

Perinnöllisen vasta-ainepuutoksen epäilyn arvioiminen HUS-piirissä

(v.1.0/ 2012)



HYKS-sairaanhoidoalue

HELSINGIN JA UUDENMAAN SAIRAANHOITOPiIRI

Sisällysluettelo

	Sivu
Esipuhe	3
Esitiedot	4
Immuunipuutoksiin viittaavia oireita ja löydöksiä	5
Tutkimusten kohdentaminen	6
Status ja alkututkimukset	7
Vuokaavio tutkimuksista ja jatkotutkimusten ohjautuminen	8
Ilmiasujen ohjaamat jatkopolut	9
Immuunipuolustuksen eri osien puutosten tyyppilöydökset	10
Vasta-ainepuutokset:	
Taustaa, seulonnan tärkeys ja vasta-ainepuutosten luokat	11
Oireiden alkamisikä, erotusdiagnoosi	12
Vasta-ainepuutosepäily pähkinäkuoressa	13
Vasta-ainepuutosten infektiot ja autoimmuunisairaudet kuvina	14
Tutkimukset ja seulonta eri sairaanhoidon tasoilla	16
Sekundaarinen IgG ja/tai IgA-puutos	18
Geneettiset a- ja hypogammaglobulinemiat -syventävää tietoa	19
Lapsuusiän muut bakteeri-infektioita aiheuttavat immuunipuutokset	20
Erikoisalakohtaisia katsausartikkeleita	21
Hematologia, keuhkosairaudet, gastroenterologia ja hepatologia, (lasten)reumatologia, (lasten)endokrinologia, dermatologia, perinnöllisyyslääketiede ja (lasten)neurologia	
Immuunipuutosepäilyn toiminnalliset ja geenitestit	21

Esipuhe

Käsitlemme yleisimmät, kaiken ikäisillä ilmaantuvat geneettiset immuunipuutokset eli vasta-ainepuutokset (esiintyvyys > 1: 10 000). Koska vasta-ainepuutokset ovat usein sekundaarisia, muun tunnetun sairauden tai lääkityksen aiheuttamia, [taulukko 5](#) listaa tunnetut syyt tyhjentävästi. Ohjeistossa käsitellään ensimmäisenä esitietojen keruu, immuunipuutoksiin viittaavat oireet ja löydökset, sekä näiden ohjaamat ensi vaiheen jatkotutkimukset. Erityistä huomiota toivomme kiinnitettävän tutkimusten kohdentamiseen.

Mikäli alkuesittelyn jälkeen epäiletkin muuta primaaria immuunipuutosta kuin vasta-ainepuutosta, suosittelemme kääntymään kattavamman ohjeen ”*Perinnöllisen immuunipuutoksen epäilyn tutkiminen HUS-piirin erikoissairaanhoidossa*” ohjeen puoleen, joka on saatavissa internetistä pdf-muodossa. Tavallisimpien PIDD sairauksien diagnostiikan avuksi löytyy käyttöliittymältään hieno, graafinen hakupalvelin www.immunodeficiencysearch.com.

Kuvatuista immuunipuutoksista valtaosassa käytetään yleisesti kansainvälisesti vakiintuneita lyhenteitä, usein koska taudin saama nimi on kömpelö ja epäkäytännöllinen. Geeneistä käytetään virallisia lyhenteitä (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Vakiintuneen nimilyhenteen ja geenin lyhenteen perusteella hakien taudeista löytyy helposti lisätietoa esim. PubMedistä. International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee julkaisee säännöllisesti listan tunnetuista immunitietin perinnöllisistä puutoksista (viimeisin: *Frontiers in Immunology*. 2, Article 54, pp.1-26, 2011). Koska tämän ohjeiston tavoitteena on ohjata diagnostiikkaa, ei kutakin sairautta kuvata yksityiskohtaisesti. Suosittelemme kliinisesti painottuneena alaa käsittelevänä oppikirjana ja lähdeoteksena Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD (Eds.) *Primary Immunodeficiency Diseases. Definition, Diagnosis and Management*, Springer Verlag, 2008. Osa tässä mainituista immuunipuutoksista on kuvattu vasta oppikirjan kirjan ilmestymisen jälkeen, mutta ne ovat löydettävissä lyhenteen perusteella PubMedistä.

Kirjoittajina ovat lisäksi toimineet yksikköjemme immuunipuutoslääkärit el Timi Martelius ja el Paula Klemetti.

Dos Mikko Seppänen kiittää lisäksi jälleen kirjoittamiseen saamastaan taloudellisesta tuesta Sanquin Finlandia. Sanquin ei ole mitenkään pyrkinyt vaikuttamaan tekstiin ja sen sisältöön. Ohjeistoa tulee säännöllisesti päivittää. Kirjoittajat ottavat mielellään vastaan rakentavia parannusehdotuksia! Ohje on voimassa, kunnes uusi päivitys ilmestyy.

Helsingissä 3.7.2012

El Mikko Seppänen
Immuunipuutosvastaanotto, vastaava lääkäri
Infektiosairauksien klinikka
Medisiininen tulosyksikkö, HYKS

El Kaarina Heiskanen
Lasten ja nuorten sairaala

ESITIEDOT

- sukuanamneesi
 - o suvussa immuunipuutoksia tai infektiöäkkikuolemia? PIDD todennäköisyys > 10x, jos suvussa aiemmin todettu immuunipuutos
 - o vanhemmat sukulaisia keskenään (verisukulaisuus), etninen tausta?
 - o elinspesifit tai systeemiset autoimmuunisairaudet?
- oireilun alkamisikä
 - o vastasyntyneenä, < 6 kk iässä, myöhemmin
- infektioiden luonne, laatu, parantumis- ja uusiutumistaipumus?
 - o sinuiitit, bronkiitit, keskikorvan tulehdukset, sekretoriset otiitit aikuisella
 - Tärykalvoputket, risaleikkaukset, FESS, maxillapunktiot
 - o ihopaiseet, HSV- ja VZV- uusiutumiset, syylätaipumus, sieni-infektiot
 - o sairaalahoitoiset infektiot?
 - pneumoniat, syvät paiseet, sepsikset, meningiitit
 - harvinaiset patogeenit?
 - o infektioiden ja antibioottikuurien frekvenssi /v , infektioiden epätyypillinen pitkittyminen
 - flunssia keskimäärin 1-vuotiaalla 8-12, nuorella aikuisella 3-4, keski-ikäisellä 1-2
 - o värjäykset, bakteeri- ja sieniviljelyt, virusosoitukset?
 - o pinnalliset paiseet, virtsatieinfektiot ja selluliitit: erittäin harvoin PIDD:n oireina
- autoimmuunisairaudet ja imukudos
 - o sicca, kserostomia
 - o verisolut, kilpirauhanen, keuhkot, GI-kanava (ripuli, tulehdukselliset suolistosairaudet?)
 - o iho
 - o Sjögren, SLE , nefriitti
 - o lymfaattinen hyperplasia
 - o imukudoksen puuttuminen
 - o imukudoksen sairaudet (esim. KLL, lymfoomat)
- immunitettia lamaava lääkitys tai HIV-infektio?
- paikallisen immunitetin häiriö?
 - o pernan poisto, atooppinen ekseema, värekarvafunktio, etiologialtaan tunnetut bronkiektasiat
- infektiosta johtumaton tulehduksellinen oireilu ?
 - o astma, krooninen bronkiitti, muu hengityselinten immunologinen sairaus?
 - o nenäpolypoosi, NSAID-intoleranssi (+ astma = ASA-triadi eli Samter +/- sekretorinen otiitti)
 - o IgE-välitteinen allergia?
 - kokonais-IgE, tehdyt RAST-tutkimukset
 - yliherkkysoireisto tyypillisille allergeeneille, vaikka ihon pistokokeet ja RAST-tutkimukset olleet negatiivisia?
 - epikutaanitestit ja viivästynyt yliherkkyys, muu yliherkkyys
 - Allergistyyppisiä oireita ja löydöksiä voi esiintyä myös immuunipuutoksen yhteydessä. Valtaosalla vasta-ainepuutospotilaista välitöntä IgE-välitteistä allergiaa ei vasta-aineiden luokanvaihdon puuttuessa ole.
 - o altistuminen kosteusvaurioille kotona tai työpaikalla
 - antihistamiinit, paikallissteroidit, montelukasti ja näille hoitovaste?

Taulukko 1. Oireita ja löydöksiä, jotka voivat viitata mahdolliseen primaariin immuunipuutokseen

