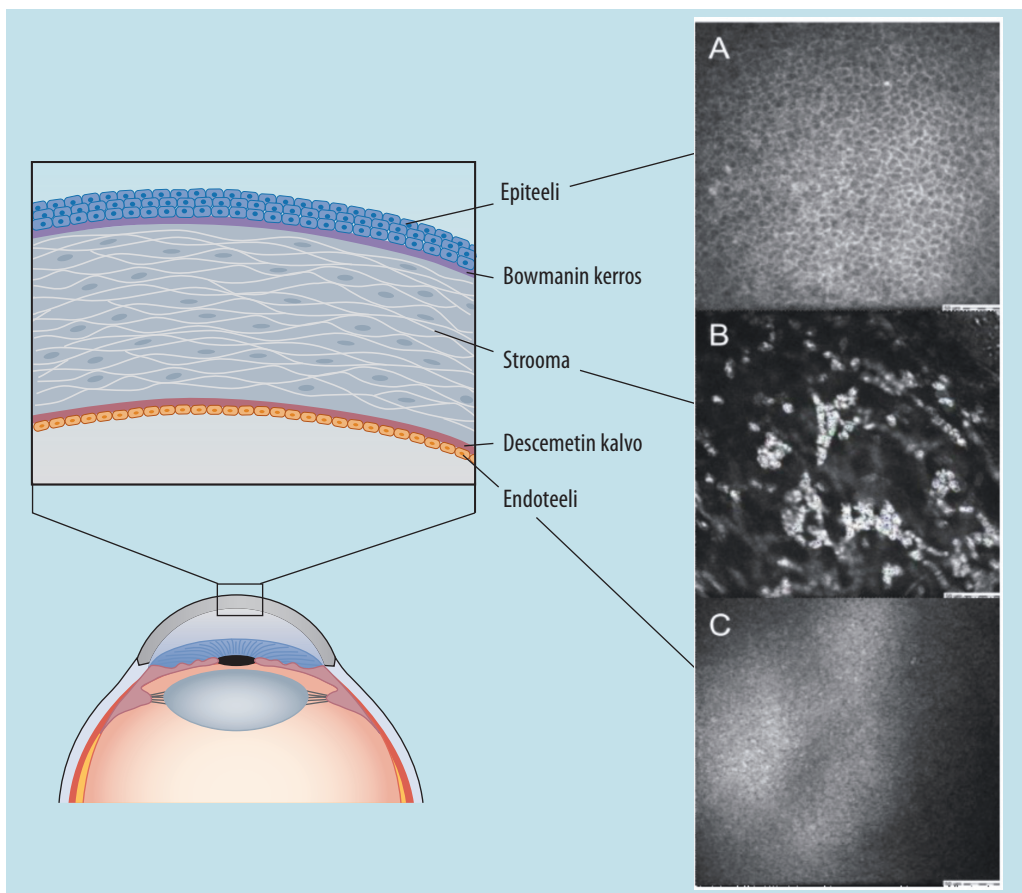
"Oheisena esitetään erikoinen perinnöllinen sarveiskalvon sairaus. Kirjallisuudesta en ole löytänyt mainintoja tämänkaltaisesta silmätaudista. Olen kutsunut sitä oireenmukaisesti nimellä keratitis fugax hereditaria." Näin päätti Tampereella silmätauteihin erikoistumassa ollut lääkäri Olavi Valle johdantokappaleensa *Duodecim*-lehdessä vuonna 1964 julkaistussa artikkelissa, jossa hän ensimmäistä kertaa kuvasi ja nimesi tämän taudin (1). Artikkelissa kuvattiin neljässä polvessa suku, jonka kymmenen jäsentä sairasti kohtauksellista sarveiskalvotulehdusta.

Lisää tietoa taudista saatiin odottaa 1980-luvulle, jolloin toinen suku raportoitiin Helsingissä (2). Sarveiskalvon takapinnan endoteelisoluja kuvantavan peiliheijastusmikroskoopin antaman näkymän vuoksi taudin nimi muutettiin keratoendotheliitis fugax hereditariaksi (2). Edellä mainittu kuvantamistulkinta todettiin myöhemmin virheelliseksi (endoteelisolut eivät merkittävästi vaurioidu vaan tulehdussolut tulevat endoteelin eteen), ja palattiin käyttämään alkuperäistä nimeä keratitis fugax hereditaria (KFH).

