

Suvi Peltoniemi, Tom Pettersson ja Kari K. Eklund

Geenipoikkeamista johtuvien autoinflammatoristen tautien laajeneva kirjo

Autoinflammatoriset taudit ovat harvinaisia, useimmiten geneettisesti määräytyneitä sairauksia, joissa tulehduksen aiheuttaa luontaisen immuunijärjestelmän liiallinen aktiivisuus. Systeeminen tulehdus voi olla jatkuva tai tyypillisemmin esiintyä toistuvina kohtauksina. Taudit periytyvät Mendelin lakeja noudattaen joko peittyvästi tai vallitsevasti, mutta syynä voi olla myös uusi tai somaattinen mutaatio. Autoinflammatorisen taudin diagnoosi kannattaa pyrkiä varmistamaan osoittamalla patogeneettinen geenivariantti. Erotusdiagnostisesti tulee muistaa syöpien, immuunipuutosten ja autoimmuunitautien mahdollisuus. Uusia autoinflammatorisia tauteja löydetään jatkuvasti, minkä myötä osa potilaista, joiden oirekuva ei sovi jo tunnettuihin sairauksiin, saattaa saada selityksen oireilleen tulevaisuudessa.

Autoinflammatorisen taudin käsite otettiin käyttöön 1990-luvulla, kun löydettiin perinnöllisen Välimeren kuumeen (FMF) geenivirhe ja kuvattiin tuumorinekroositekijän reseptorin 1 mutaation aiheuttama vallitsevasti periytyvä sairaus TRAPS (1,2). Aikaisemmin nämä taudit olivat kulkeneet perinnöllisten jaksoittaisten kuumeoireyhtymien nimellä (3). Autoinflammatoriset taudit johtuvat luontaisen immuunijärjestelmän säätelyhäiriöstä. Toisin kuin autoimmuunitaudeissa, niissä ei tavata merkittävässä määrin autovasta-aineita eikä autoreaktiivisia T-soluja (1).

Tunnetuimpia yksigeenisiiä autoinflammatorisia tauteja ovat FMF, TRAPS, kryopyriiniin liittyvät jaksoittaiset oireyhtymät (CAPS) ja hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymä (HIDS) eli mevalonaattikinaasin puute (3). Nykyisin niitä tunnetaan jo yli 50 (4). Autoinflammatorinen tauti ei välttämättä ole geneettisen variantin aiheuttama, vaan se voi olla myös monigeeninen tai multifaktoriaalinen. Jotkin sairaudet, kuten Behçetin oireyhtymä, asettuvat autoimmuuni- ja autoinflammatorisen taudin välimaastoon. Kihtiä ja osin aterosklerosiakin voidaan pitää autoinflammatorisina sairauksina, sillä niissä uraatti- ja kolesterolikiteet

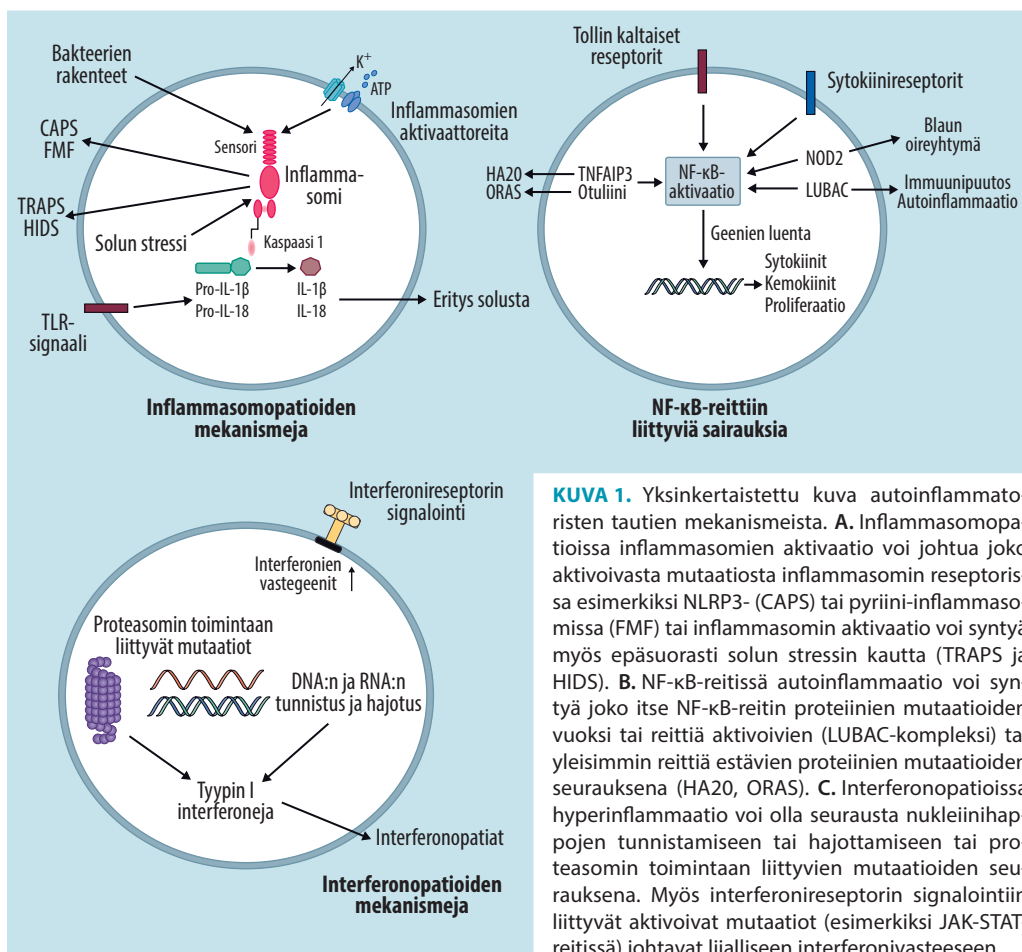
laukaisevat voimakkaan steriilin inflammasomivälitteisen tulehduksen (5).

