

Jari Honkaniemi, Rebekka Ortiz, Jukka Saarinen, Jukka Koffert, Reetta Huttunen, Sanna Huovinen, Virva Huotari, Anri Tienhaara, Olli Tähtinen ja Aki Hietaharju

## Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin neurologiset ilmenemismuodot

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH) on monielinvaurioon johtava laaja-alainen elimistön tulehdusreaktio. Kuolleisuus siihen on suurta, ja neurologisten ilmenemismuotojen ilmaantuminen taudinkuvaan huonontaa ennustetta merkittävästi. Vaihteleva neurologinen oirekuva ja kuvantamislöydökset yhdistettynä heikkoon herkkyyteen ja tarkkuuteen kudosnäytteissä tekevät taudin toteamisesta vaativaa. Kuvaamme seuraavassa HLH:n keskeiset neurologiset ilmenemismuodot ja esitämme kaksi aikuista potilasta, jotka molemmat menehtyivät sairauteensa hoidosta huolimatta.

**H**emofagosyyttinen lymfohistiosytoosi on harvinainen oireyhtymä, jossa voimakas immuunijärjestelmän aktivaatio johtaa elinvaurioiden syntyyn. Sairaudesta tunnetaan sekä perinnöllinen, primaarinen muoto että hankinnainen, sekundaarinen muoto. HLH:n perinnöllistä muotoa on totuttu pitämään erityisesti lasten ja hankinnaista aikuisten tautina (1). Geneettiset tekijät voivat kuitenkin altistaa sekä lapset että aikuiset oireyhtymälle, ja hankinnaisen muodon on esitetty olevan lapsilla huomattavasti yleisempi kuin perinnöllisen (2,3). Aikuisten HLH:n voivat käynnistää infektiot, erityisesti Epstein–Barrin virus (EBV) ja muut herpesvirukset sekä sytomegalovirus (CMV). Myös syöpäsairaudet, erityisesti hematologiset syövät, autoimmuunitaudit, elinsiirto ja immunosuppressiiviset lääkkeet voivat käynnistää sairauden (4–7).

Sytotoksiset T-lymfosyytit (CD8) ja luonnolliset tappajasolut (NK-solut) säätelevät tulehdusreaktiota tappamalla muun muassa immuunivasteen herättäneitä antigeeniä esitteleviä soluja (APC), makrofagit mukaan lukien. HLH:ssa CD8- ja NK-solut eivät toimi normaalisti, mikä johtaa makrofagien eli histiosyyttien hallitsemattomaan aktivaatioon esimerkiksi infektoituneita tai pahanlaatuisia soluja kohtaan. Makrofagiaktivaatio ja immuunijärjestelmän solujen runsas sytokiinituotanto johtavat ku-

dosvaurioihin ja hematopoeettisten solujen fagosytoosiin eli hemofagosytoosiin (4,8).

### HLH:n ilmentymät

**Elinvauriot.** HLH ilmenee useimmiten akuuttina sepsistä muistuttavana kuumetautina, joka edetessään johtaa vaikeaan monielinvaurioon. Yleisimmin potilaalle kehittyy maksan toimintahäiriö ja splenomegalia, luuytimen toimintahäiriöstä johtuva trombosytopenia ja anemia sekä neurologisia oireita. Sairaus voi myös aiheuttaa keuhkojen, maha-suolikanavan ja ihon oireita (4–6).

**Neurologiset manifestaatiot** ovat yleisiä lapsipotilailla, mutta erityisesti sekundaarisen HLH:n aiheuttamaa neurologista taudinkuvaa on kuvattu myös aikuisilla. HLH voi myös alkaa neurologisella oirekuvalla, joka myöhemmin etenee yleissairaudeksi. HLH:n aiheuttamia keskushermostomanifestaatioita eli aivoselkäydinnestelöydöksiä, aivojen magneettikuvauksessa havaittavia muutoksia tai kliinisiä oireita tavataan 34–77 %:lla pediatriasta potilaista (9–14).

Aikuispotilaiden osalta asiaa on tutkittu huomattavasti vähemmän. Toistaiseksi kattavimmissa aineistoissa keskushermostomanifestaatioita tavattiin vain 10–21 %:lla tutkituista 289 ja 463 HLH-potilaasta (15,16). HLH:n

## Ydinasiat

- ▶ Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH) on monielivaurioon johtava autoimmuunisairaus, johon voi liittyä neurologisia ilmentymiä.
- ▶ HLH:lle on olemassa diagnostiset kriteerit.
- ▶ HLH:ta pitää osata epäillä, koska sen diagnosointi vaatii erityistutkimuksia, joita ei välttämättä osata ohjelmoida.
- ▶ Magneettikuvauslöydöksissä on suurta vaihtelua, eikä HLH:lle spesifisiä aivojen kuvantamislöydöksiä ole.
- ▶ HLH:hon liittyy suuri kuolleisuus, erityisesti jos sairauteen liittyy neurologinen oirekuva.

aiheuttama selkäytimen vaurio ja perifeerinen neuropatia ovat harvinaisia (17,18). Jos HLH aiheuttaa keskushermosto-oireita, sairauden ennuste on huono ja 45–56 % potilaista menehtyy (15,16). HLH:n keskushermostomanifestaatioilla ei ole mitään tyypillistä kliinistä oirekuva, ja sen aiheuttamat keskushermosto-oireet ovat epäspesifisiä. Yleisimmin potilailla esiintyy tajunnan heikkenemistä, päänsärkyä, kouristelua, psykiatrisia oireita ja toisinaan myös aivohermohalvauksia, raajapareeseja, meningismia, ataksiaa, hypotoniaa sekä muistivaikeuksia.

