

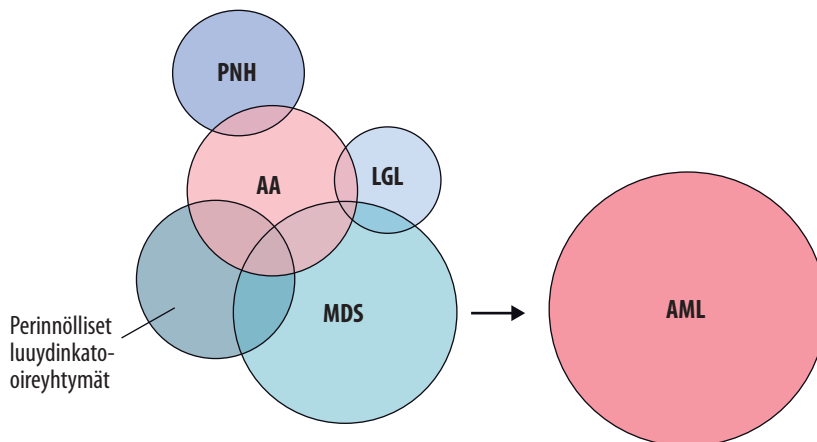
Sofie Lundgren ja Mikko Keränen

Aikuisten aplastinen anemia

Aplastinen anemia on harvinainen hematologinen autoimmuunisairaus, jossa verisolujen tuotanto vähenee, mikä aiheuttaa anemian, vuototaipumuksen ja infektioltaisuuden. Aplastinen anemia on itsenäinen sairaus sytopenioita aiheuttavien, osin päällekkäisten, luuytimen vajaatoimintatilojen kirjossa. Sen syntymekanismi on monimutkainen, mutta immunosuppressiivisen hoidon yleensä hyvä teho on osoitus taudin immunologisesta luonteesta. Keskeisiä ovat autoreaktiiviset sytotoksiset T-solut. Aplastinen anemia diagnosoidaan ja hoidetaan pääasiassa yliopistosairaaloissa. Ikä on tärkein taudin hoitoa määrittävä tekijä, mutta lähes kaikille potilaille on tarjolla tehoavaa hoitoa. Ilman hoitoa potilaat menehtyvät verenvuotoihin ja infektioihin.

Aplastinen anemia on hankinnainen luuytimen vajaatoimintatila, jossa kantasolut tuhoutuvat immuunivälitteisesti eikä luuydin kykene normaaliin verisolujen muodostukseen (1). Tauti kuuluu sytopenioita aiheuttavien, osin päällekkäisten, luuytimen vajaatoimintatilojen kirjoon (**KUVA 1**). Etiologia on usein tuntematon, mutta infektiot ja lääkeaineet ovat mahdollisia laukaisevia tekijöitä.

Aplastinen anemia on harvinainen sairaus, jonka ilmaantuvuus länsimaissa on noin 2,36/1 000 000 henkilöä. Esiintyvyys on suurimmillaan 60 vuoden iässä, mutta toinen huippu ajoittuu teini-ikään. Sairaus on yhtä yleinen naisilla ja miehillä (2). Tauti jaetaan vaikeutensa mukaan erittäin vaikeaan, vaikeaan ja lievään muotoon sen perusteella, kuinka syviä eri solulinjojen sytopeniat ovat (**TAULUKKO 1**).



KUVA 1. Aplastisen anemian (AA) erotusdiagnostiset vaihtoehdot. AA on itsenäinen sairaus osin päällekkäisten luuytimen vajaatoimintatilojen kirjossa. Tärkeimmät erotusdiagnostiset vaihtoehdot ovat hypoplastinen myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), LGL-leukemia, kohtauksittainen yöllinen hemoglobiuria (PNH) sekä moninaiset synnynnäiset luuydinkato-oireyhtymät, kuten Fanconin anemia, Schwachmanin oireyhtymä, Diamond–Blackfanin oireyhtymä, telomeerisairaudet, GATA2-transkriptiotekijän synnynnäinen puutos tai sytotoksiseen T-lymfosyyttiin liittyvän antigeenin 4 (CTLA4) synnynnäinen puutos.

AML = akuutti myeloinen leukemia, LGL = large granular lymphocyte

TAULUKKO 1. Aplastisen anemian diagnostiset kriteerit ja vaikeusasteen määrittäminen.