Tässä kirjoituksessa keskitymme yleisimpien ja Suomessa tavattujen perinnöllisten autoinflammatoristen tautien tautimekanismeihin, diagnostiikkaan ja hoitoon. Tulehdusta lisääviin sytokiineihin vaikuttavat biologiset lääkkeet ovat vakiinnuttaneet asemansa näiden tautien hoidossa.

Luokittelu tautimekanismin perusteella

Tunnistettujen tautien määrän lisääntyessä niitä on alettu jakaa toiminnallisiin ryhmiin patogeneettisten mekanismiansa perusteella (**KUVA 1**). Eri ryhmien taudeilla voi kuitenkin olla yhteneviä kliinisiä piirteitä, eivätkä tautimekanismit välttämättä rajoitu yksiselitteisesti vain tiettyyn mekanismiin.

Inflammasomopatit. Inflammasomit ovat suuria solunsisäisiä proteiinikomplekseja, jotka aktivoituvat solun tunnistaessa vaara- ja hätäsignaaleja, esimerkiksi läheisistä kuolevista soluista vapautuvia uraattikiteitä. Inflammasomin aktivaatio johtaa kaspaasi 1 -entsyymin aktivoitumiseen, joka pilkkoo pro-interleukiini



KUVA 1. Yksinkertaistettu kuva autoinflammatoristen tautien mekanismeista. **A.** Inflammasomopatioissa inflammasomien aktivaatio voi johtua joko aktivoivasta mutaatiosta inflammasomin reseptorisessa esimerkiksi NLRP3- (CAPS) tai pyriini-inflammasomissa (FMF) tai inflammasomin aktivaatio voi syntyä myös epäsuorasti solun stressin kautta (TRAPS ja HIDS). **B.** NF-κB-reitissä autoinflammaatio voi syntyä joko itse NF-κB-reitin proteiinien mutaatioiden vuoksi tai reittiä aktivoivien (LUBAC-kompleksi) tai yleisimmin reittiä estävien proteiinien mutaatioiden seurauksena (HA20, ORAS). **C.** Interferonopatioissa hyperinflammaatio voi olla seurausta nukleiinihappojen tunnistamiseen tai hajottamiseen tai proteasomin toimintaan liittyvien mutaatioiden seurauksena. Myös interferonireseptorin signaalointiin liittyvät aktivoivat mutaatiot (esimerkiksi JAK-STAT-reitissä) johtavat liialliseen interferonivasteeseen.

(IL) -1-beetan ja pro-IL-18:n aktiivisiksi sytokiineiksi. IL-1-beeta on voimakkaasti tulehdusta lisäävä ja pyrogeeninen sytokiini, ja IL-18 indusoi muun muassa gammainterferonin tuotantoa. Yhdessä ne aiheuttavat voimakkaan tulehdusreaktion ja kuumeen.

Nykyään tunnetaan seitsemän erilaista inflammasomia, jotka on nimetty vaara- tai bakteerirakenteita tunnistavan reseptoriproteiinin mukaan (6). Näistä tunnetuin on NLRP3 (kryopyriini) -inflammasomi, jonka aktivoivat mutaatiot johtavat CAPS-oireyhtymään. FMF taas johtuu pääasiassa pyriini-inflammasomin aktivaatiosta. Myös variantit, jotka eivät vaikuta suoraan inflammasomien toimintaan, voivat johtaa solun stressin tai muiden mekanismien kautta inflammasomin aktivaatioon, ja niidenkin katsotaan olevan inflammasomopatioita (esimerkiksi HIDS ja TRAPS).

Interferonopatiat. Interferonit muodostavat sytokiiniperheen ja välittävät solu-solusignaalointia immuunivasteiden koordinoimiseksi infektioiden aikana. Tyypin 1 interferonit (alfa- ja beetainterferoni) ovat tärkeitä muun muassa elimistön puolustautumisessa viruksia vastaan.