Aikuispotilaista suurella osalla (39–65 %) aivo-selkäydinnesteessä todetaan suurentunut valkosolumäärä tai proteiinipitoisuus. Aivojen tietokonetomografiassa (TT) voidaan havaita paikallisia vaurioalueita, joissa voi olla verenvuotoa, mutta suurella osalla potilaista TT-löydös voi jäädä normaaliksi.

Aivojen magneettikuvaus on ensisijainen kuvantamismenetelmä, ja valtaosalla (75 %) todetaan poikkeavia löydöksiä. Paikallisten kortikaalisten ja kuorikerroksen alaisten vaurioalueiden lisäksi signaalimuutoksia saattaa näkyä tyvitumakealueilla, aivorungossa tai pikkuaivojen alueella. Signaalimuutokset saattavat olla myös läiskäisiä tai diffuuseja ja tehostua hyvin vaihtelevasti, minkä lisäksi voidaan todeta myös aivokalvojen tehostumista. Hyvin

vaihtelevat löydökset tekevät diagnosoimisesta pelkän magneettikuvauslöydöksen perusteella vaativaa (15).

Ensisijaisesti HLH:hon liittyvää hemofagosytoosia voidaan etsiä luuytimestä, pernasta, maksasta tai imusolmukkeista otetuista kudoksenäytteistä. Aivobiopsia ei HLH:n diagnostiikassa ole vakiinnuttanut asemaansa, mutta sitä voidaan harkita tilanteissa, joissa hemofagosytoosia ei voida osoittaa muista kudoksista otetuista kudoksenäytteistä (19). Neuropatologiset löydökset ovat HLH:n yhteydessä vaihtelevia ja usein niukkoja tai epäspesifisiä. Jos lievässä hankinnaisessa muodossa esiintyy vain vähäistä leptomeningeaalisesti painottuvaa lymfohistiosytaarista infiltraatiota ja hemofagosytoosi on joko fokaalista tai puuttuu, voi muutos muistuttaa esimerkiksi meningoenkefaliittia.

Aivoparenkyymissä esiintyvä vaikeampi tautimuoto voi histologisesti muistuttaa demyelinoivaa tautia, kuten akuuttia disseminoitunutta enkefalomyeliittia tai hemorragista leukoenkefalopatiaa. Erotusdiagnostiikka on erityisen vaativaa, jos hankinnaisen muodon taustalla oleva tulehduksellinen tai neoplastinen sairaus affisioi myös keskushermostoa ja peittää alleen HLH:n aiheuttamat muutokset (20). Jos sairaus johtaa potilaan menehtymiseen, diagnoosi tulisi varmistaa ruumiinavauksella, jossa näytteitä on syytä ottaa hyvin laaja-alaisesti niin, että HLH:n aiheuttamat vaihtelevat histologiset muutokset otetaan huomioon.

Lapsipotilailla on myös kuvattu HLH:n aiheuttamien neuropatologisten löydösten vaikeusasteen luokittelu. Ensimmäisen asteen muutoksissa tavataan lymfosyyttien ja histiosyyttien infiltraatiota leptomeningeissä, toisessa asteessa myös aivoparenkyymissä esiintyy perivaskulaarista infiltraattia ja edenneissä, kolmannen asteen muutoksissa aivoparenkyymissä tavataan diffuusia infiltraatiota sekä nekroosia (21). Muutosten on esitetty korreloivan kuvantamislöydöksiin (22).

## Diagnostiikka

HLH:lle spesifisiä kliinisiä tai laboratoriolöydöksiä ei ole (5). Nykyisin käytössä olevat HLH:n diagnostiset kriteerit on esitelty **TAULU-**

**KOSSA** (23). Kudosnäytteen tutkiminen ei ole välttämätöntä, mutta valtaosalta potilaista luuytimestä voidaan osoittaa hemofagosytoosia. Luuydinnäytteen herkkyys HLH:n diagnostiikassa on 83 % ja tarkkuus 60 %, joten toistettu luuydinnäytteen ottaminen voi olla aiheellista (24,25).

HLH:ta pitää osata epäillä, koska diagnoosi edellyttää erityistutkimuksia, joita ei rutiinimaisesti kuumepotilailta tutkita. Näitä ovat täydellisen veren kuvan, maksa-arvojen, ferritiini-, triglyseridi- ja fibrinogeenipitoisuuksien määritykset sekä liukaisen interleukiini 2 -reseptorin (IL2R, CD25) määrittäminen osoittamaan T-soluaktivaatiota. Diagnostisissa kriteereissä mainitaan myös NK-solujen aktiivisuuden puuttuminen tai vähentyminen (5).