Geneettinen tausta

Neljä vuotta sitten tämän katsauksen viimeinen kirjoittaja törmäsi erikoistuvana lääkärinä KFH:ta sairastavaan potilaaseen kolmannesta suvusta. Sukuja löytyi nopeasti lisää, yhteensä seitsemän, ja näistä suvuista tutkittiin 34 oireiden perusteella KFH:ta sairastavaa jäsentä. Proteiinia koodaavien geenien sekvensoinnilla (eksomisekvensointi) löytyi kaikkien tutkitujen taudin aiheuttajaksi inflammasomigeeni *NLRP3*:n heterotsygoottinen aminohappoa muuttava (missense) vaihtomutaatio, joka merkitään c.61G>C, p.(Asp21His) (3). Sittenkin tutkimusryhmämme on löytänyt jo 95 suomalaista, jotka kantavat kyseistä varianttia. Toistaiseksi tautia ei ole tunnistettu muualla kuin Suomessa, mutta geenitietokantojen ja maantieteellisen esiintyvyyden perusteella sitä pitäisi löytyä ainakin Ruotsista (4).

NLRP3 on keskeinen tekijä nimeään kantavassa *NLRP3*-inflammasomissa. Inflammasomi on suuri proteiinikompleksi, tulehdusjyvänen, jonka mikrobi tai solunsisäinen vaarasignaali aktivoi ja käynnistää siten tulehdusreaktion



KUVA 1. Kaavakuva (vasemmalla) sarveiskalvosta ja sen kerroksista. Oikealla keratitis fugax hereditariaa sairastavan henkilön sarveiskalvon konfokaalimikroskooppikuvat äkillisen kohtauksen aikana. **A.** Sarveiskalvon normaali epiteeli. **B.** Sarveiskalvon strooma, jossa tulehdussolurykelmiä. **C.** Sarveiskalvon ikää vastaava normaali endoteeli (vähäistä solujen koon vaihtelua).

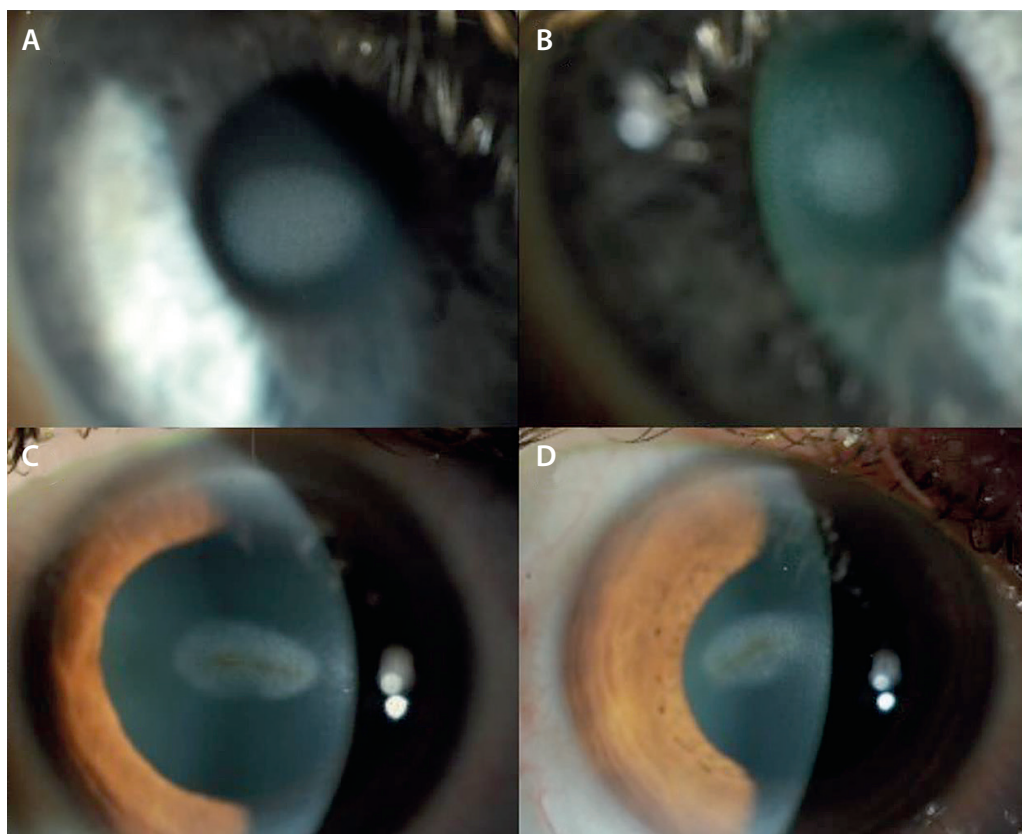
(5). NLRP3-inflammasomin aktivoituminen johtaa interleukiini 1 beetan (IL-1 β) ja IL-18:n erittymiseen solusta. Tutuin seuraus inflammasomin aktivoitumisesta on kuumereaktio. Inflammasomin häiriintynyt toiminta on yhdistetty useisiin tauteihin, ja aivan erityisesti autoinflammatorisiin tauteihin.