1. Immuunipuutokseen voimakkaasti viittaavat infektiot
Toistuvat osoitetut märkäiset bakteeri-infektiot (suhteuta ikään ja tarjontaan) Vaikeat invasiiviset infektiot (meningiitti, osteomyeliitti, pneumonia, sepsis) Epätypillisesti ilmenevät tai käyttäytyvät, tavallista vaikeammat ja krooniset infektiot Tavalliselle hoidolle huonosti vastaavat tai hoidon jälkeen pian uusivat infektiot Epätavallisen tai opportunistisen patogeenin aiheuttama infektio (esim. pneumocystis, EBV, atyyppinen mykobakteeri) Syvät sisäelinten paiseet; toistuvat pinnalliset paiseet, jos muita immuunipuutokseen viittavia infektioita Pitkittänyt tai toistuva ripuli Vaikea tai pitkäkestoinen syyli- tai ontelosyylätaipumus Laaja-alainen kandidiaasi, toistuva suun kandidiaasi >1-vuotiaalla lapsella Elävän rokotteen aiheuttama komplikaatio (disseminoitunut BCG tai VZV, paralyttinen polio, rotavirusinfektio)
2. Muista viitteellinen sukuanamneesi!
(Iso)vanhempien sukulaisuus ja etninen tausta Suvussa immuunipuutoksia Suvussa muilla samantyyppisiä oireita (hematologinen maligniteetti tai autoimmuunisairaus) X-kromosomaaliseen tai muuhun periytyvyyteen sopien Selittämättömät varhaislapsuuden kuolemat Suvussa vasta-ainepuutoksiin liittyviä autoimmuunisairauksia (vrt. sivu 7)
3. Erilaisia löydöksiä, jotka voivat viitata primaariin immuunipuutokseen
<u>Potilaan iästä riippumatta</u> Idiopaattinen tai autoimmuuni sytopenia (ITP, AIHA, AINP, lymfopeniat, pansytopenia) etenkin toistuvina Etiologialtaan avoimet bronkiektasiat, pneumatooseet, vaikeahoitoinen obstruktiivinen keuhkosairaus, lymfosyyttivaltainen pneumoniitti tai muu interstitiaalinen keuhkosairaus, alveolaarinen proteinoosi Suolistosairaus tai krooninen ripuli (atrofinen corpus- ja antrumgastriitti, keliakia tai muu villuskato ja intraepiteliaalinen lymfosytoosi, Crohnin tauti, haavainen koliitti, lymfosyyttivaltainen koliitti, epätypillinen GVHD:a muistuttava koliitti) tai haiman vajaatoiminta, selittämätön laihtuminen ja imeytymishäiriö Pernan tai maksan organomegalia, voimakas/fluktuoiva lymfadenopatia, lymfoomat tai tymooma Granuloomat ja "sarkoidoosi" potilaalla, jolla ennen hoidon alkua P-IgG on madaltunut Potilaalla/suvussa elimen (sappitiet, maksa, keuhkot, iho) tai yleistynyt autoimmuunisairaus (SLE, Sjögren tai vaskuliitti) Angioödeema (+/- krooninen urtikaria), poikkeavat hampaat, kynnet tai hiukset, psoriasis, alopekia, vitiligo, aurinkoyliherkkyys, punajäkälä, aftoosi stomatiitti tai vaikea gingivostomatiitti, hoidolle huonosti vastaava ja epätypillinen ekseema tai dermatiitti Autoimmuunisairaudet, etenkin sytopeniat, autoimmuuni tyreoidiitti, Addisonin tauti, SLE, vaskuliitti Periodinen kuumeilu Luustomuutokset (raajadysplasiat, kylkiluut, aksiaalinen luusto) Tymooma Iän myötä ilmaantuva / syvenevä monosytopenia / perifeerisen veren dendriittisolujen puuttuminen / myelodysplasia
<u>Varhaislapsuudesta lähtien</u> Huono kasvu / Dysmorfiset piirteet / Mikrokefalia tai etenevä neurologinen kehityshäiriö / Imukudoksen puutos (tyymus, tonsillat, imusolmukkeet) / Synnynnäiset sydänviat (etenkin konotrunkaaliset defektit) +/- oireinen hypokalsemia / Vaikea erythrodermia tai ekseema/Incontinentia pigmenti / Poikkeava karvoitus (hius-rustohypolasia, ektodermaalinen dysplasia, kongenitaalinen alopekia), hikoilematomuus tai teleangiektasiat/ Kynsidystrofia / Mukokutaani kandidoosi / Huono haavojen paraneminen ja keloidinmuodostus / Neurologinen kehityshäiriö tai ataksia / Vuototaipumus, trombosytopenia ja pienet verihituleet / Hampaiden puhkeamattomuus tai eksfoliaation puute, kasvojen asymmetrisyys / Osittainen albinismi / Napatyngän viivästynyt irtoaminen (>4 viikkoa) / Epäselvä eosinofilia tai IgE:n kohonneisuus / Verensiirron tai istukan kautta välittyneen äidin veren aiheuttama GVHD / Retinaleesiot / Valoyliherkkyys

TUTKIMUSTEN KOHDENTAMINEN

Primaarien immuunipuutosten (PIDD) esiintyvyys poikkileikkaus- ja väestötutkimuksissa on ollut n. 1: 1 200 - 1:10 000. Kansainvälisestikin hoidon piirissä edelleen on vain arviolta joka kolmas potilas. Omassa maassamme viive oireilun alusta primaarien immuunipuutosten tunnistamiseen on poikkeuksellisen pitkä. Viivästyneeseen diagnoosiin liittyy voimakkaasti lisääntyntä sairastavuutta ja kuolleisuutta. Varhaisella hoidolla osaan komplikaatioista pystytään merkittävästi vaikuttamaan.

Primaarin immuunipuutoksen epäilyn tutkiminen on kallista ja usein potilasta voimakkaasti ahdistavaa. Hoito on useimmiten elinikäistä ja vaatii huomattavasti potilaan, yhteiskunnan ja potilasta seuraavan yksikön voimavaroja. Primaari immuunipuutos tulee diagnosoida huolella. Tarkka anamneesi jo ennen lisätutkimuksiin lähettämistä kohdentaa osuvuutta ja ohjaa myös jatkotutkimusten valintaa. Potilaalta saatu anamneesi voi olla epäluotettava, etenkin poskiontelotulehdusten ja bronkiittien epätarkan diagnosoinnin johdosta. Yleisimmin ongelmia erotusdiagnostisessa selvittelyssä tuottavatkin väestössä esiintyvät erilaiset hengitysteiden immunitietin säätelyhäiriöt ja ärsytystilat, joissa ilmiasu voi joko läheisesti muistuttaa toistuvia infektioita ja immuunipuutosta (esim. astmaatikon / ASA- triadipotilaan oireilu, allerginen bronkopulmonaalinen aspergilloosi, krooninen väsymysoireyhtymä) tai jotka esiintyvät PIDD:n kanssa rinnan. Myös väestössä yleisempään pitkäkestoiseen masennukseen ja negatiiviseen stressiin liittyy alttius flunssille.

Diagnoosin varmentamisen vaikeuden johdosta primaarin immuunipuutoksen diagnoosin voi asettaa vain tautiryhmään perehtynyt lääkäri, lähetteessä ja potilaalle tulee mainita mahdollisesta PIDD epäilystä. PIDD-diagnoosi tulisi AINA mahdollisuuksien mukaan pyrkiä varmentamaan geenitasolla; viime kädessä PIDD-dg on kuitenkin kliininen!

Yleisimmät primaarit immuunipuutokset lapsilla ja aikuisilla ovat vasta-ainepuutoksia. Näiden esiintyvyys on niin suuri (> 1:10 000 -20 000), että jokainen kliinisessä työssä oleva lääkäri tulee urallaan kohtaamaan heitä. Jokaisen lääkärin tulisi opetella tunnistamaan vasta-ainepuutosten oirekuva. :

1. toistuvat purulentit, invasiiviset tai bakteriologisesti varmistetut infektiot
 - pneumoniat, sinuiitit, korvatulehdukset, meningiitit ja sepsikset (Kuva 1)
 - tyypillisesti kapselilliset, solunulkoiset bakteerit
2. elinten ja systeemiset autoimmunisairaudet (myös suvussa?, Kuva 2)
3. toistuvaa tai kroonista, infektioiden aiheuttamaa tai muuta ripulia (Kuva 1 ja 2).

Jos potilaalla on kaksi oireistoa kolmesta, tulisi vasta-ainepuutos seuloa. Potilaalla todettu matala plasman kokonais-IgG ilman tunnettua syytä (Taulukko 5) indisoi rokotevasteiden mittauksen. Jos vasta-aineiden kaksi pääluokkaa on voimakkaasti alentunut ilman tunnettua syytä tai P-IgG+P-IgA+P-IgM < 6g/l, tulisi immuunipuutoksiin perehtynyttä lääkäriä konsultoida pikaisesti.

Kulutusta epäiltäessä tutkitaan ensin vasta-ainetasot 3 kk kuluttua uudelleen, muun sekundaarisen puutoksen epäilyssä ensin S- ja U-immunofiksaatio (gammopatia), F-antitrypsiini + S-Alb (hukka suoleen) ja U-albumiini (hukka virtsaan).

STATUS JA ALKUTUTKIMUKSET

Status

(katso tarkemmin [Taulukko 2](#))

- Imusolmukealueet
- Keuhkojen auskultaatio
- Iho, karvoitus ja ulkonäkö
- Suu, korvat, nenä, hampaat
- Vatsan palpaatio-perna, maksa
- luusto, nivelet

Taulukko 2. Statuslöydökset ja alkuhavainnot, jotka voivat viitata primaariin immuunipuutokseen

1. Statuksessa huomiotavaa	
Iho, kynnet, hampaat	Poikkeavat hiukset tai hampaat / Ekseema / Neonataali erythrodermia / (Osittainen) albinismi / Incontinentia pigmenti / Kynsidystrofia / Runsaat syyvät tai ontelosyyvät / (Synnynnäinen) alopekia / Vitiligo / Petekkiat (varhaislapsuuden, krooniset) / "Kylmät" paiseet / Telangiektasiat / Hikoiluun kykenemättömyys
Suuontelo	Vaikea gingivostomatiitti / Parodontiitti / (Toistuvat) aftat / Jättikokoiset suu-ulseraatiot / Suun kandidoosi / Hampaiston päällekkäisyys / Irtautumattomat maitohampaat / Kartiomaiset etuhampaat / Killehyypoplasia
Silmät	Retinaleesiot / Telangiektasiat
Imukudos	Imusolmukkeiden tai risakudoksen voimakas atrofia (ikään verrattuna) tai puuttuminen / Korostunut, laaja-alainen tai kroonisesti fluktuoiva lymfadenopatia / Pernan puutos tai suurentuneisuus / Hepato(spleno)megalia
Neurologia	Ataksia / Mikrokefalia / Makrokefalia / Neurologinen (progressiivinen) kehityshäiriö
Muut	Angioödeema / Rumpupalikkasormet / Dysmorfiset piirteet / Kasvuhäiriö tai epäsuhtainen kasvu / Luustodysplasia tai pienikasvuisuus
2. Huomioi verinäytteiden alkututkimusten mahdolliset immuunipuutoksiin viittaavat löydökset	
Hematologia	Granulosytopenia / Lymfopenia / Lymfosyytien alaluokkapuutokset / Neutrofilia / Eosinofilia / Jättikokoiset tai puuttuvat granulat fagosyyteissä (B-morfo) / Howell-Jolly kappaleet / Trombosytopenia / Pieni verihiutalekoko / Anemia (aplastinen, hemolyyttinen)
Muut	Hypokalsemia / Matala fibrinogeeni / Hypertriglyseridemia / Hyperferritinemia / CRP ja muut tulehduksen merkkiaineet suhteellisesti matalia infektioiden aikana