Löydös	Erittäin vaikea aplastinen anemia	Vaikea aplastinen anemia	Lievä aplastinen anemia
Luuytimen solukkuus	< 25 % tai 25–50 %, jos < 30 % soluista on hematopoeettisia		
Trombosyyttimäärä ¹	< 20 x 10 ⁹ /l		Alle viitealueen
Retikulosyyttimäärä ¹	< 20 x 10 ⁹ /l		Ei merkitystä
Neutrofiilimäärä ¹	< 0,2 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l	Alle viitealueen

¹Vähintään kahden näistä on täyttyvä, jotta kyseessä olisi vaikea tai erittäin vaikea aplastinen anemia. Lievään aplastiseen anemiaan riittää viiterajaa pienempi sytopenia.

Allogeenisten kantasolusiirtojen, immunosuppressiivisen lääkityksen ja tehokkaiden tukihoitojen ansiosta liki kaikille potilaille on tarjolla tehokas hoito. Aplastista anemiamia ei lueta pahanlaatuiseksi verisairaudeksi, vaikka potilaiden luuytimestä voidaan usein osoittaa hankinnaisia mutaatioita ja sytogeneettisiä poikkeavuuksia. Näiden olemassaolo kuitenkin vaikuttaa taudin taipumukseen edetä pahanlaatuisemmaksi veritaudiksi, esimerkiksi myelodysplastiseksi oireyhtymäksi tai akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi. Ainoastaan allogeeninen kantasolusiirto parantaa taustalla olevan klonaalisen veritaudin.

Taudinkuva

Aplastisen anemian taudinkuva kehittyä yleensä nopeasti, mutta joskus sytopeniat kehittyvät hitaammin. Ajoittain sytopenia todetaan vain yhdessä tai kahdessa solulinjassa, eikä nykyisin vielä tiedetä, edustavatko nämä kaikki samaa sairautta. Lievä aplastinen anemia voi myös edetä vaikeammaksi.

Tyypillisiä oireita ovat anemiasta johtuvat kalpeus ja väsymys sekä trombosytopeniasta johtuva verenvuototaipumus esimerkiksi ikenistä, lisääntynyt kuukautisvuoto tai petekiat. Vakavat verenvuodot ovat aplastisen anemian yhteydessä yleisempiä kuin esimerkiksi immunologisen trombosytopenian yhteydessä, sillä ensin mainitussa trombosytopenia kehittyy nimenomaan luuydintuotannon hiipumisen myötä. Siksi trombosyyttiirtoja annetaan, jos veren trombosyyttimäärä on alle 10 x 10⁹/l tai jos potilaalla on vuoto-oireita.

Neutropenia altistaa potilaat moninaisille infektioille. Erittäin vaikeassa aplastisessa

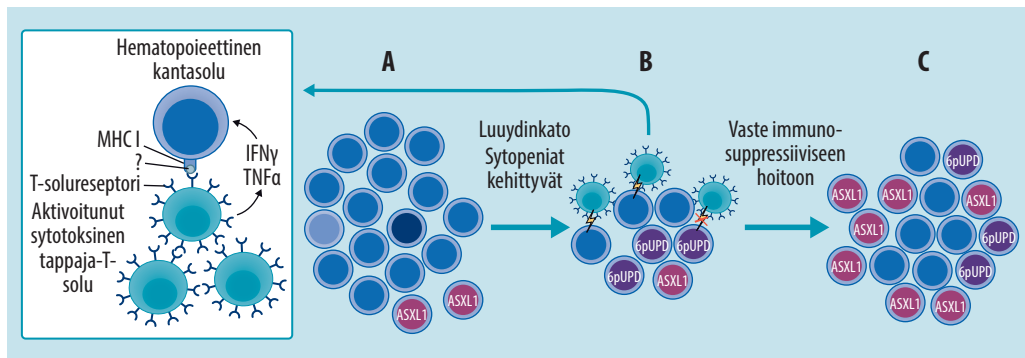
anemiassa ääreisveren neutrofiilimäärä on alle 0,2 x 10⁹/l, jolloin potilaat ovat erittäin herkkiä saamaan vakavia bakteri- ja sieni-infektioita. Tämän potilasryhmän kannalta nopea hoidon aloitus on erityisen tärkeää.

Patogeneesi

Aplastisen anemian tarkkaa syntymekanismia ei tiedetä, mutta sytotoksisten T-solujen ajatellaan olevan keskeisiä luuytimen kantasolujen tuhoamisessa (**KUVA 2**). Vahvin todiste taudin immuunivälitteisyydestä on veriarvojen korjaantuminen immunosuppressiivisen lääkityksen myötä (3,4). Lisäksi tauti liittyy tiettyihin kudosaantigeenityyppeihin (HLA-DRB1*15:01, A*02) (5,6).