NLRP3-proteiinin toimintaa kiihdyttävät geenivirheet aiheuttavat kohtauksittain lehahtavina tulehdusreaktioina ilmeneviä oireyhtymiä, esimerkiksi periytyvän autoinflammatorisen kylmäurtikarian (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), Muckle-Wellsin oireyhtymän (MWS) ja vastasyntyneisyyskaudella alkavan monielintulehduksen (neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID) (5). Pidämme KFH:ta neljäntenä *NLRP3*-

geeniin liittyvänä autoinflammatorisena tautina. KFH eroaa merkittävästi edellä mainituista, koska sen oireet rajoittuvat silmän etuosaan.

Taudinkuva yleisesti

KFH:n oireet alkavat keskimäärin 11 vuoden iässä, mutta alkamisikä on vaihdellut kahdesta 55 vuoteen. Kolmen neljäsosan oireet ilmaantuvat 6–20 vuoden iässä. Tauti ilmenee toistuvina silmäkipukohtauksina, jotka toistuvat noin 3–5 kertaa vuodessa lähes aina yhdessä silmässä kerrallaan ja vaihdellen sattumanvaraisesti silmien välillä. Taudinkuvakin vaihtelee yksilöllisesti: toisten kohtaukset toistuvat kymmenen kertaa vuodessa, toisten enintään kerran. Olemme lisäksi löytäneet kaksi geenivirheen



KUVA 2. Kahden keratitis fugax hereditariaa sairastavan henkilön molempien silmien etuosien mikroskooppivalokuvat. Henkilön 1 oikea (A) ja vasen (B) silmä. Henkilön 2 oikea (C) ja vasen (D) silmä. Sarveiskalvoissa näkyy tyypillinen vaakaovaali etustrooman samentuma, ja kuvissa C ja D ruskehtavaa rautakertymää samentuman keskellä.

kantajaa (iät 73 ja 43 vuotta), joilla ei ole ollut lainkaan tautiin liitettäviä silmäoireita. KFH aiheuttaa voimakkaampia oireita nuoruusiässä ja lievittyy yleensä keski-ikä jälkeen (6).

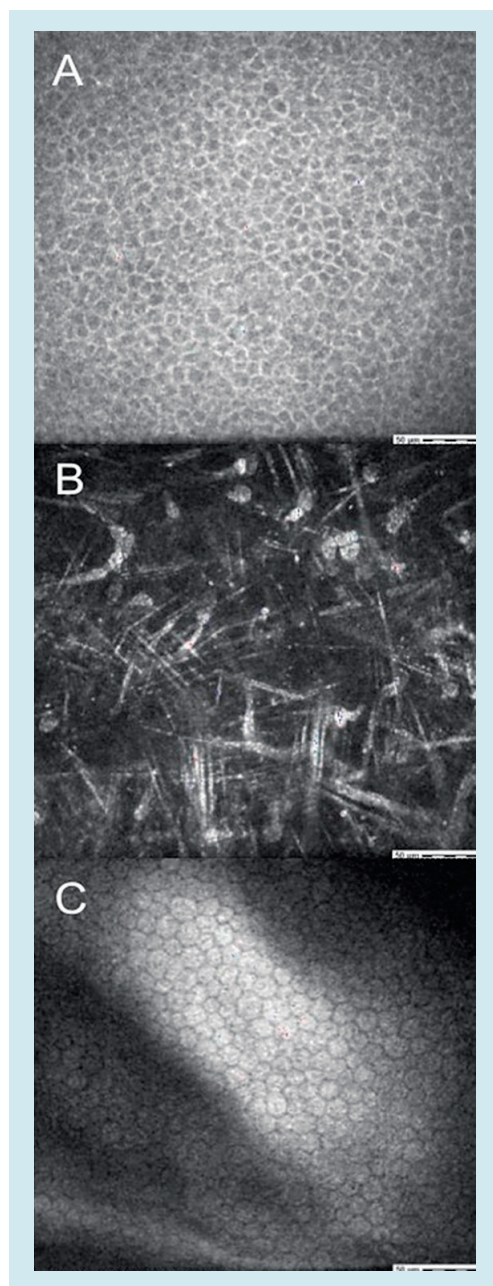
Akuutti kohtaus

Oireet ja löydökset. Akuutin kohtauksen oireita ovat silmän punoitus, silmäkipu, valonarkuus, rikantunne ja kyynelehtiminen. Silmäkipu voi olla hyvin voimakasta (asteikolla 1–10 keskimäärin 7) ja kestää 1–3 päivää. Näkö sumenee jo kohtauksen alussa, mutta erityisen sumea se on kohtauksen jälkeen noin kymmenen vuorokauden ajan (90 %:lla potilaista). Kliiniset löydökset ovat sidekalvon verestys sekä sarveiskalvon lievä turvotus ja sen keskikerroksen (strooman) tulehdussolutus, joka näkyy rakovalotutkimuksessa diffuusina

rakeisuutena. Osalla potilaista on vähäisiä määriä tulehdussoluja myös silmän etukammiossa. Silmänpaine on normaali, eikä silmän muissa osissa ole poikkeavaa. Noin puolelle potilaista syntyy kohtausten toistuessa pysyvä ovaalinmuotoinen sarveiskalvosamentuma (3,6,7).