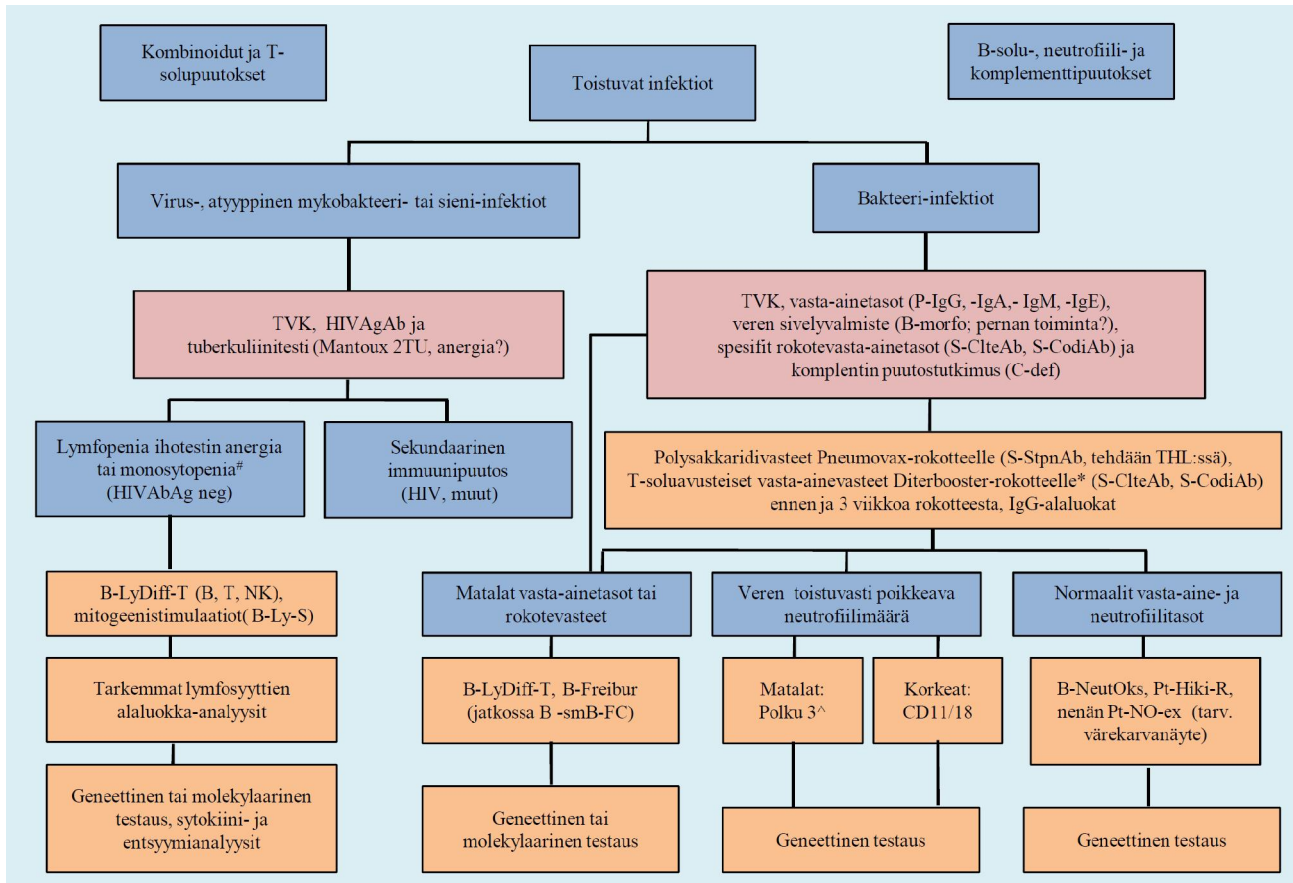
Alkututkimukset

(katso tarkemmin [Vuokaavio](#))

- TVK, B –Morfo
- IgG, IgA, IgM, IgE,
- HIVAbAg

Vuokaavio

Alla on yksinkertaistettu vuokaavio tutkimuksista epäiltäessä tavallisimpia infektiolttiutta aiheuttavia primaareja immuunipuutoksia (muuten katso mm. *”Perinnöllisen immuunipuutoksen epäilyn tutkiminen HUS-piirin erikoissairaanhoidossa”*-ohjeen Polku 4). Oranssilla pohjalla ovat ne tutkimukset, jotka kuuluvat erikoissairaanhoidon, useimmiten PIDD-tauteihin perehtyneelle lääkärille.



#Monosytopenia, epäile DCML-immuunipuutosta (GATA2); *Ditebooster-rokotevaste tehdään, mikäli joko CodiAb tai ClteAb-tasot ovat matalia 0-näytteessä; ^katso *”Perinnöllisen immuunipuutoksen epäilyn tutkiminen HUS-piirin erikoissairaanhoidossa”*-ohje.

JATKOTUTKIMUSTEN OHJAUTUMINEN

Valtaosa immuunipuutteisista edustaa jotain Taulukon 3 listaamaa ilmiötä, jonka perusteella valitaan jatkotutkimuspolku. Voit myös Taulukon 4 avulla arvioida immunitietin haaraa, jota mahdollisesti tulisi jatkotestata. Mikäli päädyt epäilemään muuta kuin vasta-ainepuutosta, suosittelemme kääntymään internetistä pdf-muodossa löytyvän kattavamman ohjeen *”Perinnöllisen immuunipuutoksen epäilyn tutkiminen HUS-piirin erikoissairaanhoidossa”* puoleen.

Tavallisimpien PIDD sairauksien diagnostiikan avuksi löytyy käyttöliittymältään hieno, graafinen hakupalvelin www.immunodeficiencysearch.com

Taulukko 3. Ilmiasujen ohjaamat jatkopolut. Potilaalla voi olla useampi ilmiasu yht'aikaa. Muut kuin polku 1 on käsitelty kattavammassa ohjeistossa "Perinnöllisen immuunipuutoksen epäilyn tutkiminen HUS-piirin erikoissairaanhoidossa", joka on ladattavissa pdf-tiedostona internetistä.

Ilmiasu	Tyypilliset patogeetit	Mene	Huomioi
1 Toistuvat infektiot ylä- ja alahengitysteissä	Solunulkoiset bakteerit <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>M.catarrhalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>N. meningitidis</i> , A-streptokokki: joskus myös <i>M.pneumoniae</i> , <i>U. urealyticum</i> , <i>C. jejuni</i> , salmonellat, enterovirukset, VZV, HSV, <i>G.lamblia</i>	Polku 1	Jollei suvussa tunnettuja immuunipuutoksia, poissulje ensin muut syyt.: rakenteelliset ahtaumat, polypoosi, allergiat, ASA-triadi, matala S-D-25 jne. IgE-tuotantoon kykenee pieni osa vasta-ainepuutteista. IgE-välitteistä allergiaa sairastavaa tutkitaan tarkemmin vain runsaiden tyypillisten oheissairauksien ohjaamana. Toistuvia pneumonioita sairastavat sekä bronkiektasia-, LIP- ja FB (Ilman eosinofiliaa) -potilaat on syytä herkästi tutkia.
2 Menestymätön imeväinen	Etenkin virukset (CMV, EBV, VZV, HSV), sienet (<i>Aspergillus</i> , pinnallinen <i>Candida</i> , <i>P. jiroveci</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i>), alkueläimet (<i>Toxoplasma</i> , <i>Crypto-</i> tai <i>Microsporidium</i>) ja solunsisäiset bakteerit (<i>Mycobacterium</i> spp., salmonellat)	Polku 2	Kombinoidut immuunivajavuudet (kuten SCID:t) ovat hyvin harvinaisia, mutta viive diagnoosissa ja kantasolusiirrossa lisää kuolleisuutta voimakkaasti. Muita imeväisikäisen menestymättömyyden syitä tulee seuloa rinnalla.
3 Toistuvat purulentit infektiot	Etenkin <i>S.aureus</i> , joskus <i>Klebsiella</i> , <i>E.coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i> . Invasiivinen sieni-infektio (disseminoitunut <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>) tai nokardioosi	Polku 3 (Polku 1)	Yleisimmin vaikea synnynnäinen neutropenia (SCN), muu neutropenia (esim. CIN, syklinen). Neutrofiilien funktiöhäiriöt ovat harvinaisia, mutta seulonta aiheellista.
4 Patogeeni epätavallinen tai erityisen vaikea infektio	Etenkin solunsisäiset bakteerit (<i>Mycobacterium</i> spp., <i>Salmonella</i>), virukset (CMV, EBV, VZV, HSV), sienet (pinnallinen <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>P. jiroveci</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i>) tai alkueläimet (<i>Toxoplasma</i> , <i>Micro-</i> ja <i>Cryptosporidium</i>)	Polku 2 Polku 5	Vaikeat kombinoidut immuunivajavuudet (SCID) ovat hyvin harvinaisia, mutta viive diagnoosissa ja kantasolusiirrossa lisää kuolleisuutta voimakkaasti. Sekundaarisia syitä immuunipuutokselle tulee seuloa rinnalla.
5 Saman taudinaiheuttajan toistuvat infektiot (kts. myös polku 5)	Solunsisäinen bakteeri	Polku 2.2	Vaikka suurelta osalta potilaista ei löydy primaaria immuunipuutosta, infektiot voivat olla henkeä uhkaavia ja seulonta on aiheellista. Jos kapselillinen bakteeri: myös pernan ultraääni ja veren sivelyvalmiste. Katso myös Polku 5.
	Meningokokki	Polku 1	
	<i>Candida</i>	Polut 2&3	
	Kapselillinen bakteeri	Polku 1	
	Virus	Polut 2&1	
6 Krooninen autoimmuuni- tai tulehdussairaus	Lisäksi toistuvia infektoita (vain osassa)? Vasta-ainepuutosten seulomisesta katso "Tutkimusten kohdentaminen".	Vastausten ohjaamana, Polku 1 tai 4	Infektioalttiuden ollessa hyvin vähäinen (esim. mukokutaani kandidoosi ja polyendokrinopatia) tai puuttuva, oireiden rajoituessa autoimmuunioireisiin +/- periodiseen kuumeiluun +/- fluktuoivaan lymfadenopatiaan tai hemofagosyyttisiin oireyhtymiin, katso Polku 4.
7 Syndroomiset ilmentymät	Eri syndroomissa tyypilliset piirteet ja infektiot vaihtelevat	Epäilyn mukaan	Katso yleensä ainakin IgG, IgA, IgM, TVK, B-LyDiff-T. Esimerkiksi kromosomianalyysit B-kromosS, -MKSyn / -CATCH22 voivat tulla kyseeseen, herkästi perinnöllisyyslääkärin konsultaatio. <i>Eur J Pediatr</i> 2011;170:295-308.
8 Angioödeema	Ei yleensä, joskus vasta-ainepuutteilla on kroonista angioödeema-urtikariaa ja vasta-ainepuutoksille tyypillisiä infektoita (Polku 1)	Epäilyn mukaan	Ensisijaisesti S-HAE hereditaarisen angioödeeman poissulkemiseksi. Jos ihotautien tutkimuksissa etiologialtaan avoimeksi jäänyttä angioödeema-urtikariaa: IgG, IgA, IgM ja S-StpnAb (katso myös polku 4 ja kuva 3).
9 Ihopaiseet toistuvina	<i>S.aureus</i> , pinnalliset Vahvassa PIDD-epäilyssä katso <i>Nat Rev Immunol</i> 2011; 11:505-18		Yleensä syy jää tuntemattomaksi (esim. katelisiidiinien puutokset), johtuu atopiasta tai esim. PVL+ MRSA:n kantajuudesta, joskus syynä raudanpuute. Pienellä osalla hyvin vaikeita tapauksia on geneettinen PIDD tai määrällinen tai toiminnallinen vasta-ainepuutos: jos näihin viittaavaa <u>muuta</u> oireistoa, seulotaan.
	<i>S.aureus</i> , syvät	Polku 3	Etenkin, jos myös <i>B. cepacia</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Aspergillus</i> -infektioita.