Interferonisignaalintireittien aktivoituminen johtaa monielintulehdukseen, johon liittyy lähes aina kuume. Autoinflammatorisia sairauksia, joihin liittyy interferonien liikatuotanto, kutsutaan interferonopatioiksi. Monesti niiden taustalta löytyy mutaatio geeneissä, jotka osallistuvat solunsisäisten nukleiinihappojen käsittelyyn tai koodaavat solunsisäisiä nukleiinihappoja tunnistavia reseptoreita, mikä johtaa liialliseen interferonituotantoon ja siten JAK-STAT-signaalireitin aktivaatioon. Myös proteasomien toimintaan vaikuttavat mutaatiot johtavat interferonituotannon lisääntymiseen.

Interferonopatiat ovat sekä geneettisesti että ilmiänsuhtaan hyvin epäyhtenäinen sairausjoukko, jolle tyypillisiä ovat paitsi autoinflammaatio myös erasteinen autoimmunitetti tai immuunipuutos (7). Niihin kuuluvat muun muassa Aicardi–Goutièresin oireyhtymä (AGS) ja lapsuusiän interferonigeenistimulaattoriin (STING) liittyvä vaskulopatia (SAVI).

NF-κB-signaalireitin toimintaan liittyvät autoinflammatoriset taudit. NF-κB-signaali on solun keskeisimpiä signaalireittejä. NF-κB on transkriptiota säätelevä proteiini-kompleksi, joka välittää esimerkiksi taudinaiheuttajien, stressin ja sytokiinin vaikutuksia, käynnistää tulehdusta aiheuttavien sytokiinin tuotannon ja solun proliferaation sekä välittää inflammasomiaktivaatiossa tärkeän herätesignaalin. Reittiä säädellään tarkasti proteiinien määrän, fosforylaation ja ubikitinaation kautta. NF-κB-reittiin tai sitä sääteleviin proteiineihin liittyvien patogeenisten varianttien aiheuttamat taudinkuvat voivat vaihdella immuunipuutoksesta autoinflammaatioon ja autoimmunitettiin tai niiden erilaisiin yhdistelmiin (8).

Monet NF-κB-reitin mutaatioista liittyvät proteiinien ubikitinaatioon. Se on proteiinin posttranslationalinen modifikaatio, jossa niihin liitetään ubikitiiniryhmä, mikä johtaa proteiinien hajottamiseen tai aktiivisuuden muutokseen. Se on tärkeä mekanismi, jolla säädellään solunsisäistä signaaliota. A20 (TNFAIP3) ja otuliini toimivat NF-κB-reitin negatiivisina säätelijöinä muokkaamalla NF-κB-reitin proteiinien ubikitinaatiota. A20-haploinsuffisienssi ja otulopenia johtavat kummatkin jatkuvaan NF-κB-reitin aktivaatioon ja siten monimuotoiseen autoinflammatoriseen oireyhtymään. *UBA1*-geenin tuote toimii merkittävänä ubikitinaation säätelijänä, ja siihen liittyvät somaattiset variantit aiheuttavat VEXAS (vacuoles, X-chromosome, autoinflammatory, somatic) -oireyhtymän, joka on ensimmäinen kuvattu somaattinen aikuisiässä alkava yksigeeninen autoinflammatorinen tauti. Myös inflammasomopatitioihin kuuluvassa TRAPS:ssa NF-κB-signaalireitti on aktivoitunut, mutta NLRP3-inflammasomin aktivaatio on patogeneesissä merkittävämpi (9).

Muilla mekanismeilla syntyvät autoin-

flammatoriset taudit. Jotkin autoinflammatorisista taudeista eivät sovi hyvin mihinkään kolmesta edellä mainitusta ryhmästä. Niihin kuuluvat muun muassa adenosiniindeaminaasi 2:n puute (DADA2) (6). Myös *PSTPIP1*-geenin eri mutaatiot aiheuttavat useita erilaisia autoinflammatorisia tauteja, joista tunnetuin on PAPA-oireyhtymä (pyogeeninen artriitti, pyoderma gangraenosum ja akne) (10).

Kliinisiä ilmentymiä

Perinnöllisissä jaksoittaisissa kuumeoireyhtymissä esiintyy toistuvia muutamasta päivästä muutamaan viikkoon kestäviä kuumekehtauksia, joiden aikana kuume nousee yleensä yli 39 asteen ja todetaan voimakas akuutin vaiheen reaktio. Muita ilmentymiä ovat muun muassa serosiitti, artriitti, konjunktiviitti ja erilaiset iho-oireet (11). Peittyvästi periytyvät FMF, joka on maailmanlaajuisesti tavallisin perinnöllinen jaksoittainen kuumeoireyhtymä, ja HIDS. Vallitsevasti periytyviin kuumeoireyhtymiin kuuluvat TRAPS sekä CAPS, joka muodostaa tautijatkumon lieväoireisesta familiaalisesta kylmäurtikariasta keskivaikeaan Muckle–Wellsin oireyhtymän kautta vaikeaan krooniseen hermo-, iho- ja niveltulehdusoireyhtymään. Hoitamattomana tauteihin liittyy merkittävä reaktiivisen eli AA-amyloidosisin riski, joka ilmenee tavallisesti proteinuriana tai nefroottisena oireyhtymänä ja voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan. **TAULUKOSSA 1** kuvataan perinnöllisten kuumeoireyhtymien ominaispiirteitä ja niiden ensisijainen hoito (12).