Sarveiskalvon konfokaalimikroskopiolla voidaan havaita kohtauksen aikana normaalin epiteelin ja hermojen lisäksi hyperreflektioivia Langerhansin soluja Bowmanin kerroksen tasossa (**KUVA 1**). Strooman keskiosiin kertyneinä näkyy pyöreähköjä hyperreflektioivia tulehdussoluja. Endoteelisolukerros näyttää yleensä tasiselta (7).

Yli puolet potilaista on sitä mieltä, että jokin ympäristö- tai muu ulkoinen tekijä laukaisee äkillisen kohtauksen. Yleisimpinä laukaisevina tekijöinä nimettiin psyykinen stressi, viima ja kylmä ilma (6).



KUVA 3. Keratitis fugax hereditaria -potilaan sarveiskalvon konfokaalimikroskopiakuvat taudin kroonisessa vaiheessa. **A.** Sarveiskalvon normaali epiteeli. **B.** Sarveiskalvon strooma, jossa näkyy tyypillisiä hyperreflektioivia neulamaisia kertymiä keratosyyttien joukossa satunnaisissa suunnissa. **C.** Sarveiskalvon tasainen endoteelisolukerros.

Hoito. Äkillisen kohtauksen hoitoon ei ole näyttöön perustuvaa lääkehoitoa. Koska kyseessä on autoinflammatorinen reaktio, suosi-

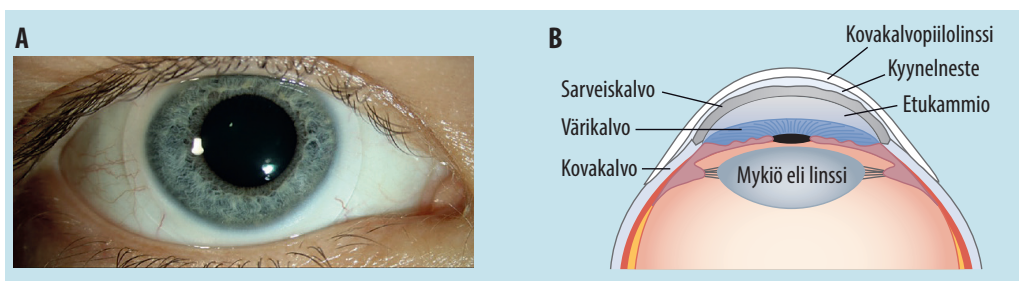
tamme kokemusperäisenä hoitona heti oireiden alkaessa tiheästi annettavaa glukokortikoidisilmätippaa (prednisolonia tai deksametasonia) hereilläoloaikana joka tunti silmäkivun ajan (yleensä 1–3 päivää) ja tämän jälkeen neljä kertaa päivässä näön sumeuden ajan (yleensä 1–4 viikkoa). Osa potilaista on käyttänyt tulehduskipulääkesilmätippoja ja kokenut ne miellyttävämmiksi. Osalle on riittänyt kohtauksen hoidoksi tulehduskipulääke suun kautta otettuna, ja osa ei koe tarvitsevänsä minkäänlaista lääkitystä.

Krooninen vaihe

Oireet ja löydökset. Noin puolelle potilaista syntyy toistuvien kohtauksen seurauksena vähitellen sarveiskalvon keskelle pysyvä vaa-kaovaalin muotoinen samentuma, ja joillakin näkyy myös vähäistä ruskehtavaa rautaker-tytymää (KUVA 2). Silmän etuosan valokerros-kuvauksessa (optical coherence tomography, OCT) sarveiskalvossa näkyy tällöin etustrooman arpimaista kudosta (3). Ennen selvien samentumien syntymistä rakovalotutkimuksella voidaan havaita lievää etustrooman sameutta. Jos samentuma kehitty molempiin silmiin, näkö voi heikentyä pysyvästi. Samentumista huolimatta olemme mitanneet poikkeavan näöntarkkuuden ($< 1,0$ desimaalijärjestelmälä) vain 25 %:lta potilaista; paremman silmän näöntarkkuus oli 8 %:lla alle 0,5 ja 2 %:lla alle 0,3. Heikentyneen näöntarkkuuden lisäksi potilailla ilmeni näön laatuun vaikuttavia poikkeavuuksia, kuten häikäisyä, valon siroamista ja varjokuvia (3,6,7).

Sarveiskalvon konfokaalimikroskopiassa voidaan taudin kroonisessa vaiheessa havaita terve epiteelisolukerros ja normaalit hermot Bowmanin kerroksen tasossa. Etu- ja keskistroomassa näkyy 50–200 nm:n pituisia hyperreflektioivia neulamaisia kertymiä keratosyyttien joukossa (KUVA 3). Keratosyyttien tumat näyttävät normaaleilta. Endoteelisolukerros kuvautuu normaalina.