Taulukko 4. Immuunipuolustuksen eri osien puutosten aiheuttamia infektioita, maligniteetteja ja immuunisairauksia

Puolustushaara	Spesifinen puolustus		Luonnollinen puolustus			Perna
	B-solut	T-solut	Fagosyytit	Komplementti	Monosyytit-sytokiinit	
Puutostilan infektiokomplikaatiot	Hengitystieinfektiot Pneumoniati GI-infektiot Iho-, aivokalvo- niveltulehdukset Virtsatieinfektiot	Systeemiset virusinfektiot Gastroenteriitit Lymfoproliferatiiviset tilat	Lymfadeniitit Ihoinfektiot Gingiviitit, aftat Maksa-absessit Keuhkoabsessit GI-infektiot Virtsatieinfektiot	Systeemiset bakteeri-infektiot (<u>kapselillinen aiheuttaja</u>): Meningokokkimeningiitti Disseminoitunut gonokokkemial Muut meningiitit (kapseli+)	Mykobakterioosit Salmonelloosi	OPSI (overwhelming postsplenectomy infection) Kapselillisten bakteerien sepsikset ja meningiitit
Yleiset aiheuttajat	Pyogeeniset bakteerit: <i>Streptococcus</i> <i>Hemophilus</i> <i>M. catarrhalis</i> Loiset: <i>Giardia lamblia</i>	Intrasellulaariset virukset: CMV, HSV Adeno, tuhkarokko Molluscum Pyogeeniset bakteerit Sienet: <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i> Loiset: <i>Cryptosporidium</i>	Bakteerit (katalaasi+): <i>Staphylococcus</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> <i>Burkholderia cepacia</i> Sienet: <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>	<i>Neisseria</i> Pyogeeniset bakteerit	Atyypiset mykobakteerit (BCG-infektio) <i>Salmonella</i>	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>H. influenzae</i>
Harvinaisemmat aiheuttajat	Virukset: Enterovirukset, papillomat, VZV, HSV Bakteerit: <i>Staphylococcus</i> <i>Salmonella</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Mycoplasma</i> ja <i>Ureaplasma</i> <i>Helicobacter pylori</i>	Bakteerit: <i>Campylobacter</i> <i>Mycobacterium</i> <i>Listeria</i> Virukset: EBV	Bakteerit: <i>Salmonella</i> <i>Proteus</i> <i>Nocardia</i>	Virukset: HSV CMV		<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> B-ryhmän streptokokit <i>P. aeruginosa</i> <i>C. canimorsus</i>
Maligniteetit	Lymfaattiset maligniteetit Adenokarsinomat	Lymfoomat Leukemiat muut syövät				
Immuunisairaus	Bronkiektasiat Lymfaattiset hyperplasiat Autoimmuunitaudit Ei-tupakoijan bronkiitti	Autoimmuunitaudit		SLE, Sjögren, ANE Glomerulonefriitit HUS (perinnöllinen) Hemolyyttinen anemia		

SLE = systeeminen lupus, ANE = angioneuroottinen ödeema, HUS = hemolyttis-ureeminen oireyhtymä.

Vasta-ainepuutospotilaista n. 90%:lla on toistuvia märkäisiä infektioita - etenkin hengitysteissä

Taustaa

Useimmilla toistuvista hengitystieinfektioista tai niitä muistuttavista oireista kärsivillä ei ole primaaria immuunipuutosta. Vasta-ainepuutoksissa liitännäissairaudet ovat erittäin harvoin välittömästi henkeä uhkaavia ja huolelliselle alkuarviolle on aikaa. PIDD voi kuitenkin aiheuttaa pysyviä kohde-elinvaurioita, jos diagnoosi viivästyy.

Etenkin lapsilla neutropenia ja pernan puutos tulee poissulkea rinnan vasta-ainepuutosten kanssa. Muista lapsilla myös harvinaiset *MHCI-*, *IRAK4-*, *MyD88-* ja spesifisten granuloiden puutokset (alla).

Jollei potilaalla ole PIDD-sairautta sairastavaa lähisukulaista, tulee ei-immuunipuutosongelmat ensin poissulkea. Immunologinen testaaminen on aiheellista, jos potilaalla on bronkiektasiat, jos hänellä on anamneesissa enemmän kuin yksi todennettu keuhkokuume tai jos verifioidut, purulentit korva-nenä-kurkkufektiot ovat poikkeavan pitkittyneitä ja nopeasti antibioottihodon loputtua uusivia, eikä rakenteellinen ahtaus ole tämän syynä.

Seulonnan tärkeys

Vasta-ainekorvaushoidon teho, viivästyneen hoidon aiheuttama lisäsairastavuus ja -kuolleisuus sekä elinajan odotteen pidentyminen (>30 vuodella) on parhaiten osoitettu vaikeissa määrällisen vasta-ainepitoisuuden ja rokotevasteiden aleneman sisältävissä agammaglobulinemioissa ja CVI-hypogammaglobulinemioissa. Vasta-ainepuutosepäilyssä näiden seulonta onkin ensisijaista, helppoa ja halpaa (vasta-aineiden IgG, IgA, IgM ja IgE tutkiminen maksaa tyypillisesti <20 €). Agammaglobulinemioissa nähdään harvoin assosioivia immuunisairauksia (kuva 2), mutta infektioltaisuus purulenteille ja invasiivisille infektioille (kuva 1) on voimakkaampi kuin CVI-hypogammaglobulinemioissa.

Vasta-ainepuutosten luokat

Vasta-ainepuutokset luokitellaan

- 1) agammaglobulinemioiksi: veressä ei B-soluja, vasta-aineluokat IgG, IgA, IgM ja IgE ovat voimakkaasti alentuneita, rokotevasteita ei tarvitse testata (koska IgG <2g/l). Yleisin näistä on Suomessakin XLA eli Brutonin agammaglobulinemia
- 2) hypogammaglobulinemioiksi : veressä niukasti tai normaalimäärä B-soluja, IgG on voimakkaasti alentunut, samoin useimmiten joko IgA tai IgM, n. 90%:lla myös mittaamattoman matala IgE, lisäksi rokotevasteet ainakin polysakkaridirokotteille (Pneumovax, T-soluista riippumaton B-soluvaste), useimmiten myös valkuaisille (Ditebooster: tetanus, voimakas T-soluavusteinen B-soluantigeeni; difteria, heikko T-soluavusteinen B-soluantigeeni) on alentunut. Yleisimmät tämän luokan merkittävät vasta-ainepuutokset ovat CVI-hypogammaglobulinemioita.
- 3) Lievemmat joskus kliinisesti merkitykselliset vasta-ainepuutokset, joista a) spesifi vasta-ainepuutos (SAD, B- ja Ig-tasot veressä normaalit, rokotevasteet polysakkaridirokotteelle (+/- difterialle) alentuneet, b) IgG2-alaluokkapuutos, hyvin matala taso ja tyypilliset vasta-ainepuutukseen liittyvät infektiot ja kohde-elinvauriot) ja c) hypogammaglobulinemia normaalein vasta-ainepitoisuuksin (kuten SAD, mutta alkuvaste rokotteille hyvä, vasta-ainetasot häviävät lähes täysin 6kk seurannassa, voivat olla peruste IgG-korvaushoidolle).

- 4) Muut, väestössä hyvin yleiset (yhteensä n.20%:lla) vasta-ainepuutokset, kuten IgG-alaluokkapuutokset, IgA-puutos yksinään (ei SAD/IgG2-puutosta) ja IgM-mataluus, joita ei lievän taudinkuvan (joka liittyy usein johonkin hoitoa vaativaan immuniteetin säätelyhäiriöön, esim. atopiaan, astmaan tai kortisonilääkityksiin) yleensä hoideta korvaushoidolla.

Oireiden alkamisikä

Agammaglobulinemioissa (tymoomaa lukuunottamatta), luokanvaihdon ja rekombinaation häiriöissä, (CSRD, entiset hyper-IgM syndroomat), vaikeissa kongenitaalisissa neutropenioissa sekä IRAK4- ja MyD88-puutoksissa infektio-oireilu alkaa joko n. puolen vuoden iässä, kun äidiltä istukan ja äidinmaidon välityksellä saadut vasta-aineet ovat poistuneet tai välittömästi vastasyntyneisyyskaudella. Vastasyntyneen hypogammaglobulinemian selvittely kuuluu immuunipuutoksiin perehtyneelle erikoislääkärille, harmiton lapsuusiän ohimenevä hypogammaglobulinemia (THI) on näistä kuitenkin yleisin.

Yleisimmän potilasryhmän, CVI-hypogammaglobulinemioita sairastavien potilaiden, oireilu alkaa n. 70%:lla vasta 16. ikävuoden jälkeen, esiintymishuippuja on n. 5., 15., 30. ja 45. ikävuoden kohdalla, vanhimmillaan on nähty >75-vuotiaita sairastuneita. Myös tymoomaan liittyvässä agammaglobulinemiassa (Goodin sdr) sekä hankinnaisessa hyposplenismissä oireilu voi alkaa myöhäsiällä.

Ensisijaisesti poissuljetaan yleiset erotusdiagnostiset syyt

Tyypillisiä yleisiä, erotusdiagnostisesti hengitysteiden infektiokierrettä muistuttavan oireiston diagnostisesti haastavia ei-immuunipuutosongelmia ovat :

- Lapsilla
 - o normaalivariaation sisälle mahtuva infektiokierre (päivähoito, passiivinen tupakointi)
 - o bronkiaalinen hyperreaktiivisuus, allergiat, keuhkoastma
 - o risakudoksen hypertrofia
 - o raudanpuutosanemia ja gastroesofageaalinen refluksi
- Aikuisilla
 - o COPD, diagnosoimaton keuhkoastma tai allerginen bronkiaalinen hyperreaktiviteetti
 - o osittainen tai täydellinen Samterin/ASA-triadi
 - (nenäpolypoosi +/- keuhkoastma +/- ASA-intoleranssi +/- liimakorva +/- krooninen *S.aureus*-kantajuus nenänielussa),
 - o kosteusvaurio-ongelmiin liittyvät hengitysteiden ärsytysoireet
 - o pitkäaikaisen negatiivisen stressin, masennuksen tai D-vitamiinin puutoksen aiheuttamat flunssakierteet
 - o osana kroonista väsymysoireyhtymää krooninen sinusten tukkoisuus ja kipu, subfebrili lämpöily ja infektiota muistuttava yleisoireilu

Vasta-ainepuutteisilla nähdään tietenkin myös mm. obstruktiivista keuhkosairautta, kroonista väsymystä ja Samterin triadia, joten erityistä huomiota tulee kiinnittää purulenttien infektioiden verifiointiin (kuva 1). Astmaan, atooppiseen ihottumaan ja COPD:n liittyy itsessään n. 2-3-kertainen riski vakavalle pneumokokkitaudille ja toisaalta osittain limakalvojen huonoon kuntoon liittyvä taipumus virusflunssiin.