HLH-epäilystä on hyvä mainita kudosnäytteen läheteessä. Kansainväliset suositukset kannustavat tutkimaan myös HLH:n genetiikkaa. Se on kuitenkin hidasta ohjataksien hoitoa akuutin, fulminantin taudin yhteydessä. HLH:n kriteerit on tehty tutkimuskäyttöön, joten ne eivät välttämättä tavoita kaikkia potilaita. Hoidon aloitusta ei pitäisi viivästyttää laboratoriotulosten puuttumisen vuoksi, jos taudinkuva etenee nopeasti. Diagnostisissa kriteereissä ferritiinipitoisuuden alarajaksi on asetettu 500 µg/l, mutta useimmilla HLH-potilailla pitoisuus on tuhansia mikrogrammoja litrassa (26). Seerumin ferritiinipitoisuuden katsotaan kuvastavan HLH:n aktiivisuutta, ja sitä voidaan käyttää apuna hoitovaihtoehtojen arvioinnissa (27). Diagnostisissa kriteereissä mainitun plas-

**TAULUKKO.** Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin (HLH) diagnostiset kriteerit (23).

Vähintään viisi seuraavista:

1. Kuume  $\geq 38,5$  °C
2. Splenomegalia
3. Vähintään kahden solulinjan sytopenia (anemia, trombositopenia, leukopenia)
4. Hypertriglyseridemia
5. Hemofagosytoosi osoitettu luuytimessä, pernassa, imusolmukkeessa tai maksassa
6. Vähäinen tai puuttuva luonnollisten tappajasolujen (NK-solut) aktiivisuus
7. Ferritiinipitoisuus yli 500 µg/l
8. Suurentunut plasman IL2R-pitoisuus
9. Suurentunut plasman CXCL9-pitoisuus

man CXCL9-pitoisuuden määrittäystä ei nykyisin saada suomalaisista laboratorioista.

## Hoito

Ensimmäinen pediatriisilla potilailla kuvattu etenevään tutkimukseen perustuva hoitoprotokolla (HLH-94) kuvattiin vuonna 1994 (21). Hoitoprotokollaa on sittemmin päivitetty, ja uusin protokolla, HLH-2004, perustuu etoposidi-, deksametasoni- ja siklosporiinilääkityksiin (23). Intratekaalista metotreksaatti- ja glukokortikoidihoitoa suositellaan potilaille, joilla on aktiivinen keskushermostoa affisioiva sairaus tai sairauden relapsi, johon liittyy keskushermostoaaffisio. Hematopoieettista luuydinsirtoa suositellaan potilaille, joilla on HLH:n perinnöllinen muoto tai joiden sairaus on vaikea-asteinen tai relapsoiva.

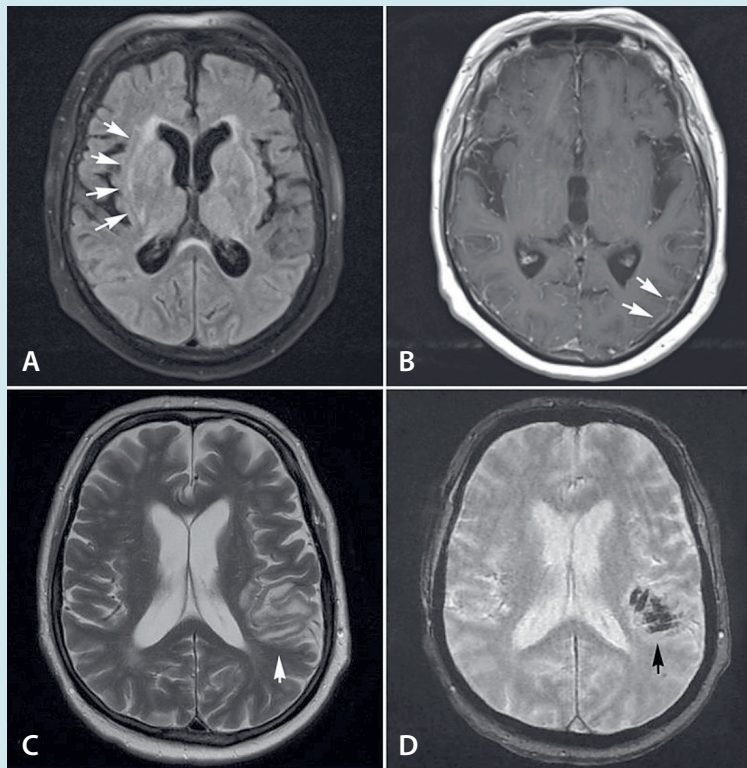
## Potilasesimerkit

**POTILAS 1.** Alle 70-vuotiaalla potilaalla oli aiempina sairauksina verenpainetauti, allerginen astma, ruusuufinni ja depressio. Lisäksi hänen alkoholinkäyttönsä ylitti riskirajat. Hänellä oli ollut reilun kahden vuoden aikana yhteensä neljä kuumejaksoa, joista kolme johti sairaalahoitoon. Jaksojen aikana potilaalla esiintyi väsymystä, korkeaa kuumeilua, kuivaa yskää, munuaisten lievää vajaatoimintaa sekä matalia verenpaineita.

Laboratoriotutkimuksissa todettiin anemian, leukopenian, lymfosytopenian ja trombositopenian

eteneminen. Seerumin ferritiinipitoisuus oli merkittävästi suurentunut (1 799–4 341 µg/l), samoin CRP-pitoisuus. IL2R-pitoisuutta ei määritetty.

Kliininen tila ja laboratoriarvojen muutokset korjaantuivat jaksojen välillä, eikä hematologisia poikkeavuuksia todettu tutkimuksista huolimatta. Potilaalla todettiin toisen sairaalajakson yhteydessä splenomegalia vatsan kaikukuvauksessa ja myöhemmin TT:ssä. Kolmea ensimmäistä oirejaksoa pidettiin ensisijaisesti infektiivisinä, ja alkoholinkäytön arveltiin mahdollisesti myötävaikuttaneen niihin.