Sarveiskalvon topo- ja tomografiatutkimuk-sessa havaitaan lievää epäsäännöllistä hajatait-toisuutta ja oletettuja merkittävämpiä optisia poikkeamia. Sarveiskalvon paksuus on hieman



KUVA 4. Kovakalvopiilolinssi on valmistettu kovasta muovista, ja se tukeutuu kovakalvoon koskettamatta sarveiskalvoa. Linssin takapinnan ja silmän pinnan väliin jäävä kyynelnestekerros kumoaa silmän pinnan epätasaisuudet ja parantaa silmän optiikkaa. **A.** Valokuva silmästä, jossa on kovakalvopiilolinssi. **B.** Poikkileikkauskuva silmän etuosasta ja kovakalvopiilolinssistä.

normaalia ohuempi riippumatta siitä, oliko samentumia vai ei (6,7).

Hoito. Näöntarkkuutta heikentää enemmän epäsäännöllinen hajataitaisuus kuin sarveiskalvon samentumat. Jos näöntarkkuus ei parane riittävästi silmlaseilla, suositamme kovakalvoon tukeutuvia kovia (skleraalisia) piilolinssisiä (KUVA 4). Ne korjaavat sarveiskalvon pinnan epätasaisuuden ja merkittävämmät poikkeamat, parantavat näöntarkkuutta 1–5 riviä ja vähentävät vääristymiä (6). Halkaisijaltaan suuret kovakalvopiilolinssit myös suojaavat silmän pintaa ulkoisilta ärsykeiltä (8). Kahdelle potilaallemme oli tehty samentumien vuoksi sarveiskalvonsiirto aikana, jolloin KFH tunnettiin heikosti. Siirron jälkeen KFH:n oireet ja äkilliset kohtaukset jäivät pois (6).

Muut oireet ja elämänlaatu

KFH vaikuttaa yksilöihin ja elämänlaatuun vaihtelevasti. Elämänlaatu on heikompi, jos sarveiskalvoissa on pysyvät samentumat, mutta yksilöllistä vaihtelua on paljon. Potilaille lähetyksessä kyselyssä, jossa taudin vaikutusta elämänlaatuun pyydettiin arvioimaan asteikolla 1–10 (1 = ei vaikutusta, 10 = suurin mahdollinen heikentävä vaikutus), mediaanituloksena oli 5 (6).

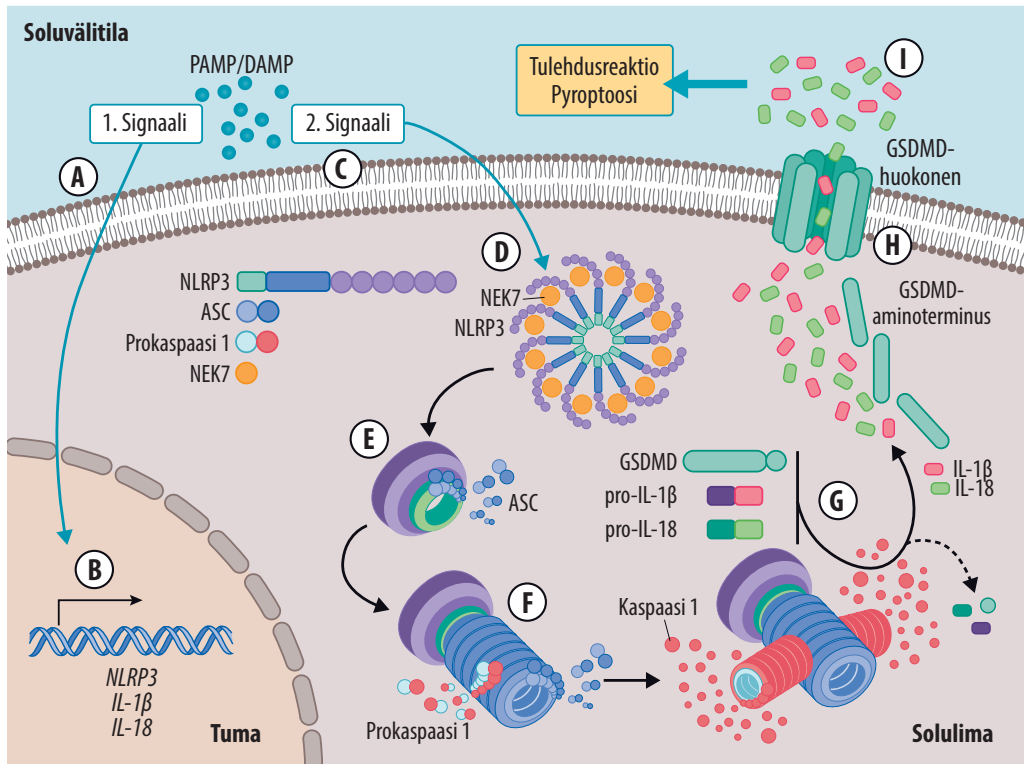
Koska *NLRP3*-geeni vaikuttaa kehonlaajuisesti, on hämmästyttävää, että päänsärkyä (40 %:lla) lukuun ottamatta potilailla ei esiinny säännöllisesti muita CAPS-oireyhtymiin (cryopyrin-associated periodic syndromes, kryopyriinitaldit) tyypillisesti kuuluvia yleisöireitä, kuten toistuvaa kuumetta, väsymystä, nivelsärkyä, ihottumaa, lihaskipua tai kuulon heikkene-