Seerumin kokonais-IgE on näillä potilailla usein koholla. CVI-hypogammaglobulinemiapotilaista 90%:lla IgE on diagnoosihetkellä <2, geneettisissä agammaglobulinemioissa sekä luokanvaihdon ja rekombinaation häiriöissä aina. Mitattavissa oleva IgE ja merkittävä CVI-hypogammaglobulinemia-ilmiasu on siis harvinaista. Yleisimmin tämä ilmiasu johtuu primaarista klonaalisesta B-solusairaudesta (etenkin aikuisella) tai esim. kombinoidusta immuunipuutoksesta (etenkin lapsella).

Samalla poissuljetaan harvinaisemmat muut syyt

Niin lapsilla kuin aikuisilla tulee erotusdiagnostisina sairauksina erikoispoliklinikalla huomioida myös suoliston tai munuaisten kautta tapahtuva valkuaishukka, liikkumattomien värekarvojen oireyhtymä, alfa-1-antitrypsiinin puutos (emfyseema, vastasyntyneen keltaisuus) ja kystinen fibroosi. Etenkin lapsilla tulee myös intestinaalinen (lymfangiektasia) tai sydänleikkauksen jälkeinen lymfakierron häiriö (lymfopenia, hypoalbuminemia, hypogammaglobulinemia), keuhkojen vierasesineet tai synnynnäinen anomalia, bronkopulmonaalinen dysplasia ja kollapsitaipumus tarvittaessa poissulkea. Etenkin aikuisilla myös B-solutautien ja tymooman poissulku kuuluu alkuselvittelyihin (taulukko 5).

Vasta-ainepuutoksissa bakteeri-infektiot ovat todennettavissa

Bakteeri-infektiot ovat tässä ilmiössä yleensä helposti todennettavissa joko kliinisesti (pneumoniat) tai mikrobiologisesti (mm. syvät muut infektiot, sinukset, korvat), jos tutkimuksia vain otetaan. Poskiontelon oireiston selvittelyyn kuuluvat ennen PIDD selvityksiä poskionteloiden kuvannus, huuhtelut ja bakteeriviljelyt. Tyypillisiä purulentteja taudinaiheuttajia (taulukko 4, kuva 1) tulee potilaalta todentaa ennen immuunipuutosten poissulkua. Esimerkiksi HIV-infektioita sairastamattomilla, mutta toistuvista invasiivisista pneumokokkiinfektioista kärsivillä potilailla on yli 50%:lla primaari tai sekundaarinen B-solumaligniteettiin liittyvä vasta-ainepuutos.

Erotusdiagnostisesti haastavinta on erottaa, pitkäaikaista kortisonihoitoa (pahenemisvaiheiden kuurit ja mahdollinen säännöllinen p.o. lääkitys) saavan, vaikeaa astmaa sairastavan potilaan steroidille sekundaarinen (useimmiten etenkin IgG1-, IgG3- ja IgM-) vasta-ainepuutos CVI- ja spesifistä (SAD) vasta-ainepuutoksista. Pitkäaikainen systeeminen kortisonihoito lamaa rokotevasteita etenkin pneumokokille jopa 18 kk ajan hoidon lopetuksesta. CVI-taudissa voi joskus IgA olla normaali ja IgG sekä IgM matalia. Sekundaarisen hypogammaglobulinemian syitä on lueteltu taulukossa 5.

Vasta-ainepuutosepäily pähkinänkuoressa (kuvat 1 ja 2)

- Toistuvat, osoitetut ja/tai kuvannetut tai invasiiviset infektiot
- Elimen, hematologinen tai systeeminen autoimmuunisairaus tai lymfoproliferaatio
- Krooninen tai usein toistuva vetinen ripuli runsaana

IgG-alaluokkamäärytyksistä on käytännön työssä rajallisesti apua. Etenkin IgG2- ja/tai IgA-vajeisilla löydetään spesifiä vasta-ainepuutosta, jossa vasta-aineiden pääluokkien pitoisuudet ovat normaaleja, mutta rokotevasteet voimakkaasti alentuneita. Lisäksi lapsuudessa korkea IgM (joka yleensä normalistuu aikuisiässä), alentuneet IgG2+/- IgG4 -tasot ja alentuneet B- ja/tai smB-tasot ja potilaan iholla näkyvät "maitokahviläiskät" (café au lait) voivat viitata MSH6- tai PMS2-puutukseen (anne.durandy@inserm.fr).

Kuva 1

- Allergistyyppisiä oireita ja löydöksiä voi esiintyä myös immuunipuutoksen yhteydessä. Valtaosalla vasta-ainepuutospotilaista välitöntä IgE-välitteistä allergiaa ei vasta-aineiden luokanvaihdon puuttuessa ole

Vasta-ainepuutteisen potilaan tyypillisiä infektioita

SINUIITIT

- pneumokokki, *Haemophilus*, *Moraxella*
- flunssat komplisoituvat "aina"
- uusivat nopeasti
- vaativat pitkiä kuureja (+/- nenäpolypoosi)

MENINGIITIT

- purulentteja
- pneumokokki, meningokokki

KEUHKOKUUMEET

- pneumokokki, *Haemophilus*, *S.aureus*
- hoituvat hitaasti
- uusivat
- johtavat nopeasti bronkiektasioihin

OTIITIT & KONJUNKTIIVIITIT

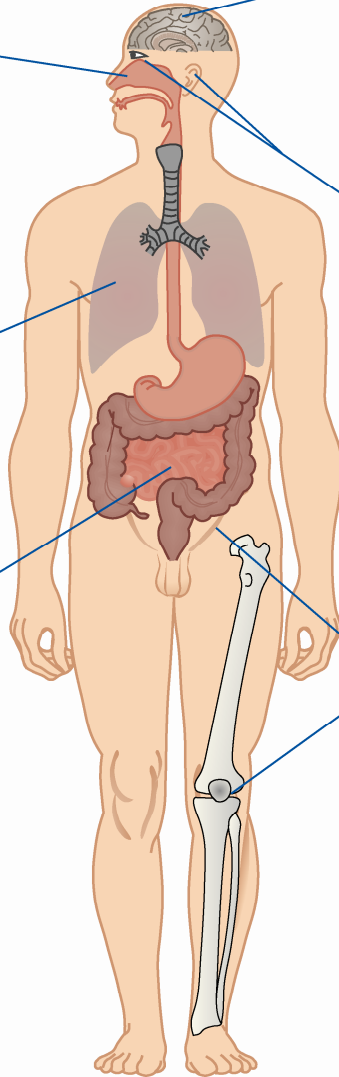
- tavallisia purulentteja aiheuttajia
- uusiutumistaipumus aikuisenakin
- muiden infektioiden kanssa

INFEKTIORIPULIT

- *Giardia*, *Cryptosporidium*
- *Salmonella*, *Campylobacter*
- "turistiripuli tulee aina"

MUITA

- sepsikset
- nivelinfektiot
- ihoabsessit
- yleensäkin märkäiset infektiot

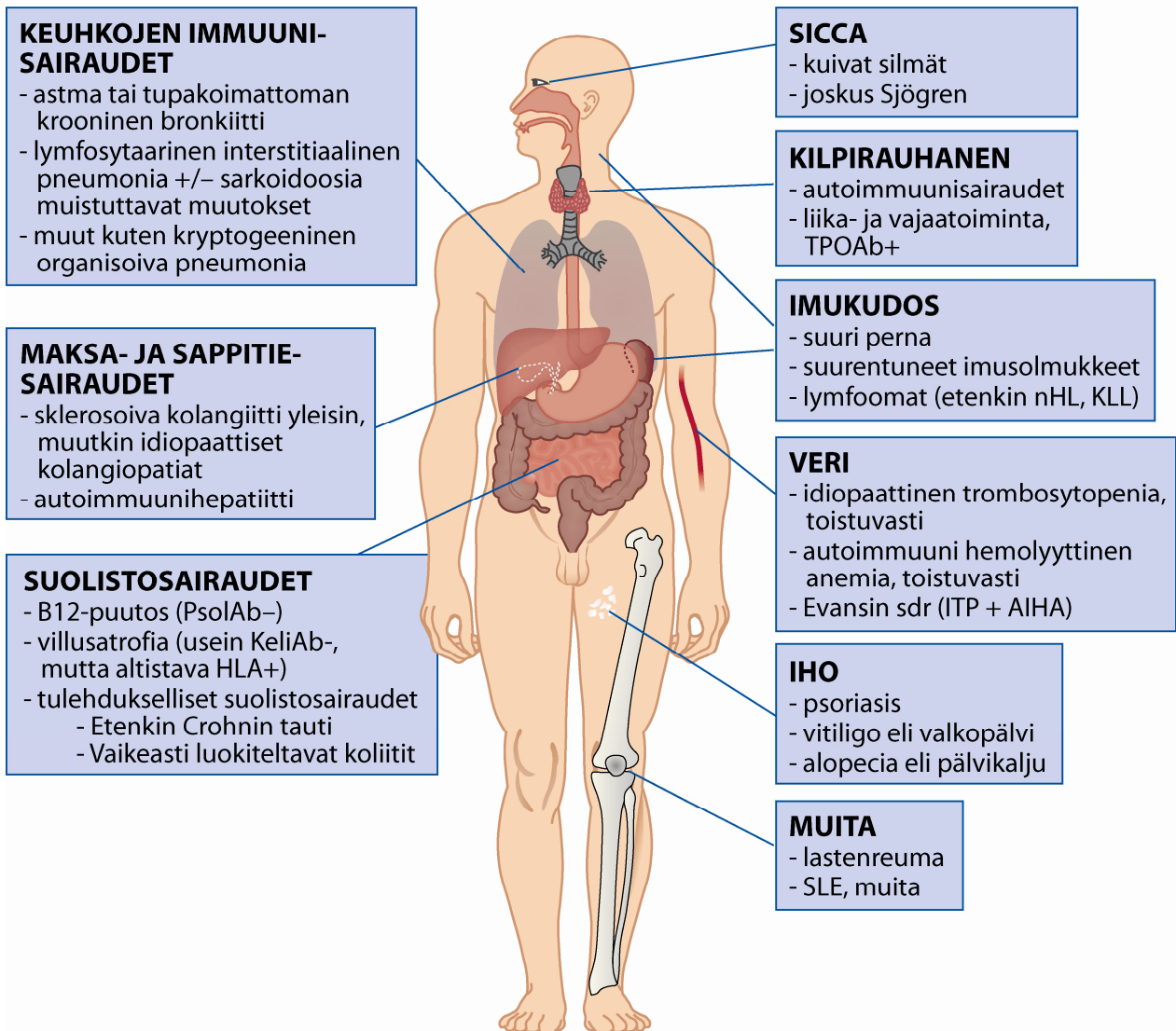


Mikko Seppänen / HumanArt Helena Schmidt Tmi. Sponsored by Sanquin Finland, open domain

Vasta-ainepuutteiselle tyypilliset infektiot, astma- ja allergistyyppiset oireet (mm. allergiset oireet ja sicca, jotka ovat yleisiä myös atoopikoilla) sekä autoimmuunisairaudet ovat kaikki yleisiä myös ei-immuunipuutteisessa väestössä. Suurella osalla tiuhaan hengitystieinfektioita sairastavista ei ole vasta-ainepuutosta. Vasta-ainepuutoksista vain CVI-hypogammaglobulinemioissa ja (etenkin lapsuusiän) spesifissä vasta-ainepuutoksessa voidaan todeta IgE-välitteinen allergia, pienellä osalla potilaista.