**KUVA 1.** Potilaan 1 (A ja B) ja potilaan 2 (C ja D) aivojen magneettikuvaus akuutissa sairastamisvaiheessa. A. Potilaan 1 muutokset paikantuvat FLAIR-sarjassa aivojen tyvitumakkeisiin (nuolet). B. Gadoliniumtehosteisessa T1-painotteisessa sarjassa havaitaan lisäksi pinalaskimoiden korostumista (nuolet) sekä paikoitellen myös hentoa leptomeningeaalista tehostumaa. C. Potilaalla 2 todettiin signaaliwoimistumaa aivojen kuorikerroksessa ja sen alaisesti T2-painotteisessa kuvassa merkkinä vasemman ohimo-päälakilohkon infarktista (nuoli). D. Verenvuodoille herkässä T2\*-sarjassa infarktialueella nähdään verenvuodoksi sopivaa signaalikatoa (nuoli).

Oirekuva hoidettiin empiirisesti mikrobilääkkein. Toisen sairaalajakson jälkeen potilaan oikean silmän näkö heikentyi verkkokalvon irtauman vuoksi, ja tämä leikattiin myöhemmin.

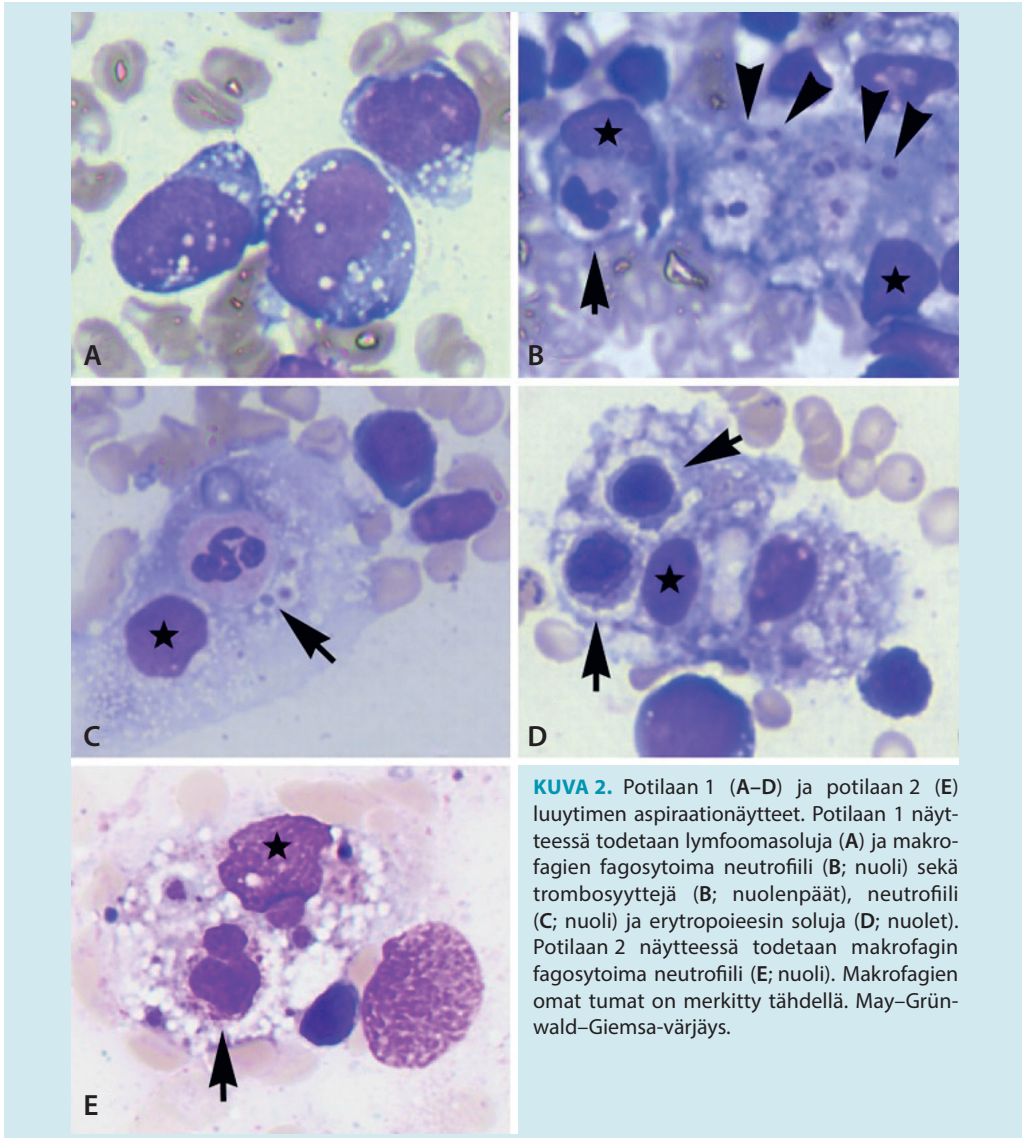
Neljännessä oirejakossa oirekuva alkoi samankaltaisena kuin aiemmissa jaksoissa, tosin jo alkuvaiheessa potilaalla esiintyi lievää toiminnanohjauksen heikkenemistä. Jakson aikana potilaan tajunta heikkeni, eikä häneen saatu enää neljäntenä sairaalapäivänä kontaktia. Raajoissa esiintyi rigiditeettityyppinen tonuksen lisääntyminen. Potilaasta otettiin kolmesti aivo-selkäydinnestenäyte, jossa proteiinipitoisuus oli huomattavasti suurentunut (3 440–4 899 mg/l). Viimeisessä näytteessä oli myös lievä pleosytoosi ( $7 \times 10^6/l$ ). Aivosähkökäyrässä todettiin kohtalainen reaktiivinen yleishäiriö ja itsenäiset paikallishäiriöt, mikä viittasi multifokaaliseen etiologiaan.