SAVI on interferonopatioiden kuuluva ultraharvinainen (esiintyvyys alle 1/1 000 000, Orphanet) autoinflammatorinen tauti. Se aiheutuu STING-proteiinia koodaavan *TMEM173*:n geenin aktivoivasta de novo -mutaatiosta, joka johtaa STING-beetainterferonireitin jatkuvaan aktivaatioon (13). Tauti ilmenee yleensä ensimmäisten elinkuukausien aikana, ja sen oireisiin kuuluvat kuume, maltillinen akuutin vaiheen reaktio ja ihottuma. Lisäksi tautiin liittyy pienten suonten vaikea vaskulopatia, joka ilmenee kylmänherkkien alueiden, kuten nenän, sormien ja varpaiden, sinertävinä alueina ja haavaumina, jotka pahimmillaan johtavat

TAULUKKO 1. Perinnöllisten jaksoittaisten kuumeoireyhtymien kliininen kuva ja hoito (11).

	FMF	TRAPS	HIDS (MKD)	CAPS		
				FCAS	MWS	CINCA/NOMID
Periytyminen	Autosomissa peittyvä	Autosomissa vallitseva	Autosomissa peittyvä	Autosomissa vallitseva	Autosomissa vallitseva	Autosomissa vallitseva
Ikä oireiden alkaessa (vuosia)	< 20	< 20	< 1	< 1	< 20	< 1
Tautikohtauksen kesto	6–72 tuntia	1–6 viikkoa	3–7 päivää	12–24 tuntia	24–48 tuntia	Usein jatkuva tulehdus
Laukaiseva tekijä	Joskus stressi ja kuukautiset	–	Rokotukset	Kylmälle altistuminen	–	–
Tavallisimmat oireet	Kuume, vatsakipu, erysipelasta muistuttava ihottuma, monoartriitti, myalgia	Kuume, vatsakipu, kylkikipu, migroiva, kivulias ihottuma, lihaskipu, konjunktiviitti, periorbitaalinen edeema	Kuume, nivelkipu, vatsakipu, ripuli, splenomegalia, ihottuma, lymfadenopatia, suun ja sukuelinten haavauumat	Kuume, nivelkipu, urtikaria, konjunktiviitti	Kuume, nivelkipu, urtikaria, sensorineuraalinen kuulon heikkeneminen, konjunktiviitti	Kuume, urtikaria, krooninen aseptinen meningiitti, papilledeema, uveitti, artropatia, hepatomegalia, splenomegalia
Mutatoitunut geeni (proteiini)	MEFV (pyriini)	TNFRSF1A (tyypin 1 TNF-reseptori)	MVK (mevalonaattikinaasi)	NLRP3 (kryopyriini)	NLRP3 (kryopyriini)	NLRP3 (kryopyriini)
Ensilinjan hoito	Kolkisiini	IL-1:n estäjä	IL-1:n estäjä	IL-1:n estäjä	IL-1:n estäjä	IL-1:n estäjä
Toisen linjan hoito	IL-1:n estäjä	Etanersepti, glukokortikoidi	TNF:n estäjä	–	–	–

CAPS = kryopyriiniin liittyvä jaksoittainen oireyhtymä; CINCA/NOMID = chronic infantile neurologic, cutaneous and articular syndrome/neonatal onset multisystem inflammatory disease; FCAS = familiaalinen kylmäurtikaria; FMF = perinnöllinen Väli-meren kuume; HIDS = hyper-IgD-oireyhtymä; IL = interleukiini; MKD = mevalonaattikinaasin puute; MWS = Muckle–Wellsin oireyhtymä; TRAPS = tuumorinekroositekijän reseptoriin liittyvä jaksoittainen oireyhtymä