Potilaiden veressä ja luuytimessä voidaan todeta oligoklonaalisia sytotoksisia tappaja-T-soluja (CD8⁺-T-solut), jotka tuottavat muun muassa gammainterferonia (tyypin 1 sytokiini) ja aiheuttavat apoptoosia Fas/FasL-välitteisesti (7–10). T-solujen tunnistamaa ja todennäköisesti kantasolujen ilmentämää antigeenia ei ole toistaiseksi saatu selville. Aplastista anemiamia sairastavilla potilailla on myös osoitettu olevan vähemmän säätelijä-T-soluja, joiden määrän on osoitettu lisääntyneen potilaiden saatua vasten hoitoon (11,12).

Klonaalinen hematopoeesi tarkoittaa tilaa, jossa pahanlaatuisiin veritauteihin liittyviä somaattisia mutaatioita kertyy terveisiin veren kantasoluihin (13,14). Klonaalinen hematopoeesi lisääntyy iän myötä, mutta aplastista anemiamia sairastavilla se on yleisempää kuin terveillä (15). Yksi selitys tiettyjen mutaatioiden rikastumiselle aplastisen anemian yhteydessä on sytotoksisten T-solujen aiheuttama



KUVA 2. Aplastisen anemian patogeneesi ja klonaalisen hematopoeesin kehittyminen. **A.** Normaali ikääntyvä luuydin, jossa nähdään klonaalista hematopoeesia, esimerkiksi ASXL1-mutaatio. Klonaaliseen hematopoeesiin liittyviä mutaatioita voi olla luuytimen kantasoluissa jo ennen autoimmunitietin kehittymistä (kohta A) tai ilmentyä myöhemmässä vaiheessa, esimerkiksi sytotoksisten T-solujen aiheuttaman immunologisen valintapaineen alla (kohta B) taikka myöhemmin lisääntyneen solujakautumisen seurauksena luuytimen palautuessa normaalitilaan (kohta C). Tarkkaa mutaatioiden syntymisajankohtaa tai useiden eri mutaatioiden tuomaa klonaalista rakennetta ei ole aplastisen anemian yhteydessä tutkittu. **B.** Hypoplastinen luuydin. Sytotoksiset T-solut tuhoavat kantasoluja, jotka kehittävät pakomekanismeja välttääkseen hyökkäykseltä. Tässä esimerkissä kantasoluissa on tapahtunut 6pUPD-muutos, jossa

kromosomin 6 lyhyen varren sisältämät HLA-geenit ovat peräisin vain toiselta vanhemmalta, ja tällöin puolet perityistä HLA-molekyyleistä jää ilmentymättä. Sytotoksiset T-solut tarvitsevat aktivoituaakseen tyyppin I HLA-molekyylin esittelemän antigeenin, jonka T-solu spesifisesti tunnistaa reseptorinsa välityksellä. Aplastisessa anemiassa keskeistä antigeenia ei tunneta. **C.** Tilanne immunosuppressiivisen hoidon jälkeen, kun hoitovaste on hyvä. Luuytimen solukkuus on palautunut normaalksi. Klonalisuus on kuitenkin lisääntynyt immunologisen valinnan tai tiettyjen mutaatioiden tuoman kasvuedun seurauksena. 6pUPD = kromosomin 6 lyhyen varren uniparentaalinen disomia, ASXL1 = additional sex combs-like 1, IFN = interferoni, MHC/HLA = kudossopeutuvuusjärjestelmä (major histocompatibility complex / human leukocyte antigen), TNF = tumor necrosis factor

valintapaine luuytimen kantasoluissa (**KUVA 2**) (16,17).

Diagnostiikka ja erotusdiagnostiikka

Mikäli verenkuvassa todetaan yhden tai useamman solulinjan sytopenia, on tärkeää tutkia punasolutuotantoa kuvaava retikulosyyttien määrä. Pieni retikulosyyttimäärä herättää vahvan epäilyn aplastisesta anemiasta sytopenioiden taustalla. Diagnoosi varmistetaan erikoissairaanhoidossa otettavalla luuydinbiopsialla, jossa todetaan vähentynyt solukkuus eli hypoplasia (**TAULUKKO 1**).

Diagnoosia pohdittaessa suljetaan pois muut sytopenioiden syyt sekä perinnölliset luuydinkato-oireyhtymät (**TAULUKKO 2**). Tärkeitä esitietoja ovat potilaan aiempi terveydentila, alkoholinkäyttö, käytetyt lääkkeet, mahdollinen altistuminen säteilylle, liuotinaisille tai ympäristömyrkyille ja hiljattain sairastetut in-

fektiot. Myös lähisuvussa esiintyvät veritaudit kysytään.