Pään magneettikuvauslöydökset esitetään **KUVISSA 1 A ja B**. Vartalon TT:ssä todettiin splenomegalia sekä molemmin puolin pleuranestettä ja vatsaontelossa jonkin verran askitesta.

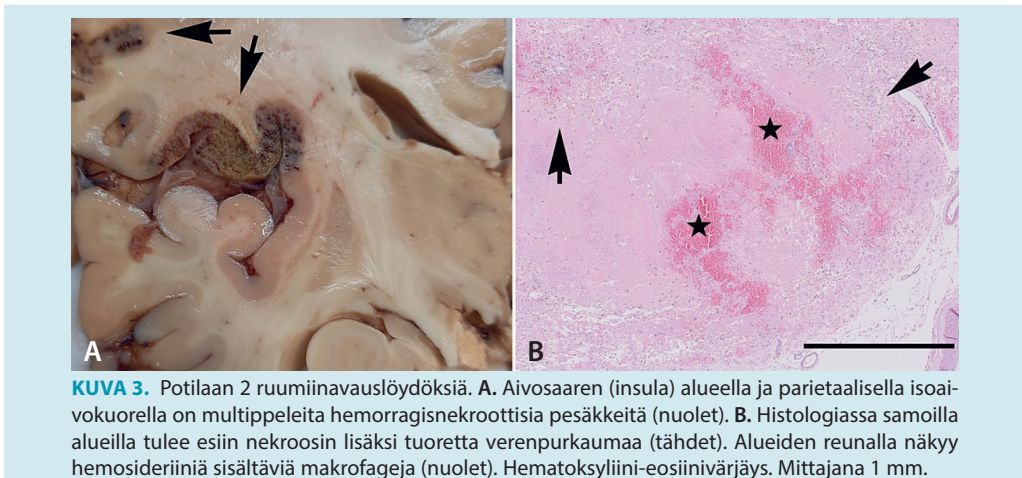
HLH:ta pidettiin mahdollisena toistuvien kuumejaksojen, pansytopenian, splenomegalian, suuren fibrinogeenipitoisuuden (6,8–7,6 g/l) ja hyperferritinemian vuoksi. Myös triglyseridipitoisuus (3,13 mmol/l) ja lasko (78–114 mm/h) olivat suurentuneet. HLH-epäilyn vuoksi potilaalle aloitettiin deksametasonihoito seitsemäntenä sairaalapäivänä.

Potilaalta otettiin hoitajaksojen aikana kahdesti luuydinnäyte, ja näistä jälkimmäisessä todettiin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman luuydinaffisio (**KUVA 2 A**). Luuytimen aspiraationäytteessä todettiin lisäksi hemofagosytoosia (**KUVAT 2 B–D**). Aivo-selkäydinnestenäytteen immunofenotyyppityksessä ei löytynyt lymfoomasoluja.

Glukokortikoidihoitoa tehostettiin, ja potilaalle aloitettiin tuumorilyysiin rasburikaasi. Hoitoja jatkettiin kolmen vuorokauden ajan, mutta ne lopetettiin tuloksettomina, kun potilaan tajunta pysyi heikentyneenä ja yleistila huononi. Potilas menehtyi yhden-toista päivän sairaalahoidon jälkeen.



**KUVA 2.** Potilaan 1 (A–D) ja potilaan 2 (E) luuytimen aspiraationäytteet. Potilaan 1 näytteessä todetaan lymfoomasoluja (A) ja makrofagien fagosytoima neutrofiili (B; nuoli) sekä trombosyyttejä (B; nuolenpäät), neutrofiili (C; nuoli) ja erytroipoeesin soluja (D; nuolet). Potilaan 2 näytteessä todetaan makrofagin fagosytoima neutrofiili (E; nuoli). Makrofagien omat tumat on merkitty tähdellä. May–Grünwald–Giemsa-värjäys.



**KUVA 3.** Potilaan 2 ruumiinavauslöydöksiä. A. Aivosaaressa (insula) alueella ja parietaalisella isoai-vokuorella on multippeleita hemorragisnekroottisia pesäkkeitä (nuolet). B. Histologiassa samoilla alueilla tulee esiin nekroosin lisäksi tuoretta verenpurkaumaa (tähdet). Alueiden reunalla näkyy hemosideriiniä sisältäviä makrofageja (nuolet). Hematoksyliini-eosiinivärjäys. Mittajana 1 mm.

**POTILAS 2.** Yli 60-vuotiaalla potilaalla oli aiempina sairauksina vaikea lihavuus (painoindeksi yli 50 kg/m<sup>2</sup>), tyyppin 2 diabetes, hypertensiivinen sydänsairaus, hypotyreoosi ja eteisvärinä. Ensimmäisellä sairausjaksolla potilaalla todettiin kivesten turvotusta, painon lisääntymistä sekä anemisoitumista (hemoglobiinipitoisuus 79 mg/l) yhdistyneenä suurentuneeseen plasman CRP-pitoisuuteen (64 mg/l). Gastroskopiassa ei todettu anemiaa selittävää, mutta ruokatorven kandidaifektioon potilas sai vorikonatsooliin, jolla CRP-pitoisuus tilapäisesti normalistui. Kolonoskopiassa ei todettu hypersedimentaatiota eikä anemiaa selittävää.