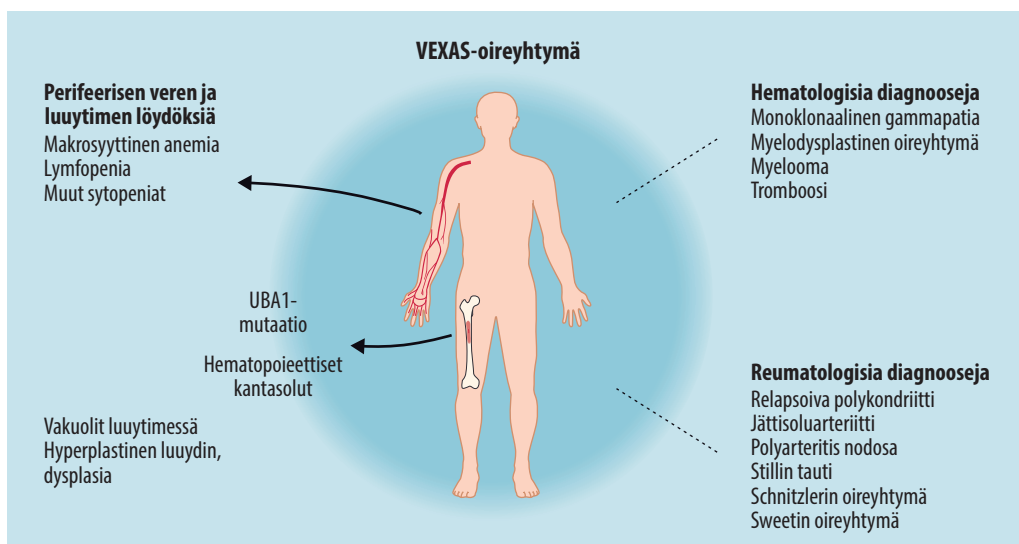
kuolioihin. Muita mahdollisia ilmentymiä ovat interstitiaalinen keuhkosairaus, lihas- ja nivelkivut sekä niveltulehdukset. SAVI:n hoidossa suuriannoksinen glukokortikoidi sekä tavanomaiset ja biologiset reumalääkkeet ovat olleet tehottomia, mutta osa potilaista saattaa saada vasteen januskinaasin (JAK) estohoitoon (14). Tautimekanismin vuoksi interferonin estäjiä tutkitaan mahdollisena hoitokeinona.

VEXAS-oireyhtymä on vuonna 2020 kuvattu autoinflammatorinen oireyhtymä, jota tavataan yli 50-vuotiailla miehillä (15). Sen syynä on X-kromosomissa sijaitsevan *UBA1* (ubiquitin activating enzyme) -geenin hankinnainen inaktivoiva mutaatio hematopoieettisissa esisoluissa. Tautia aiheuttavaa *UBA1*-geenin varianttia on todettu yhdellä noin 4 000:sta yli 50-vuotiaasta miehestä (16).

Tautimanifestaatioihin kuuluvat muun muassa kuumeilu, sytopeniat ja erityisesti makrosyyttinen anemia, taudille tyypilliset vakuolit

luuytimen myelooisissa soluissa, dysplastinen luuydin, rustotulehdus, vaskuliitti sekä ihon ja keuhkojen neutrofiiliset infiltraatit (**KUVA 2**). Käytännössä VEXAS voi vaurioittaa mitä tahansa elintä. Oireyhtymään sairastuneilla saattaa olla piirteitä useammasta eri taudista, joiden diagnostiset kriteeritkin saattavat täyttyä.

Oireyhtymään liittyy lisääntynyt kuolleisuus, joka johtuu taudin etenemisestä hematologiseen suuntaan. Sairastuneet reagoivat huonosti tavanomaisiin immunosuppressiivisiin lääkehoitoihin, mutta prednisoloni voi lievittää oireita yli 20 mg:n vuorokausiannoksena. DNA:n metylaatioon vaikuttavasta muun muassa myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) hoitoon tarkoitettusta atsasitidiinista on raportoitu hyviä hoitovasteita erityisesti, jos tautiin liittyy selkeitä MDS-piirteitä (17,18). Jotkut potilaista ovat hyötynet allogeenisesta kantasolusiirrosta (19).



KUVA 2. VEXAS-oireyhtymän ilmenemismuotoja ja kliinisiä löydöksiä (30).

A20-haploinsuffisienssissa (HA20) *TN-FAIP3*-geenin toiminnanvähennysmutaatiot johtavat NF- κ B-signaalireitin säätelijäproteiinin A20:n toiminnan vähenemiseen, jolloin normaalisti toimivan proteiinin tuotanto ei riittävästi estä NF- κ B-reitin aktiivisuutta (haploinsuffisienssi). Alun perin HA20 kuvattiin perheissä, joissa sairastuneilla perheenjäsenillä tavattiin lapsuusiässä alkanutta Behçetin oireyhtymän kaltaista taudinkuvaa, joka johti osalla sairastuneista elinvarioihin ja kuolemaan (20).

HA20-potilaiden oireet ilmenevät yleensä varhaislapsuudessa tai nuoruudessa. Kliininen ilmiä on hyvin heterogeeninen. Taudin pääasiallisia ilmentymiä ovat erosoimaton polyartriitti, uveiitti, retinan vaskuliitti, ruoansulatuskanavan manifestaatiot, kuten koliitti ja ulseraatiot ruoansulatuskanavan eri osissa, erythema nodosum- eli kyhmyrusutyyppiset iholeesiöt, valemfollikuliitti ja patergia eli ihon suhteettoman suuri reaktio pienen vammaan. Myös keskushermostovaskuliittia on raportoitu. Lisäksi voi esiintyä immuunipuutoksia ja autoimmunitteettia (21). Hypotyreoosi on potilailla yleinen, ja tuma-, DNA- ja RNP-vastaaineita sekä lupusantikoagulanttia voidaan tavata (22,23).