mistä. Joidenkin potilaiden yleisöireet (päänsärky, niveltulehdukset tai poikkeava ihon pigmentaatio) ovat liittyneet muihin tauteihin tai ikääntymiseen. Muista silmäsairauksista KFH-potilailla oli diagnosoitu eniten kuivasilmäisyttä (23 %:lla) ja etuosauveiittia (22 %:lla). KFH on kuitenkin vielä monille silmätautien erikoislääkäreillekin vieras, ja se saatetaan diagnosoida virheellisesti etuosauveitiksi lievän etukammioireaktion vuoksi. Yhdelläkään potilaalla ei ole ollut silmän takaosauveiittia (6).

NLRP3-inflammasomin toiminta

NLRP3-inflammasomin pääasiallinen tehtävä on reagoida solun ulkopuolelta tuleviin vaara- ja vauriosignaaleihin tulehdusreaktion ja pyroptotisen solukuoleman muodossa (KUVA 5) (9). Tällaisia vaara- ja vauriosignaaleita ovat esimerkiksi mikrobiperäiset patogeenoistokuviot (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), kuten lipopolysakkaridi (LPS), sekä solu- tai kudosaivaurioista viestittävät vaurioistokuviot (damage-associated molecular pattern, DAMP) kuten adenosiniinitrifosfaatti (ATP).

NLRP3-inflammasomi on supramolekulaarinen kompleksi, jonka aktivaatio tavallisesti vaatii kaksivaiheisen alustus- ja aktivaatiosignaaleista koostuvan signaaliketjun (9). Solun kohdatessa patogeeni- ja vaurioistokuvioita ensimmäisen kerran alustussignaali (priming signal) johtaa NLRP3-inflammasomin runsastumiseen. NLRP3-inflammasomin aktivaation ensimmäisessä vaiheessa useat NLRP3-proteiinit muodostavat NEK7 (NIMA-related kinase 7) -proteiinin kanssa rengasmaisen nuk-



KUVA 5. NLRP3-inflammasomin toiminta. A. Alustussignaali ja tumasignaalierein aktivoituminen. B. NLRP3-inflammasomin signaaliketjun geenien ilmentymisen voimistuminen. C. Aktivaatiosignaali. D. NLRP3- ja NEK7-proteiinien muodostaman nukleaatiokeskuksen muodostuminen ja NLRP3-inflammasomin aktivoituminen. E. ASC-proteiinin sitoutuminen nukleaatiokeskukseen. F. Prokaspasi 1 -proteiinin sitoutuminen ASC-säikeeseen. G. Kaspasi 1:n autokatalyyttinen aktivoituminen sekä IL-18:n, IL-1β:n ja gasdermiini D:n proteolyttinen aktivoituminen kaspasi 1:n välittämänä. H. Gasdermiini D:n aminoterminaalisten osien muodostama huokonen solukalvossa. I. Pyroptootinen solukuolema ja tulehdusta aiheuttavien sytokiinin IL-18:n ja IL-1β:n vapautuminen soluvälitilaan.

ASC = apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, DAMP = vaurioitostokuvio, GSDMD = gasdermiini D, IL = interleukiini, NEK7 = NIMA related kinase 7, NLRP3 = NLR family pyrin domain containing 3, PAMP = patogeenoitostokuvio

leaatiokeskuksen, johon inflammasomin osat, ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) ja prokaspasi 1 sitoutuvat. Yhdessä ne muodostavat haaroittuvista säikeistä koostuvan aktiivisen NLRP3-inflammasomin (10–12).

NLRP3-inflammasomin prokaspasi 1 -yksiköiden läheinen yhteisvaikutus sallii kaspasi 1:n autokatalyyttisen aktivaation (11). Aktiivinen kaspasi 1 aktivoi IL-18:n, IL-1β:n ja gasdermiini D:n inaktiiviset tsymogeenit pilkkomalla ne proteolyttisesti (13). Gasdermiini D:n aminoterminaaliset osat muodostavat solukalvolle huokosen, jonka kautta interleukiinit vapautuvat soluvälitilaan (14, 15). Yhdessä

nämä tekijät voimistavat paikallista tulehdusreaktiota.