Hengitystieninfektiot eivät poikkea esim. astmaatikoilla nähtävistä niinkään taudinaiheuttajien tai frekvenssin vaan etenkin huonon spontaanin paranemistaipumuksen, invasiivisuuden (pneumoniat, bronkiektasiat, ei-tupakalle altistuneen krooninen bronkiitti) ja pitkittyneiden antibioottikuurien tarjoaman hyvän vasteen suhteen. Tyypillistä on myös samanaikainen a) autoimmuunisairaus/ imusolmukkeiden/ pernan suurentuminen ja b) infektiöalttius.

Hypogammaglobulinemiaan tyypillisiä autoimmuunisairauksia



Mikko Seppänen / HumanArt Helena Schmidt Tmi. *Sponsored by Sanquin Finland, open domain*

Koska kaikilla vasta-ainepuutteisilla kliiniset infektiot eivät ole taudin ensioire (n.10%), primaaristi autoimmuunioireisista etenkin 1. (toistuvat) sytopeniat kuten ITP, AIHA ja Evansin oireyhtymä, 2. sarkoidoosityyppiset oireet ja granulomat, 3. anemia pernicioosa, jossa on sekä antrumien että korpuksen atrofien gastriitti (eikä parietaalisoluvasta-aineita), 4. etiologialtaan epäselvät bronkiektasiat, 5. lymfocyttivaltainen pneumoniitti (LIP) tai folikulaarinen bronkioliitti (FB), 6. keliakiaa muistuttava autovasta-ainenegatiivinen enteropatia, sekä 7. epätyypillinen, nondestruoiva seronegatiivinen polyartriitti (+/- sicca), epätyypillinen Sjögren ja SLE, indisoivat plasman kokonais-IgG:n, IgA:n ja IgM:n mittaukset jo ennen muuta hoitoa.

Sytopenioista lapsuusiällä alkavassa AIHA:ssa n. 5%:lla on diagnoosihetkellä todettavissa ja 5%:lla seurannassa kehittyvä primaari immuunipuutos (yleisimmin vasta-ainepuutos), myös aikuisilla toistuvan ITP:n, AIHA:n tai Evansin oireyhtymän seurannan aikana voi ilmentyä CVI-hypogammaglobulinemia, ja vasta-ainetasojen mittaus relapsin yhteydessä on suositeltavaa. Muista assosioivista PIDD-taudeista katso Polku 4.2

Polku 1.1. Tutkimuksista ja alkuseulonnasta vastaa lähettävä yksikkö

Polku 1.1	Poissulje vaikea vasta-aineiden tai neutrofiilien puutos sekä hyposplenismi
Tutki	TVK, IgG, IgA, IgM, IgE, HIVAbAg, B –Morfo (Howell-Jolly?). Etenkin bronkiektasiapotilailta harkitse <u>kystisen fibroosin</u> (etenkin lapsilla luotettavia: 3045 Pt-Hiki-R, F- elast1), <u>liikkumattomien värekarvojen oireyhtymän</u> nenähengityksen typpioksidei (toistaiseksi IAS: 4812 Pt- NO-ex, lisätieto "nenän typpioksidei"). Jos lausunnossa epäily, korvapkl:lle lähete: "värekarvanäyte harjatestillä" (elektronimikroskopiaan), jos varmistuu, ohjaa hoito keuhkolääkärille. Jos obstruktiivinen keuhkosairaus ja bronkiektasiat: <u>allergisen bronkopulmonaalisen aspergilloosin</u> poissulku (IgE > 417, obstruktion pahenemisvaiheessa: S-AspFumG, AspFumE sekä IAS:n allergialaboratoriossa ihon A.fumigatus ihopistokoe). Poissulje myös <u>α1-antitrypsiinin puutos</u> (1038 S-Antitry).
	Neutropenia: <u>Polku 3.2.</u> * Hyposplenismi: anna ohjeet ja rokotukset. Agammaglobulinemia: (täydellinen kaikkien pääluokkien puutos): <u>Polku 1.3</u>
	Ainakin yksi vasta-aineiden pääluokka laskenut: <u>Polku 1.2.</u> (konsultaatio jos P-IgG 0-2-v <2 g/l, muilla <4g/l)
	Normaalit tulokset: <u>meningokokki-infektioissa Polku 1.2b</u> ; <u>toistuvat sinuiitit</u> : konsultoi tarvittaessa KNK-el purulenttiuden verifioimiseksi ja rakenteellisten ahtaumien poissulkemiseksi. Jos purulentit sinuiitit jatkuvat 3-6 kk seurannassa, huolimatta mahdollisesta poskiontelokirurgiasta ja allergian hoidosta: <u>Polku 1.2(a+b)</u> .

Polku 1.2. Tutkimuksista ja seulonnasta vastaavat infektiio-/erikoisalapoliinikka.

Polku 1.2a	Vasta-ainepuutos
Tutki	1. Kun selkeät sekundaariset syyt on poissuljettu (<u>Taulukko 5</u>), pyydä MIGEPÄ-paketti** . Jos Wiskott- Aldrich-epäily, kysy verihiutaleiden koko. Muista tarkistaa fS-A-vit ja S-B12-TC2 –vastaukset sekä tarvittaessa korjata hypovitaminoosi(t) <u>ennen</u> rokotevastetutkimusta. Kysy saaduista rokotteista (etenkin diTeBooster, Pneumovax- ja muut pneumokokkirokotteet) JA 2. Arvioi aiemmista infektioista ja rokotteista saatua serologista vastetta Pneumokokki: S- StpnAb : T-soluista riippumaton vaste polysakkaridiantigeeneille (sokerirakenteet) Difteria: S- CodiAb: T-soluavusteinen B-soluvaste heikolle T-B-antigeenille (valkuaiset) Tetanus: S- CItAb: T-soluavusteinen B-soluvaste voimakkaalle T-B-antigeenille (valkuaiset) 3. Lisäksi täydellisen IgA-puutoksen epäilyssä (P-IgA<0.10 g/l), otetaan P-hs-IgA (onko <3mg/l?). Jos hs-IgA <0.10, tilataan tämän jälkeen S-IgA-puut.
Jatkoarvio	1. Jos StpnAb-vastauksen 0-näytteessä 5-7/7 serotyypille titterit ovat <0.65-1.3: annetaan Pneumovax. 2. Jos CodiAb- ja CItAb-vastausten 0-näytteissä mataliksi tai lähellä suojaavan rajaa oleviksi lausuttuja: annetaan diTeBooster. 3. Jos MIGEPÄ-pakettia ei ole tilattu, otetaan C-def ja harkinnan mukaan IgG-alaluokkamääritys. 4. Vastetutkimusten StpnAb-, CodiAb- ja CItAb -I-näytteet 3(-4) viikkoa rokotteen annosta. Sovi potilaalle vastaanottoaika n. 2 kk päähän I-näytteiden otosta. Tarkista ennen vastetulkintaa, että potilas on lausunnossa mainittujen 0- ja I-näytteiden välissä <u>saanut</u> suunnitellun rokotteen (lausuva yksikkö ei voi tietää, onko otettu kaksi 0-näytettä)! Väliaikana harkitse profylaktista antibioottihoitoa, jos potilas on parhaillaan infektiokierteinen, etenkin mikäli <-2SD iänmukaisesta (esim. aikuisilla <6 g/l).
Seuraavaksi	Jos rokotevaste vaikuttaa alentuneelta (5-7/7:lle serotyypille < x4 tai < 0.65-1.3 jäävä taso) tai puuttuu: Polku 1.3
Polku 1.2b	Komplementtipuutos
Tutki	C-DEF, lisäksi mikäli angioödeemaa, myös S-HAE.
Seuraavaksi	Toistetusti poikkeava CH100CI, CH100AI tai S-HAE:ssa löydös, konsultoi. CH100L alentunut: <i>MBL2</i> tai <i>MASP2</i> -puutos, yleisyys suomalaisissa on 16%. Merkitys on yleensä niin vähäinen, ettei yksittäistä CH100L-mataluutta tarvitse kontrolloida. Kuitenkin samanaikaisissa vasta- ainepuutoksissa lisää keuhkokomplikaatoriskiä ja toisaalta altistaa toistuvalla HSV-oireilulle.

Vaaleanpunaisella pohjalla tutkimukset, joiden löydöksistä tai ottamisesta ja tulkinnasta tarvittaessa konsultoidaan primaareihin immuunipuutoksiin perehtynyttä lääkäriä. Oranssilla pohjalla ovat ne löydökset, tutkimuspyynnöt ja tutkimukset, joista on erikseen konsultoitava immuunipuutoksiin perehtynyttä erikoislääkäriä. *Neutropeniaa myös mm. CD40- ja CD40L-puutoksissa ja WHIM sdr.
**MIGEPÄ:B-PVK+TKD, B-LyDiff-T, fS-A-vit, S-B12-TC2, S- CItAb, S-CodiAb, S-StpnAb, P-IgG, P-IgA, P-IgM, S-IgE, S-C-DEF, S-IgG-Sc, P-IL2R, S-ADA-, S-HIVAgAb.

Polku 1.3. Lisätutkimuksista ja hoidosta vastaavat erikoisalapoliklinikka ja immuunipuutoksiin perehtynyt lääkäri.

Rokotevasteiden tulkinta riippuu kulloinkin käytetystä menetelmästä ja sille tehdyistä viitearvoista. Jos 1.2:ssa annetuin kriteerein vaste vaikuttaa heikolta, konsultoi immuunipuutoksiin perehtynyttä lääkäriä.