Monet HA20-potilaista saavat hyvän vasteen suuriannoksiseen glukokortikoidihoitoon.

Osa potilaista hyötyy kolkisiinista, jota voidaan käyttää lievän taudin hoidossa. Suurimmalle osalle TNF:n tai IL-1:n salpaus ovat tehokkaita vaihtoehtoja systeemisen tulehduksen vähentämiseksi (23). Autoimmuuni-ilmentymissä on käytetty myös tavanomaisia reumalääkkeitä ja JAK:n estäjiä.

Adenosiinideaminaasi 2:n puute (DADA2). Adenosiinideaminaasi 2 (ADA2) katalysoi adenosiinin muuttumista inosiiniksi ja 2-deoksiadenosiinin deoksi-inosiiniksi. Se ilmentyy lähinnä monosyyteissä ja makrofageissa. ADA2:n puute aiheuttaa autoinflammatorisen oireyhtymän, joka kuvattiin vuonna 2014 (24). Tauti periytyy peittyvästi ja johtuu ADA2-geenin bialleelisesta (toinen mutaatio peritty äidiltä, toinen isältä) toiminnanvähennysmutaatiosta. ADA2-puutteen on ehdotettu aiheuttavan makrofagien erilaistumisen polarisoitumista tulehduksesta lisäävien M1-makrofagien suuntaan. ADA2:n puutos voi johtaa varhain kehittyviin vaskulopatioihin ja valtimoiden kyhmytulehdukseen (polyarteritis nodosa) (25).

DADA2:n ilmentymiin kuuluvat toistuvat aivoinfarktit, kuume, lihaskipu, livedo reticularis, korkea verenpaine sekä pernan tai maksan suurentuminen (26). Potilailla esiintyy usein myös hematologisia ilmentymiä ja jonkinasteinen immuunipuutos (27). Taudin vaikeusaste

TAULUKKO 2. Aikuisten toistuvan tai jaksoittaisen kuumeen erotusdiagnostiikassa huomioitavia sairauksia (29).

Syy	Diagnoosi
Infektio	
Bakteeri	Bruselloosi, infektiivinen endokardiitti, toisintokuume (muu <i>Borrelia</i> -laji kuin <i>Borrelia burgdorferi</i>), yersinioosi, tularemia, toistuvat bakteeri-infektiot
Parasiitti	Malaria, viskeraalinen leishmaniaasi
Virus	Infektioosi mononukleoosi, virushepatiitit, toistuvat virusinfektiot
Syöpä	Paksusuolisyöpä, leukemia, lymfooma
Tulehduksellinen sairaus	Behçetin tauti, tulehduksellinen suolistosairaus, systeeminen lupus erythematosus, tulehduksellinen lihassairaus, Stillin tauti, vaskuliitti, relapsoiva polykondriitti, sarkoidoosi, PFAPA-oireyhtymä, yksigeeniset autoinflammatoriset taudit, IgG4:ään liittyvä tauti, Schnitzlerin oireyhtymä
Muut	Castlemanin tauti, sydämen myksooma, lääkekuume, immuunivajavuustila ja toistuvat infektiot, keskushermoston sairaudet ja hypotalamuksen häiriö, itse aiheutettu kuume

PFAPA = periodinen kuume, aftoosi stomatiitti, faryngiitti, adeniitti

ja sairastumisikä voivat vaihdella myös saman perheen sisällä.

TNF:n estäjät toimivat usein hyvin DADA2-potilaiden hoidossa ja ovat ensisijainen hoitovaihtoehto (25,27). Ne eivät kuitenkaan todennäköisesti auta luuytimen toimintahäiriöiden tai immuunipuutoksien yhteydessä. Glukokortikoidien tai metotreksaatin tehosta taudin hoidossa ei ole näyttöä. Kantasolusiirto voi olla osalle potilaista kuratiivinen hoitomuoto (28). Antitromboottinen hoito ei ole osoittautunut tehokkaaksi DADA2-potilaille, eikä sitä vuotokomplikaatioriskin takia suositella (27).

Diagnostiikasta

Perinnöllisen sairauden mahdollisuus on hyvä muistaa, jos potilaalla on toistuva tai jatkuva tulehdus ilman todettua infektiota, syöpää tai autovasta-aineita ja erityisesti, jos oireet ovat alkaneet lapsuudessa ja muilla suvussa esiintyy samankaltaisia oireita. Tautikohtauksiin liittyy yleensä voimakas C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja muiden akuutin vaiheen proteiinien pitoisuuden suureneminen.