Toisella sairausjaksolla reilu puoli vuotta edellisestä potilas kärsi turvotuksista ja sydämen vajaatoiminnasta. Lisäksi hän kuumeili ja hänen CRP-arvonsa oli suurentunut ilman infektiopesäketä. Vartalon ja raajojen FDG-PET-TT-kuvauksessa todettiin poikkeavuutena korostunut diffuusi kertymä luuytimen alueella erityisesti pitkissä luissa, lisäksi perna oli suurentunut. Luuydinnäytteessä todettiin hyperplastinen luuydin, ja löydösten tulkittiin olevan lähinnä reaktiivisia. Potilaalle aloitettiin empiirisesti prednisolonilääkitys 20 mg:n vuorokausiannoksella. Sen avulla potilaan vointi kohentui merkittävästi, nivelkivut helpottivat ja kuumeilu lakkasi. Työdiagnosiksi tuli aikuistyyppin Stillin tauti. Prednisolonihoidon ei havaittu vaikuttavan veriarvoihin, vaan ferritiinipitoisuus suureni ja anemia sekä trombosytopenia jatkuivat.

Kolmannella sairausjaksolla kaksi kuukautta edellisestä potilaalle ilmaantui afasiakohtauksia, joiden jatkuessa hän hakeutui päivystykseen. Pään TT:ssä havaittiin paikoitellen valkean aineen harventumista sekä aivojen kuorikerroksessa hemorragiseksi sopivaa tiiviyttä. Pään magneettikuvauslöydökset esitetään **KUVISSA 1 C** ja **D**. Näiden lisäksi osa muutoksista tehostui lievästi gadoliniumtehosteisessa sarjassa, ja isompiin muutoksiin liittyi myös lievästi lisääntynyttä signaalia diffuusiopainotteisessa sarjassa. Kokonaisuudessaan muutosten ajateltiin sopivan infektion jälkitilaa tai subakuuteiksi hemorragisointuneiksi infarkteiksi. Vaihtoehtoiksi esitettiin akuuttia disseminoitunutta enkefalomyeliittiä ja erityisesti sen harvinaisempaa hemorragista muotoa sekä posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää.

Aivo-selkäydinnestetutkimuksessa valkosolumäärä oli normaali, mutta aivo-selkäydinnesteen proteiinipitoisuus oli hieman suurentunut (724 mg/l). IgG-indeksi oli normirajoissa ja oligoklonalisuus negatiivinen. Pään uusintamagneettikuvauksessa reilun viikon kuluttua edellisestä ei todettu uusia muutoksia, mutta isoavoissa sijainneet leesiot olivat kasvaneet. Vähäiset tehostumat olivat lähes kokonaan poistuneet. Potilas oli hidastunut ja desorientoitunut. HLH-työdiagnosin myötä potilaalle aloitettiin metyyliprednisoloni 1 000 mg:n vuorokausiannok-

sella viideksi vuorokaudeksi. Potilaalle suunniteltiin aivobiopsiaa, mutta hänelle kehittyi nopeasti vaikea monielinvaurio (verenkiertovajaus, hengitysvajaus, tajunnan heikkeneminen sekä oliguria), ja hänet siirrettiin hengityskonehoitoon teho-osastolle.

Vartalon TT:ssä todettiin splenomegalia, keuhkoissa nodulaarisuutta, laboratoriotutkimuksissa anemia ja trombosytopenia, plasman ferritiinipitoisuus oli yli 5 000 µg/l ja IL2R-pitoisuus yli 7 000 kU/l. Lisäksi potilaalla oli hypertriglyseridemia. Lasko oli suurentunut (45–84 mm/h). Luuydinnäytteessä todettiin hemofagosytoosia (**KUVA 2 E**). Kokonaiskuvan perusteella HLH:n diagnostiset kriteerit täyttyivät, ja kriittisessä kokonaistilanteessa käynnistettiin HLH94-protokollan mukainen hoito etoposidilla, deksametasonilla ja rituksimabilla. Potilaan lihavuuden vuoksi hoitoprotokollaan kuuluvaa intratekaalista hoitoa ei annettu. CMV- ja EBV-nukleinihappojen osoitukset verestä jäivät negatiiviksi, ja HLH:n tulkittiin aiheuttaneen aikuisen Stillin taudista (28).

Hoidon myötä elintoimintahäiriöt korjautuivat hitaasti, mutta vähitellen kolmen viikon mittaisen tehohoidon aikana hemodynaamiikka vakautui ja hengitysvajaus korjautui eikä munuaiskorvaushoitoa tarvittu. Potilas päästiin kertaalleen vieroittamaan hengityskoneesta, mutta hänen oma hengityksensä oli siinä määrin ponnetonta, että hän ajautui takaisin hengityskonehoitoon. Sittemmin tehtiin trakeostomia ja happeutumista turvattiin painetukiventilaatiolla.

Pitkän tehohoidon ja runsaiden lääkehoitojen myötä potilaalle kehittyi tehohoitoneuropatia ja -myopatia. Muilta osin potilaan neurologiset oireet alkoivat korjaantua, ja hän oli täysin asianmukaisesti kontaktissa ja noudatti kehotuksia.