KFH:ta aiheuttava c.61G>C, p.(Asp21His)-geenivirhe sijaitsee NLRP3-proteiinin pyrimidiinidomeenissa, johon ASC-proteiini sitoutuu nukleaatiokeskuksessa ja on siten keskeinen aktiivisen NLRP3-inflammasomin muodostumisessa. Tämän geenivirheen onkin osoitettu voimistavan NLRP3:n pyrimidiinidomeenin polymerisaatioaktiivisuutta in vitro (12). Oma ryhmämme on äskettäin osoittanut, että geenivirhettä kantavilta henkilöiltä eristettyjen valkosolujen kynnys erittää IL-1β:tä toistokuviostimulaation seurauksena on madaltunut. Olemme lisäksi havainneet näiden solujen ela-

tusaineeseen erittämän IL-1 β :n pitoisuuden olevan suurempi kuin terveiltä luovuttajilta eristettyjen valkosolujen erittämän IL-1 β :n pitoisuus.

Vaikka c.61G>C, p.(Asp21His)-geenivirheen aiheuttamat molekyylibiologiset vaikutukset ovat vielä paljolti epäselviä, tuloksemme yhdessä muiden havaintojen kanssa osoittavat, että kyseessä on toimintaa voimistava (gain-of-function) geenivirhe (12,16). Huomionarvoinen on myös havaintomme, että prednisoloni vähentää NLRP3-inflammasomin aktivoitumisen yhteydessä tapahtuvaa IL-1 β :n eritystä sekä potilaiden että terveiden luovuttajien valkosoluista. Tämä tukee glukokortikoidien käyttöä KFH:n lääkehoitona. Niillä ei kuitenkaan pystytty täysin hillitsemään tulehdusta.

Taudin yleisyys

Kansainvälisestä gnomAD-eksomi- ja genomitietokannasta pystymme arvioimaan, että Suomessa c.61G>C-variantin kantajia voisi olla noin 700 ja muista maista lähinnä Ruotsissa yli tuhat (17). Toistaiseksi tautia ei ole raportoitu muualta kuin Suomesta. Suomalaiset perheet ovat kotoisin rannikkoseudulta tai Hämeestä (6). Onkin oletettavaa, että tautia ei vielä tunnisteta oikein kaikkialla, erityisesti Ruotsissa (4).

Lopuksi

KFH on kohtauksittainen sarveiskalvotulehdus, joka aiheutuu NLRP3-geenin toimintaa voimistavasta virheestä. Tämä johtaa vielä tuntemattomalla tavalla sarveiskalvon tulehdusreaktion liian herkkään aktivoitumiseen. Tauti

Ydinasiat

- ▶ Keratitis fugax hereditaria on periytyvä kohtauksittainen sarveiskalvotulehdus, joka alkaa lapsuudessa ja toistuu sen jälkeen yleensä muutaman kerran vuodessa.
- ▶ Akuutit oireet kestävät usein pari päivää, mutta näkö voi jäädä sumentuneeksi viikkojen ajaksi.
- ▶ Toistuvat kohtaukset aiheuttavat puolelle potilaista ajan myötä sarveiskalvon samentuman ja muodon muutoksia, jotka heikentävät näöntarkkuutta.
- ▶ Tauti periytyy autosomissa vallitsevasti ja aiheutuu geenivirheestä inflammasomigeenissä NLRP3.

todennäköisesti diagnosoidaan usein väärin värikalvotulehdukseksi, sidekalvotulehdukseksi tai muuksi sarveiskalvotaudiksi kuten haavauhmaksi tai herpeskeratiitiksi. **TIETOLAATIKKOON** on listattu oireet ja löydökset KFH:n helppoon tunnistamiseen.

Täsmähoitoa ei tunneta, joten toistaiseksi suositamme glukokortikoiditippoja akuutin kohtauksen hoidoksi. Näön pysyvän heikkenemisen korjaamiseksi suositamme kovakalvopiilolinssiä. Diagnoosi voidaan varmistaa geenitutkimuksella. HUSLABiin perustetaan kohdennettua NLRP3-geenin c.61G>C, p.(Asp21His) -muutoksen tutkimusta, jota toistaiseksi on tehty tutkimuslaboratoriossamme. Lisäksi useat kaupalliset geenilaboratoriot tarjoavat koko NLRP3-geenin sekvensointia. ■

TIETOLAATIKKO. Keratitis fugax hereditarian tunnistaminen.

Yhden silmän kipukohtaus 1–3 päivän ajan, jolloin oireena on myös punoittua, kyynelehtimistä ja valonarkuutta.

Kivun väistyttyä näkö on sumea 1–2 viikon ajan.

Kohtauksen aikana rakovalotutkimuksella voidaan havaita lievää etukammiosolutusta ja sarveiskalvon sameutta (tulehdussolukertymää).