Pitkittynyt jaksoittainen kuumeilu, johon liittyvät suurentuneet tulehdusarvot, nuorena alkanut urtikaria ja kuulon heikkeneminen voivat viitata CAPS-oireyhtymään. Maahanmuuttajataustaisen henkilön toistuvat vatsakivut ja aseptiset peritoniitit taas herättävät ajatuksen FMF:stä. Yli 60-vuotiaan miehen epäselvän pitkittyneen kuumeilun, polykondriitin, keuhkoinfiltraattien, poikkeuksellisen systeemisen vaskuliitin ja veren kuvan makrosytoosin syynä on hyvä muistaa VEXAS-oireyhtymän mahdollisuus. Nuoren ihmisen aivoinfarktit ja polyarteritis nodosaan tyypinen taudinkuva voivat viitata DADA2-tautiin. Behçetin oireyhtymää muistuttava taudinkuva, suun ja genitaalialueen aftat autoimmuunisairaudesta tai immuunipuutoksen kera voivat olla ilmentymiä NF-κB-reitin sairauksista, kuten A20-haploinsuffisienssista.

Toistuvaa kuumetta esiintyy myös infektioiden ja syöpien sekä tulehduksellisten sairauksien yhteydessä (TAULUKKO 2). Diagnostinen strategia toistuvaa kuumetta selvittäessä eroaa hieman klassisen jatkuvan epäselvän kuumeen selvittelystä, sillä ensin mainitussa infektioiden ja syövän osuus on suhteellisesti pienempi ja tulehduksellisten sairauksien osuus suurempi. Yleisin nuorten aikuisten toistuvan kuumeen syy on Stillin tauti (29). Noin 50 %:lla toistuvaa kuumetta sairastavista syy jää kuitenkin edelleen epäselväksi.

Autoinflammatorisen taudin diagnoosi pitäisi pyrkiä varmistamaan osoittamalla tautia aiheuttava geenivariantti. Nykyään uuden sukupolven sekvensointimenetelmien yleistyttyä ja hintojen pienentyttyä geneettinen selvitys on mahdollista tehdä yhä useammalle. Käytävissä on autoinflammatoristen tautien geenipaneelitutkimuksia, joissa tutkitaan tärkeimmät tunnetut autoinflammatoita aiheuttavat geenit. Eksomisekvensoinnissa tutkitaan geenien valukausia koodaava DNA ja koko genomin sekvensoinnissa myös ei-koodaavat ja geenien väliset alueet. Jälkimmäisen menetelmän antaman valtavan informaation tulkinta voi kuitenkin olla vaativaa.

Jos diagnoosi on kliinisesti selvä esimerkiksi FMF:ää epäiltäessä tai jos sukulaisella on jo todettu geneettisesti varmistettu tauti, on geeni-

paneeli tai jopa yksittäisen geenin sekvensointi perusteltua. Jos taas diagnoosi on epäselvä, on viisaampaa pyytää eksomisekvensointi, koska hintaero paneeleihin verrattuna ei ole suuri. Valtaosa tauteja aiheuttavista varianteista sijaitsee geenien koodaavilla alueilla, mutta eksomisekvensoinnissa jäävät löytymättä säätelyalueiden variantit sekä mahdollisesti inversiot ja kopiolumuutokset. Normaali eksomisekvensointi ei siis täysin sulje pois perinnöllisen taudin mahdollisuutta.

Lopuksi

Autoinflammatoristen tautien lukumäärä ja kirjo laajenevat jatkuvasti. Niiden sairausmekanismien selviäminen on lisännyt tietoa luontaisen immunitietin merkityksestä tautien synnyssä. Autoinflammatorista tautia sairastavien diagnoosiviive on usein vuosia, ja potilaita on aiemmin tutkittu monilla erikoisaloilla. Geneettisen testauksen myötä moni arvoituksellista tulehduksellista tautia sairastava on saanut selityksen moninaisiin pitkään jatkuneisiin ja välillä kummallisiin oireisiinsa.

Biologisten reumalääkkeiden avulla voidaan estää yksittäisten sytokiinin, kuten IL-1-teen vaikutuksia, ja JAK:n estäjät estävät interferonien signalointia. Moniin autoinflammatorisiin tauteihin onkin nykyään tarjolla täsmähoito, joka voi tuoda merkittävän avun oireisiin ja vähentää komplikaatioiden, kuten sydän- ja verisuonitautien, neurologisten ongelmien ja

Ydinasiat

- ▶ Autoinflammatorisen taudin mahdollisuus kannattaa muistaa, jos potilaalla esiintyy toistuvaa tai jatkuvaa tulehdusta ilman tunnistettavaa syytä.
- ▶ Yksigeenisen autoinflammatorisen taudin oireet alkavat useimmiten jo lapsuusiässä.
- ▶ Autoinflammatorisen taudin syynä voi olla myös somaattinen mutaatio, jolloin oireet ilmenevät vasta myöhemmällä iällä.
- ▶ Tulehdusta lisääviin sytokiineihin vaikuttavat lääkkeet ovat vakiinnuttaneet asemansa autoinflammatoristen tautien hoidossa.
- ▶ Yksigeenisten autoinflammatoristen tautien tutkimus on tuonut runsaasti uutta tietoa immuunijärjestelmän toiminnasta ja säätelystä.