HLH-protokollan mukaista hoitoa päädyttiin jatkamaan, sillä ferritiinipitoisuus pysyi sitkeästi suurempana kuin 5 000 µg/l. Siksi deksametasonihoitoa jatkettiin, samoin etoposidihoitoa pienennetyllä annoksella pitkittyneen pansytopenian vuoksi. Potilasta hoidettiin teho-osastolla puolitoista kuukautta, mutta lopulta hän menehtyi monielinvaurioon.

Ruumiinavauksessa ei todettu syöpään viittavaa. Peruskuolinsyynä oli HLH, ja myötävaikuttavia tekijöitä olivat vaikea sepelvaltimotauti, siitä johtuneet eri-ikäiset sydäninfarktit sekä keuhkokuume. Aivojen neuropatologisessa tutkimuksessa todettiin molemmin puolin isoavoissa lukuista vaihtelevan kokoisia poikkeavia pinnallisia alueita, joihin liittyi aivokudoksen pehmentymistä ja pieniä verenvuotoja (**KUVA 3 A**). Todennäköisesti nämä olivat HLH:n aiheuttamia sekundaarimuutoksia. Mikroskopiassa alueisiin liittyi nekroosia ja runsasta reaktiivista astrogliaosia sekä tuoretta verenvuotoa ja hemosiderofageja (**KUVA 3 B**). Selvä lymfohistiosytaarista infiltraattia tai hemofagosytoosia ei havaittu.

## Lopuksi

Hemofagosyyttiselle lymfohistiosytoosille spesifisiä tutkimuksia ei ole, mutta sairaudelle on olemassa diagnostiset kriteerit. Potilaan ennuste heikkenee olennaisesti, jos hänelle kehittyy HLH:n aiheuttamia keskushermostomanifestaatioita. Diagnoosi on vaativa, koska kliinisessä kuvassa, kuvantamislöydöksissä ja aivo-selkäydinnestelöydöksissä on suurta vaihtelua.

Molemmissa potilastapauksissamme esiintyi

epäselviä kuumejaksoja sekä verenkuvamuutoksia. Epäilyn tulisi johtaa kuvantamistutkimusten ja verenkuvan sekä lipiditutkimusten lisäksi erityisesti seerumin ferritiini- ja liukoisten IL-2R-pitoisuuksien määrittämiseen. Koska kuolleisuus HLH:n keskushermostomanifestaatioihin on suurta, potilaan ennusteen kannalta varhainen diagnoosi ja hoidon aloitus voivat olla olennaisen tärkeitä. ■

### **JARI HONKANIEMI, apulaisprofessori, neurologian erikoislääkäri, ylilääkäri**

Pirkanmaan hyvinvointialue, Tays, neuroalojen ja kuntoutuksen vastuualue  
Turun yliopisto

Pohjanmaan hyvinvointialue, Vaasan keskussairaala, neurologian vastuuyksikkö

### **REBEKKA ORTIZ, LT, neurologian ja yleislääketieteen erikoislääkäri, kliininen opettaja**

Pirkanmaan hyvinvointialue, Tays, neuroalojen ja kuntoutuksen vastuualue, neurologian vastuuyksikkö  
Tampereen yliopisto

### **JUKKA SAARINEN, LT, neurologian erikoislääkäri, ylilääkäri**

Pohjanmaan hyvinvointialue, Vaasan keskussairaala, neurologian vastuuyksikkö

### **JUKKA KOFFERT, LT, gastroenterologian ja sisätautien erikoislääkäri**

Tyks, gastroenterologian poliklinikka

### **REETTA HUTTUNEN, LT, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri, apulaisyliääkäri**

Pirkanmaan hyvinvointialue, Tays, infektioyksikkö

### **SANNA HUOVINEN, LL, patologian erikoislääkäri, osastonyliääkäri**

Fimlab Laboratoriot Oy, patologia

### **VIRVA HUOTARI, LT, kliinisen kemian ja hematologisten laboratoriotutkimusten erikoislääkäri, apulaisyliääkäri**

Fimlab Laboratoriot Oy, diagnostiikkapalvelut, hematologia

### **ANRI TIENHAARA, LT, kliinisen kemian ja hematologisten laboratoriotutkimusten erikoislääkäri, osastonyliääkäri**

Tyks, Tyks laboratoriot

### **OLLI TÄHTINEN, LT, radiologian erikoislääkäri**

Pirkanmaan hyvinvointialue, Tays, kuvantamiskeskus- ja apteekkiliikelaitos, radiologia

### **AKI HIETAHARJU, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri, osastonyliääkäri**

Pirkanmaan hyvinvointialue, Tays, neuroalojen ja kuntoutuksen vastuualue, neurologian vastuuyksikkö

### **VASTUUTOIMITTAJA**

Perttu Lindsberg

### **SIDONNAISUUDET**

**Jari Honkaniemi:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lundbeck, Amgen), muut sidonnaisuudet (Finva, A-vakuutus, Fennia, FINE vakuutuslautakunta, If, Kaleva, Liikennevakuutuskeskus, LähiTapiola, Länsi- ja Sisä-Suomen aluehallintovirasto, OP-Pohjola, Pohjantähti, Potilaskuutuskeskus, Tapaturma-asioiden muutoslautakunta, Valtiokonttori, Valvira, Ålands Ömsesidiga Försäkringsbolag).