Polku 1.3	Tutki	Mahdollinen immuunipuutos
Agammaglobulinemia	B-LyDiff-T	Jos ei B-soluja tai niitä hyvin vähän: XLA tai jokin autosomaalinen resessiivinen agammaglobulinemia (ARA), löydös indisoii geenitestit (ensin <i>BTK</i>). Erotusdiagnostisesti muistettava tymoomaan liittyvä Sdr Good ja ICF
Poikkeavat 1.2a:n tulokset	B-Freibur (jatkossa B –smB-FC), B-LyDiff-T* , Pt-FVSPirD, HRTT Suolisto-oireiselta myös paketti MIPG11. <u>Lähinnä lapsilta</u> harkiten myös mm. S-Ca ion, PTH,B-Catch22 (DiGeorge), B-LyStim, AFP, luuydinnäyte myelokateksin, B-KromosS ICF:n, B-MKSyn mikrodeleetioiden ja CD3 ⁺ TCR α / β ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻ -solut ALPS:n poissulkemiseksi.	Yleensä spesifinen vasta-ainepuutos (SAD), vastasyntyneen transientti hypogamma-globulinemia (THI), CVI-hypogammaglobulinemia (geneettisesti tunnettuja n.10%) tai CSRD/HIGM. Harvinaisina mm. XLP, WHIM, ICF sdr, Nijmegen breakage sdr, Bloom sdr, Wiskott-Aldrich sdr, osittainen DiGeorge, Shwachman sdr, ALPS, Kabukin sdr, ataxia-telangiectasia, mikrodeleetiot, <i>IRAK4</i> - ja <i>MyD88</i> -puutokset
Normaalit 1.2a:n tulokset	Etenkin lapsilla ja nuorilla sekä voimakkaissa määrällisissä puutoksissa ilman toiminnan vajavuutta harkitaan IgG, IgA, IgM, IgG-Sc – tutkimusten uusintaa 1-2 vuoden (jos ikä < 1 v, 6 kk) kuluttua tai pidempäänkin (kehitymässä oleva CVI). Jos taudinkuva on erittäin tyypillinen vasta-ainepuutokselle, spesifisten vasta-aineiden (S-StpnAb, S-ClteAb ja CodiAb) tittereiden tarkistus 6 ja 12 kk kohdalla (hypogammaglobulinemia with normal immunoglobulins).	1. ei immuunipuutosta, 2. isoitu IgA-puutos (prevalenssi n. 1:400 suomalaista) 3. kehitymässä oleva CVI-hypogammaglobulinemia, 4. MHCI-puutos 5. <i>IRAK4</i> - tai <i>MyD88</i> -puutos, 6. ns. "unspecified" tai "with normal immunoglobulins" –tyyppinen hypogammaglobulinemia 7. poikkeava vasta-aineiden katabolia esim. dystrophia myotonican (tyyppi 1 tai 2) yhteydessä. Jos tiuhaan uusiutuvia pneumonioita tai muita invasiivisia infektioita, voidaan harkita vasta-ainehoitokeilua.

Vaaleanpunaisella pohjalla tutkimukset, joiden löydöksistä tai ottamisesta ja tulkinnasta on tarvittaessa syytä vielä konsultoida primaareihin immuunipuutoksiin perehtynyttä lääkäriä. Oranssilla pohjalla ovat ne löydökset, tutkimuspyynnöt ja tutkimukset, joista on erikseen konsultoitava immuunipuutoksiin perehtynyttä erikoislääkäriä. *B-solujen, CD4+ ja NK-solujen mataluutta nähdään myös CVI-hypogammaglobulinemiassa.

Kaikkia yleisimpiä merkittäviä vasta-ainepuutoksia eli CVI-hypogammaglobulinemioita hoitavia lääkäreitä suositellaan tutustumaan tuoreisiin kattaviin katsauksiin diagnostiikasta ja hoidosta (*Advances in Immunology* 2011;111:47-107, *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1354-60).

Vasta-ainepuutoksien luokittelu perustuu kliiniseen taudinkuvaan, geenitestaukseen, perifeerisen veren B-solutasoihin, B-muistisolujen, lymfosyyttien alaluokkien sekä diagnoosihetken ja seurannan vasta-ainetasoihin. Siitä vastaa primaareihin immuunipuutoksiin perehtynyt erikoislääkäri.

Taulukko 5. Sekundaarinen IgG- ja/tai IgA-puutos.

Lääkkeet*	Immunomoduloivat lääkkeet	kortisonijohdokset ^x
		sulfasalatsiini
		kulta
		penisillamiini
	Malaria lääkkeet	CD20-vasta-aine (rituksimabi)
		klorokiini
	Antiepileptit	primakiini
		karbamatsipiini
fenytoiini		
Verenpainelääkkeet	valproaatti	
Särkylääkkeet	kaptopriili	
Hormonihoidot	fenklofenaakki	
Pahanlaatuiset syöpäsairaudet	Useimmiten B-solusairauteen liittyen	androgenikorvaushoito
		KLL
		multippeli myelooma
		Waldenströmin makroglobulinemia
Immunosuppression aikana	(Todennäköisesti primaari immuunipuutos)	lymfoomat (useimmiten non-Hodgkin)*
		akuutit leukemiat
		Hodgkin-lymfooma
Infektiot*	Virusinfektiot	Goodin sdr (immuunipuutos ja tymooma)
		Epstein-Barr virus**
		sytomegalovirus
		parvovirus B19
	Alkueläininfektiot	HIV
		synnynnäinen rubella
		synnynnäinen toksoplasma
Valkuais- tai vasta-ainehukka***	Munuaisten kautta	nefroottinen syndrooma
	Suolistoon perinnöllinen tai sekundaarinen	protein-losing enteropathy
	Iholta	intestinaalinen lymfangiektasia
	IgG:n uudelleenkierto häiriintynyt	laajat palovammat (ohimenevä)
	Malnutritio	Dystrophia myotonica 1 ja 2
Systeemisairaudet	Munuaissairaudet	vaikea anoreksia
	Suolistosairaudet	nefroottinen syndrooma
		tulehdukselliset suolistosairaudet*
		keliakia ja sitä muistuttavat tilat*
Reumasairaudet	malrotaatiot, ahtaumat	
Päävammat	Reumasairaudet	SLE
	Päävammat	(ohimenevä, harvoin merkitsevä)
Iatrogeeniset syyt		splenektomia (harvoin merkitsevä)
		säteilyvauriot
Kromosomaaliset poikkeamat (useimmiten syndroomisia piirteitä)	Monosomiat	monosomia 22
	Trisomiat	trisomia 8
		trisomia 21 (Down)
	Deleetiot [^]	osittainen DiGeorge oireyhtymä (22q11.2,muita)
		Wolf-Hirschhorn (4p16)
		raskasketjugeeni
		kuurous-dystonia-näköhermosairaus (Xq22)
		kromosomi 18q sdr
		Smith-Magenis sdr (17p11.2)
	Translokaatiot	t(11;16)(q24.2;q24.1), muita
Muut	Turnerin sdr	
	DNA:n korjaushäiriöt (AT, IPEX, ICF, NBS,muita)	
Muita	Syndroomiset sairaudet	Kabukin sdr
		Roifmanin sdr
		OLEDAID sdr (Xq28)
	Ulkoiset tekijät	Voimakas stressi (urheilijat, sotilaat)

^x = >10mg predni(sol)onia vastaavat vuorokausiannokset, pitkäaikainen käyttö, usein laskee etenkin IgG1+IgG3+IgM. ^{*}= Vaatinee myös geneettisen alttiuden tai vasta-ainepuutos ilmaantuinkin ensin? ^{**} = tulee epäillä X-kromosomaalista lymfoproliferatiivista sairautta (SH2D1A, XIAP). ^{***} = Nefroosissa P-IgA ei merkittävästi laske, P-IgG-taso seuraa seerumin albumiinitasoa, kaikki IgG-alaluokat ovat tasaisesti alentuneita ja IgM on suhteessa noussut. IgG-eritystä voidaan myös arvioida mittaamalla (5168 cU-IgG, Pirkanmaan SHP, Laboratoriokeskus). Vasta-ainehukka seuraa F-kalprotektiinitasoa (yleensä >> 300 ug/g) ja seerumin albumiini on madaltunut. Suolistosairauksista kärsivillä, primaaristi vasta-ainepuutteilla F-Calpro on usein myös koholla. [^] = Lisäksi mm. tunnettujen hypogammaglobulinemiaa aiheuttavien geenien deleetiot, joissa ei muita laajempaan deleetioon liittyviä ilmentymiä (esim. *BTK*, *CXCR4*) sekä deleetioista johtuvat T-B- SCID-muodot.

Geneettiset a- ja hypogammaglobulinemian muodot - syventävää tietoa

Agammaglobulinemioissa ei veressä ole lainkaan B-soluja ja vasta-ainepitoisuudet ovat äidiltä saatujen vasta-aineiden poistuttua elimistöstä hyvin – useimmiten mittamattoman – matalia. Aikuisen agammaglobulinemia on yleensä tymoomaan liittyvä (Goodin syndrooma). Jos *BTK*-analyysi (Erasmus MC, Hollanti, b.vanbodegom@erasmusmc.nl tai m.vanderburg@erasmusmc.nl) on negatiivinen, sama laboratorio voi testata AR-agammaglobulinemioiden geenit (*IGHM*, *IGLL1*, *IGA*, *IGB*, *BLNK*). Myös hypogammaglobulinemia ja myelodysplasia- (esim. monosomia 7, trisomia 8 tai dyskeratosis congenita) sekä ICF-oireyhtymä voivat aiheuttaa agammaglobulinemian löydökset. Kaikki agammaglobulinemiat tulee diagnosoida geneettisesti, diagnoosi vaikuttaa mm. vasta-ainekorvaushoidon annoksiin ja ennusteeseen.

Hypogammaglobulinemioissa B-muistisolututkimus (tarkista ennen pyyntöä, että veressä on B-soluja; nykyisin B-Freibur, jatkossa KL6258 B-smB-Fc) auttaa mm. harvinaisten luokanvaihdon ja rekombinaation häiriöiden (CSR-D), kombinoitujen immuunipuutosten ICF:n (immunodeficiency, centromere instability and facial abnormalities syndrome, *DNMT3B*, *ZBTB24* ja geeniltään tuntematon ICF3), CD27-puutoksen, XLP:n ja MSH6-puutoksen löytämisessä sekä CVI-hypogammaglobulinemiapotilaiden luokittelussa. Alentunut smB-taso CVI-potilaalla liittyy mm. autoimmuuniongelmiin, granuloomiin ja keuhko-ongelmiin sekä johtaa usein suurempiin hoitoannoksiin.

CSR-D-potilailla (ent hyper-IgM; *CD40*, *CD40L*, *UNG*, *AID*, *NEMO/IKBK*) IgM-tasot ovat normaaleja (n. 35%:lla) tai koholla (n. 65%:lla) IgA:n ja IgG:n puuttuessa lähes täysin. Heillä ei ole koskaan luokkaa vaihtaneita IgM+IgD+CD27+ B-muistisoluja (smB-), *CD40/CD40L*-puutospotilailla myös luokkaa vaihtamattomat IgM+IgD-CD27+ mB-tasot ovat hyvin matalia. Jos annetut arvot ovat hyvin matalia, tulee myös tarkistaa virtausytometrian scatter plot (onko vastattu epäspesifistä sirontaa). ICF-potilailla on syvä hypo/agammaglobulinemia ja kaikki B-muistisolut käytännössä puuttuvat. Etenkin ICF1 /*DNMT3B*-potilaiden neurologinen kehitys ja kasvopiirteet (yleensä: mongolipoimu, hypertelorismi, litteä nenäntyvi, matalalla sijaitsevat korvat) voivat joskus olla hyvinkin normaaleja. Tyypillinen kromosomaalinen häiriö saadaan näkyviin B-Kromosomitutkimuksella, jos lähetteessä mainitaan ICF-epäilystä. Kombinoidussa, hypogammaglobulinemiaa aiheuttavassa XLP-oireyhtymässä (*SH2D1A*) IgM+ muisti-B-tasot ovat myös alentuneita. Lapsuusiässä korkea mutta jatkossa normaalistuva IgM, alentuneet IgG2+/- IgG4 ja B- tai smB-tasot ja ihon maitokahviläikät voivat viitata lievempiin CSR-D:n eli MSH6- tai PMS2-puutukseen (smB-tasoja ei vielä tunneta). CSR-D-, ICF- ja XLP-potilailla pyritään geenidiagnoosiin (anne.durandy@inserm.fr).