AA-amyloidoosin riskiä. Allogeeninen luuydinsiirto on vaikeiden autoinflammatoristen tautien hoitovaihtoehto. Jo lähitulevaisuudessa voi olla myös mahdollista hoitaa vaikeita autoinflammatorisia tauteja luuytimen solujen geenieditoinnin avulla. ■

* * *

Kiitämme Jane ja Aatos Erkon säätiötä, Suomen Akatemiaa, Finska Läkaresällskapetia ja Sydäntutkimussäätiötä.

SUVI PELTONIEMI, reumatologian erikoislääkäri
Tulehduskeskus, reumatologian klinikka
Helsingin yliopistollinen sairaala

TOM PETTERSSON, professori h.c., sisätautien ja reumatologian erikoislääkäri
Helsingin yliopisto

KARI K. EKLUND, professori
Tulehduskeskus, reumatologian klinikka
Reumatautien ja tulehduksen tutkimusryhmä
Helsingin yliopistollinen sairaala ja Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Suvi Peltoniemi: Asiantuntijapalkkio (AbbVie, Boehringer-Ingelheim, Sobi), luentopalkkio (Amgen, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Orion, Novartis, Sobi, Vifor Pharma)

Tom Pettersson: Asiantuntijapalkkio (Sobi)

Kari K. Eklund: Asiantuntijapalkkio (Pfizer, Sobi), luentopalkkio (Celltrion, Pfizer, Orion, Novartis)

KIRJALLISUUTTA

1. McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, ym. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133–44.
2. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797–807.
3. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017; 31:596–609.
4. Di Donato G, d'Angelo DM, Breda L, ym. Monogenic autoinflammatory diseases: state of the art and future perspectives. In *J Mol Sci* 2021;22:6360.
5. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun* 2020;109:102421.
6. Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:925.
7. Crow YJ, Stetson DB. The type I interferonopathies: 10 years on. *Nat Rev Immunol* 2022;22:471.
8. Lorenzini T, Fliegauf M, Klammer N, ym. Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:901–11.
9. Manthiram K, Zhou Q, Aksentjevich I, ym. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol* 2017;18:832–42.
10. Smith EJ, Allantaz F, Bennett L, ym. Clinical, molecular, and genetic characteristics of PAPA syndrome: a review. *Curr Genomics* 2010;11:519–27.
11. Pettersson T, Stjernberg-Salmela S, Karanko L, ym. Perinnölliset jaksoittaiset kuumeoireyhtymät. *Suom Lääkäril* 2006; 61:1209–15.
12. Lachmann HJ. Clinical immunology review series: an approach to the patient with a periodic fever syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011;165:301–9.
13. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, ym. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:507–18.
14. Volpi S, Insalaco A, Caorsi R, ym. Efficacy and adverse events during Janus kinase inhibitor treatment of SAVI syndrome. *J Clin Immunol* 2019;39:476–85.
15. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, ym. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med* 2020;383:2628–38.
16. Beck DB, Bodian DL, Shah V, ym. Estimated prevalence and clinical manifestations of UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in a clinical population. *JAMA* 2023;329:318–24.
17. Raaijmakers M, Hermans M, Aalbers A, ym. Azacytidine treatment for VEXAS syndrome. *Hemasphere* 2021;5:e661.
18. Comont T, Heiblig M, Rivière E, ym. Azacytidine for patients with vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: data from the French VEXAS registry. *Br J Haematol* 2022;196:969–74.
19. Diarra A, Duplovez N, Fournier E, ym. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with VEXAS syndrome: a 2-center experience. *Blood Adv* 2022;6:998–1003.
20. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, ym. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet* 2016;48:67–73.
21. Hautala T, Vähäsalo P, Kuusmin O, ym. A family with A20 haploinsufficiency presenting with novel clinical manifestations and challenges for treatment. *J Clin Rheumatol* 2021;27:e583–87.
22. Hori T, Ohnishi H, Tomonori K, ym. Auto-somal dominant Hashimoto's thyroiditis with a mutation in TNFAIP3. *Clin Pediatr Endocrinol* 2019;28:91–6.
23. Berteau F, Rouvière B, Nau A, ym. A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-κB-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2019;78:e35.
24. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, ym. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014;370:911–20.
25. Caorsi R, Penco F, Grossi A, ym. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1648–56.
26. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, ym. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med* 2014;370:921–31.
27. Barron KS, Aksentjevich I, Deutch NT, ym. The spectrum of the deficiency of adenosine deaminase 2: an observational analysis of a 60 patient cohort. *Front Immunol* 2022;12:811473.
28. Van Eyck L, Hershfield MS, Pombal D, ym. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the immunologic phenotype and prevents vasculopathy in patients with adenosine deaminase 2 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:283–7.
29. Zenone T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:1115–35.
30. Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM, ym. Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. *Blood Adv* 2021;5:3203–15.