Kroonisessa vaiheessa sarveiskalvon keskellä etu-stroomassa voi näkyä vaakaovaali samentuma.

Kohtaus toistuu muutamia kertoja vuodessa ja voi oireiden samankaltaisuuden vuoksi sekoittaa värikalvo- tai sidekalvotulehdukseen, sarveiskalvohaavaumaan tai herpeskeratiittiin.

Muilla perheenjäsenillä tai sukulaisilla voi olla samanlaista silmävaivaa.

KIRJALLISUUTTA

1. Valle O. Keratitis fugax hereditaria. Duodecim 1964;80:659–64.
2. Ruusuvaara P, Setälä K. Keratoendotheliitis fugax hereditaria. A clinical and specular microscopic study of a family with dominant inflammatory corneal disease. Acta Ophthalmol 1987;65:159–69.
3. Turunen JA, Wedenoja J, Repo P, ym. Keratoendotheliitis fugax hereditaria: a novel cryopyrin-associated periodic syndrome caused by a mutation in the nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat family, pyrin domain-containing 3 (NLRP3) Gene. Am J Ophthalmol 2018;188:41–50.
4. Kivelä TT. Keratitis fugax hereditaria: hiding in plain sight in Sweden? Acta Ophthalmol 2022;100:603–4.
5. Junttila I, Meri S, Rämetsä M. Inflammasomi – tulehdusreaktion keskeinen säätelijä. Duodecim 2013;705–11.
6. Immonen AT, Kawan S, Vesaluoma M, ym. Clinical spectrum and geographic distribution of keratitis fugax hereditaria caused by the pathogenic variant c.61G>C in NLRP3. Am J Ophthalmol 2022;236:309–18.
7. Turunen JA, Immonen AT, Järvinen RS, ym. In vivo corneal confocal microscopy and histopathology of keratitis fugax hereditaria from a pathogenic variant in NLRP3. Am J Ophthalmol 2020;213:217–25.
8. Schornack MM, Pyle J, Patel SV. Scleral lenses in the management of ocular surface disease. Ophthalmology 2014; 121:1398–405.
9. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. Nat Rev Immunol 2019;19:477–89.
10. Sharif H, Wang L, Wang WL, ym. Structural mechanism for NEK7-licensed activation of NLRP3 inflammasome. Nature 2019; 570:338–43.
11. Lu A, Magupalli VG, Ruan J, ym. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. Cell 2014;156:1193–206.
12. Hochheiser IV, Behrmann H, Hagelueken G, ym. Directionality of PYD filament growth determined by the transition of NLRP3 nucleation seeds to ASC elongation. Sci Adv 2022;8:eabn7583.
13. Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes and their roles in health and disease. Annu Rev Cell Dev Biol 2012;28:137–61.
14. He WT, Wan H, Hu L, ym. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion. Cell Res 2015;25:1285–98.
15. Xia S, Zhang Z, Magupalli VG, ym. Gasdermin D pore structure reveals preferential release of mature interleukin-1. Nature 2021;593:607–11.
16. Kawan S, Backlund MP, Immonen AT, ym. Functional consequences of pathogenic variant c.61G>C in the inflammasome gene NLRP3 underlying keratitis fugax hereditaria. Br J Ophthalmol, julkaistu verkossa 16.11.2022. DOI:10.1136/bjo-2022-321825.
17. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, ym. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. Nature 2020;581:434–43.

ANNAMARI T. IMMONEN, optometristi, MSc,
väitöskirjatutkija

MICHAEL BACKLUND, FT, tutkija

SABITA KAWAN, FM, väitöskirjatutkija

Silmägenetiikan tutkimusryhmä, Folkhälsanin tutkimuskeskus

TERO T. KIVELÄ, silmätautiopin professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS, Pää- ja kaulakeskus,
silmaidäntien klinikka

JONI A. TURUNEN, LKT, dosentti, silmätautiien
erikoislääkäri, tutkimusryhmän johtaja
Helsingin yliopisto ja HUS, Pää- ja kaulakeskus,
silmaidäntien klinikka
Silmägenetiikan tutkimusryhmä, Folkhälsanin
tutkimuskeskus

VASTUUTOIMITTAJA
Helka Parviainen

SIDONNAISUUDET

Annamari Immonen: Ei sidonnaisuuksia

Michael Backlund: Ei sidonnaisuuksia

Sabita Kawan: Ei sidonnaisuuksia

Tero Kivelä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Santen Finland Oy), luottamustoimet (Valvira, Valtiokonttori, Potilasvahinkolautakunta, Duodecim, European University Professors of Ophthalmology), muut sidonnaisuudet (HYKS-instituutti Oy)

Joni Turunen: Apuraha (Maculaser Oy), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis Oy, Santen Oy, Thea Oy), luottamustoimet (Retina Ry, Suomen Marfan Ry, European reference network for rare diseases, EYE-ERN)