Useimmin polygeenisten CVI-hypogammaglobulinemioiden taustalla voi jokuks olla monogeeninen sairaus (smB madaltuneet: *ICOS*, *CD19*, *CD81*, *LRBA*; smB madaltuneet tai normaalit: *TACI/TNFRSF13B*, *BAFF-R/TNFRSF13C*). CD20- ja CD81-puutoksissa vain IgG on matala, IgA ja IgM ovat jopa koholla, BAFF-R puutoksessa IgG ja IgM ovat matalat. Geenitutkimuksesta on toistaiseksi harvoin hyötyä. Vaikea aivan varhaislapsuudessa alkava CVI-hypogammaglobulinemia, bronkiektasiat, suoliston ja hematologiset autoimmuuni-ilmiöt (kuva 2) voivat viitata myös AR-*LRBA*-mutaatioihin. Noin 10%:lla CVI-hypogammaglobulinemiapotilaista on huomattava CD4+ T-soluvaje (late-onset combined immunodeficiency eli LOCID, *Clin Infect Dis* 2009; 49:12329-38). LOCID:ssa CD4+ T-solutaso on diagnoosihetkellä usein $<0.200 \times 10^9$ tai nähdään tyypillisiä T-solupuutukseen liittyviä (Taulukko 4) opportunisti-infektioita, CD19+ B-solutaso on usein hyvin matala, splenomegalia, granulomat, gastrointestinaaliset sairaudet ja lymfoomat ovat yleisempiä kuin muilla CVI-potilailla. Periodinen kuume ja hypogammaglobulinemia ovat mahdollisia MKD/HIDS- ja PLAID (*PLCG2*)-oireyhtymissä (Polku 4). Joissakin geneettisissä oireyhtymissä (mm. DiGeorge, Kabuki, Smith-Magenitis), joihin liittyy dysmorfisia piirteitä ja/tai neurologisia kehityshäiriöitä, osalle potilaista kehittyvä korvaushoitoa vaativa CVI-tautia muistuttava vaikea hypogammaglobulinemia (kts. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008; 28:715-36).

Lapsuusiän muut bakteeri-infektioita aiheuttavat immuunipuutokset

Jos neutropenia, komplementtipuutokset ja vasta-ainepuutokset ovat poissuljettuja toistuvista pyogeenisistä infektioista kärsivillä, tulee lapsilla poissulkea vielä alla listatut harvinaiset-hyvin harvinaiset sairaudet. Fikoliini-3-komplementtipuutokseen liittyyne alttius spesifille vasta-ainepuutokselle (SAD).

MHCI- puutos ja spesifisten granuloiden puutos

Ennen *IRAK4/MYD88*-puutosepäilyä tulee myös MHCII-puutos poissulkea. Oirekuvana siinä muistuttaa lapsuudessa alkavaa (harvinaista) Samterin triadia, mutta potilaalla on lisäksi emfyseema. Potilailla on lapsuudessa alkavia vaikeita respiratorisia infektioita, vaikea nenäpolypoosi, ASA-intoleranssi, lapsuudessa alkaneet bronkiektasiat ja seurannassa vaikeutuva emfyseema. Epäily poissuljetaan B-LyDiKLL-tutkimuksella, pyyntöön lisätään teksti: "virtausytometrinen MHCII-määritys/ el Sanna Siitonen".

Spesifisten granuloiden puutos johtaa paitsi toistuviin pneumonioihin, myös limakalvojen ja ihon nekroottisiin leesioihin. Yleensä nähdään neutrofiilien hyposegmentaatiota ja kemotaksis on aina voimakkaasti alentunut, B-morfo ja MKEMO20 siten poissulkevat sairauden.

MyD88- ja *IRAK4*- puutokset

Oirekuva

MYD88 ja *IRAK4* mutaatiot aiheuttavat samankaltaisen kapean AR immuunipuutoksen. Pyogeeniset - yleensä *S. pneumoniae*, *S. aureuksen* ja *P. aeruginosan* aiheuttamat - infektiot alkavat tyypillisesti varhaislapsuudessa (1. episodi <2-vuotiaana n.90%:lla). Myös *Shigella*-, *Neisseria*-, *Haemophilus*-, *Moraxella*-, *Klebsiella*- ja *Salmonella*- sukujen aiheuttamia infektioita nähdään. Infektiot ovat yleisyysjärjestyksessä meningiittejä (60%), sepsisiä (40%), ihoinfektioita, purulentteja lymfadeniitteja, absesseja ja artriitteja, näitä on kaikkia > 1/4:lla potilaista, lisäksi <1/3:lla on toistuvia KNK-infektioita (otiidit, sinuiidit, faryngiitteja nekrotisoivia epiglottiitteja ja tonsilla-absesseja, pehmeän suulaen infektioita), pneumonioita on vain 17%:lla potilaista (eivät koskaan ainoa ilmenemismuoto). Invasiivisista infektioista 40% on *S. pneumoniae* aiheuttamia. Noninvasiivisista infektioista ihoinfektiot (35%, furunkoloosia, follikuliitteja, selluliitteja, omfaliittia, orbitaselluliittia tai endoftalmiittia) ja ylähengitystieinfektiot ovat yleensä nekrotisoivia ja valtaosa on *S. aureuksen* aiheuttamia (erotusdiagnostisesti esim. krooninen granulomatoosi sekä PVL-positiivinen *S.aureus*-infektiokierre voivat tulla kyseeseen). Kuvatuilla potilailla invasiiviset infektiot tyypillisesti lakkaavat vanhetessa. Oireiset >18-vuotiaista potilaat ovat harvinaisia. Tunnetut lapsipotilaat ohjataan aikuisiän saavuttaessaan myös seurantaan aikuisten immuunipuutosvastaanotolle. Erotusdiagnoosina kliinisesti tulevat vielä kyseeseen *NEMO* ja *IKBA* -mutaatiot, joissa taudinkuva on vaikeampi, *NEMO*-puutoksessa potilaalla on ektodermaalinen dysplasia ja anhidroosi.

Löydökset

Lievä SAD-tyyppinen IgG- ja IgM- polysakkaridivasteiden ja ABO allohemagglutiniinien vajavuus voidaan todeta 1/3:lla potilaista samanaikaisesti. IgE (2/3:lla) ja IgG4 (1/3) voivat olla koholla, ilman että potilailla olisi todettu allergista astmaa. Infektion alkupäivinä CRP-vaste ja kuumeenousu ovat usein heikkoja ja viivästyneitä, vaikka potilaalla olisi jo selkeä märkäinen infektio todettavissa. *IRAK4*-puutospotilaista 20%:lla on napanuoran irtoaminen viivästynyt.

Seulonta

Käytössä on toiminnallinen testi kokoverestä, jolla osoitetaan potilaan valkosolujen kykenemättömyys joko IL-6-tuotantoon tai granulosityttien pinnan CD62L:n irtautumiseen (shedding). Varma diagnoosi vaatii geenisekvenoinnin. Testistä päättää ensisijaisesti el Kaarina Heiskanen, LNS (p.60498) Se tehdään esim. osana tieteellistä tutkimusta Ranskassa (capucine.picard@inserm.fr tai anne.puel@inserm.fr).

Erikoisalakohtaisia katsausartikkeleita

Kohde-elinmanifestaatioidensa perusteella diagnostisia vaikeuksia aiheuttavia PIDD-sairauksia käsitteleviä suositeltavia katsausartikkeleita.

Hematologia: Shapiro RS *Am J Hematol* 2010; 86:48-55, Rezaei N et al. *J All Clin Immunol* 2011; 127: 1329-41, Leechawengwongs E et al. *Curr Opin Hematol* 2012; 19:305-12.

Keuhkosairaudet: Hampson FA et al. *Clin Radiol* 2012; 67:587-95.

Gastroenterologia: Agarwal S et al. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:703-11, Agarwal S et al. *J All Clin Immunol* 2009; 124:658-64, Al-Muhsen SZ *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16:66-74.

Reumatologia: Torgerson TR *Pediatr Clin N Am* 2012; 59:493-507.

Endokrinologia: Nozaki T et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012 (*in press*)

Dermatologia: Torchia D et al. *G Ital Dermatol Venereol* 2010; 145:269-87

Perinnöllisyyslääketiede: Kersseboom R et al. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 295-308.

Neurologia: Dehkordy SF et al. *J Clin Immunol*, 2012;32:1-24.

Immuunipuutosepäilyn toiminnalliset ja geenitestit

Toiminnallisista kokeista

Suurella osalla harvinaisia primaareja immuunipuutoksia perusteltu diagnoosipäily, joka johtaa geenitutkimuksiin, vaatii ensin toiminnallisia erikoistestejä (esim. sytotoksisiteettitutkimukset). Näiden tilaamisesta vastaa immuunipuutoksiin perehtynyt erikoislääkäri, Suomessa saatavat testit on mainittu kyseisten sairauksien yhteydessä, usein kuitenkin joudutaan ottamaan yhteyttä ulkomaisiin keskuksiin ja järjestämään testit heidän kanssaan yhteistyössä. Suurimmat Suomea lähinnä olevat diagnostiikkakeskukset on lueteltu alla geenitutkimusten kohdalla. Perusteltu epäily, joka vahvistuu toiminnallisissa testeissä, johtaa usein vieläkin työlääseen, hitaaseen ja kalliiseen yksittäisten geenien sekvenointiin.

Geenitutkimuksista

Geenitutkimuksien tilaamisesta vastaa immuunipuutoksiin perehtynyt erikoislääkäri, useimmiten yhteistyössä Perinnöllisyyslääketieteen yksikön kanssa (lähete).

Suomea lähimmät, kattavasti toiminnallisia ja geneettisiä testejä tarjoavat, halvimmat ja lyhyen vastausajan omaavat yksiköt ovat kokemusperäisesti olleet usein hollantilaisia (pyynnöstä voi toimittajilta pyytää listan Alankomaiden immuunipuutoskeskusten tarjoamista, kattavista geenitutkimuksista). Muita luotettavia testauspaikkoja löytyy muista IPIDnet (<http://www.ipidnet.org/centers-0>) -jäsenkeskuksista.