**Rebeka Ortiz:** Apuraha (Suomen Parkinsonsäätiö, valtion tutkimusrahoitus), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Liikehäiriösairauksien liitto, Orion, Abbvie-Allergan), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Ipsen, Orion, Medronic), luottamustoimet (Suomen Neurologisen yhdistyksen liikehäiröjaosto)

**Jukka Saarinen:** Apuraha (Bayer, Sanofi-Genzyme), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Bayer, Biogen-Idec, Sanofi-Genzyme, Novartis, Merck, Roche, Teva), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Actelion, Bayer, Biogen-Idec, Bristol Myers Squibb, Merck, Novartis, Sanofi-Genzyme, Roche, Teva)

**Jukka Koffert:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Pfizer, Takeda, Viatrix, TEVA, Olympus), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Pfizer, Takeda, Viatrix), luottamustoimet (Gastroenterologiyhdistyksen hallitus, Scandinavian Association for Digestive Endoscopy hallitus), muut sidonnaisuudet (CRST, kliiniset lääketutkimukset; Mehiläinen, yksityislääkäri)

**Reetta Huttunen:** Luottamustoimet (THL:n tuhkarokkoasiantuntijaryhmä, Pirkanmaan sairaanhoitopiirin mikrobiiläkekäytön työryhmä)

**Sanna Huovinen:** Ei sidonnaisuuksia

**Virva Huotari:** Ei sidonnaisuuksia

**Anri Tienhaara:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Labquality Oy, Turun Lääketiedepäivät)

**Olli Tähtinen:** Ei sidonnaisuuksia

**Aki Hietaharju:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi Genzyme, Anylam, Teva, Pfizer, Novartis Finland, Alexion Pharmaceuticals, Merck, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi Genzyme, Teva, Fresenius Medical Care, Merck, Novartis), luottamustoimet (NeuPSIG, Suomen Neurologisen yhdistyksen neuroimmunologian alajaos), hankkeet (STM:n kansallinen Long Covid -asiantuntijaryhmä)

**KIRJALLISUUTTA**

1. Fohle E, Afriyie F, Dekowski SS. Central nervous system involvement in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cureus* 2021;13:e14792.
2. Zhang K, Chandrakasan S, Chapman H, ym. Synergistic defects of different molecules in the cytotoxic pathway lead to clinical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2014;124:1331–4.
3. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med* 2012;63:233–46.
4. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, ym. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014;383:1503–16.
5. Rosado FG, Rinker EB, Plummer WD, ym. The diagnosis of adult-onset haemophagocytic lymphohistiocytosis: lessons learned from a review of 29 cases of bone marrow haemophagocytosis in two large academic institutions. *J Clin Pathol* 2016;69:805–9.
6. Schram AM, Comstock P, Campo M, ym. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a multicenter case series over 7 years. *Br J Haematol* 2016;172:412–9.
7. Vänskä M, Huttunen R, Sunela K, ym. Osaatko epäillä hemofagosyyttistä lymfohistiioosia? *Duodecim* 2018;134:79–83.
8. Halt K, Honkila M, Niinimäki R, ym. Perinnöllinen hemofagosyyttinen oireyhtymä – harvinainen imeväisen kuumeen syy. *Duodecim* 2022;138:1571–7.
9. Kim MM, Yum MS, Choi HW, ym. Central nervous system (CNS) involvement is a critical prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Hematol* 2012;47:273–80.
10. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983;140:221–30.
11. Aricò M, Janka G, Fischer A, ym. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the international registry. *Leukemia* 1996;10:197–203.
12. Hirst WJ, Layton DM, Singh S, ym. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: experience at two U.K. centres. *Br J Haematol* 1994;88:731–9.
13. Horne A, Trottestam H, Aricò M, ym. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008;140:327–35.
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. Cai G, Wang Y, Liu X, ym. Central nervous system involvement in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center study. *Ann Hematol* 2017;96:1279–85.
16. Song Y, Pei RJ, Wang YN, ym. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective analysis of 96 patients in a single center. *Chin Med J (Engl)* 2018;131:776–83.
17. Harburg L, Cooper JB, Flower A, ym. An unusual case of hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosed by spinal nerve root biopsy. *J Neurosurg Pediatr* 2019;23:699–703.
18. De Armas R, Sindou P, Gelot A, ym. Demyelinating peripheral neuropathy associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis. An immune-electron microscopic study. *Acta Neuropathol* 2004;108:341–4.
19. Ju HY, Hong CR, Kim SJ, ym. Hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosed by brain biopsy. *Korean J Pediatr* 2015;58:358–61.
20. Klein C, Kleinschmidt-DeMasters BK, Liang X, ym. A review of neuropathological features of familial and adult hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 2019;78:197–208.
21. Henter JL, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1997;130:358–65.
22. Fitzgerald NE, MacClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol* 2003;33:392–401.
23. Henter JL, Horne A, Aricò M, ym. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124–31.
24. Goel S, Polski JM, Imran H. Sensitivity and specificity of bone marrow hemophagocytosis in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Clin Lab Sci* 2012;42:21–5.
25. Chiapparini L, Uziel G, Vallinoto C, ym. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with neurological presentation: MRI findings and a nearly miss diagnosis. *Neurol Sci* 2011;32:473–7.
26. McClain K, Eckstein O. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *UpToDate* 6.5.2022.
27. Zhou J, Zhou J, Shen DT, ym. Development and validation of the prognostic value of ferritin in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:71.
28. Gianella S, Schaefer DJ, Schwarz U, ym. Retinal microangiopathy and rapidly fatal cerebral edema in a patient with adult-onset Still's disease and concurrent macrophage activation syndrome. *Am J Hematol* 2008;83:424–7.