Kliinisen tutkimuksen löydökset ovat usein normaalit. Splenomegalia ja lymfadenopatia viittaavat muuhun sairauteen. On myös tärkeää kiinnittää huomiota perinnöllisiin luuydinkato-oireyhtymiin viittaaviin löydöksiin, joita ovat esimerkiksi pienikokoisuus, poikkeavat kasvopiirteet, synnynnäiset kehityspoikkeamat kuten pienisilmäisyys, huuli- tai suulakihalkio, maitokahviläiskät, leukoplakia ja pigmentaatiohäiriöt.

Kaikilta potilailta tutkitaan täydellinen verenkuvaa, retikulosyyttimäärä, ääreisveren sivelyvalmiste ja luuydinnäytteet. Verikokeiden perusteella suljetaan pois vitamiini- ja hivenainepuutokset sekä hemolyysi, lisäksi selvitetään maksan ja munuaisten toimintaa. Serologiset tutkimukset hepatiittien ja HIV:n sekä parvo-, sytomegalo- ja Epstein-Barrin virusten osalta kuuluvat myös perustutkimuksiin.

Aplastisessa anemiassa retikulosyyttimäärä

TAULUKKO 2. Aplastisen anemian erotusdiagnoosia.

Erotusdiagnoosi	Huomioitavaa
Megaloblastianemia	Suuri MCV, luuytimen megaloblastiset muutokset, pieni B ₁₂ -vitamiini- tai folaattipitoisuus
Luuydintä infiltoivat sairaudet	Luuytimen fibroosi, vieraat solut, esimerkiksi karsinooman etäpesäke tai infektio
Hypersplenismi	Iso perna, maksakirroosi, kohonnut porttilaskimopaineen merkit
Hypoplastinen MDS	Muut ¹ tai useat kromosomipoikkeavuudet, luuytimen dysplasia muissa kuin erytroosissa soluissa
LGL-leukemia	LGL-solut veressä tai luuytimessä
PNH	Hemolyysi, neutropenia, trombosytopenia ja PNH-klooni
Perinnölliset luuydinkato-oireyhtymät	Epäily perinnöllisestä sairaudesta (ks. teksti)

¹ Erityisesti muut sytogeneettiset poikkeavuudet kuin kromosomin 8 trisomia viittaavat MDS:ään.

LGL = large granular lymphocyte, MCV = punasolujen keskimääräinen tilavuus, MDS = myelodysplastinen oireyhtymä, PNH = kohtausittainen yöllinen hemoglobiuria

on niukka anemiasta huolimatta, sillä luuydin ei kykene tuottamaan uusia punasoluja. Luuydinbiopsia on tärkeä diagnostinen tutkimus, sillä immunäytteen perusteella ei voida luotettavasti arvioida luuytimen solukkuutta. Jäljellä oleva luuydin voi olla läiskäistä, joten epäselvässä tilanteessa luuydinnäytteet voidaan ottaa uudelleen toisen puolen suoliluun harjasta.

Äärisveren ja luuytimen solujen rakenne on pääosin normaali, mutta punasolulinjan lievät dysplastiset muutokset sallitaan. Pahanlaatuisia soluja ei luuydinnäytteissä havaita, mutta lymfosyyttejä voi esiintyä tavallista enemmän. Karyotyyppi on yleensä normaali, mutta sytogeneettisiä poikkeavuuksia, kuten kromosomin 8 trisomiaa, kromosomin 7 monosomiaa tai kromosomin 6 lyhyen varren uniparentaalista disomiaa (6pUPD) tavataan (16).

Potilaan luuytimen soluista tehdään usein sekvensointitutkimus, jolla selvitetään klonaalista hematopoiesia. Somaattisia mutaatioita todetaan usein, mutta niiden allelikuorma on pahanlaatuisista veritaudeista poiketen usein pieni, ja toistaiseksi niiden hoitoa ohjaava vaikutus on vähäinen (15).

Keuhkokuva ja vatsan alueen kaikukuvausta suositellaan samanaikaisten infektioiden sekä pernan ja imusolmukkeiden suurentumisen havaitsemiseksi.

Erotusdiagnoosista tutkimuksia ovat virtaus-sytometrialla poissuljettava kohtausittainen yöllinen hemoglobiuria (PNH) ja erityistilanteissa Fanconin anemian tai muiden harvinaisten perinnöllisten luuydinkato-oireyhtymien diagnosoimiseksi tehtävä perinnöllisiin mutatioihin kohdistuva geenipaneeli.

Hoito

Ensilinjan hoito. Vaikea ja erittäin vaikea aplastinen anemia vaativat aina hoitoa. Se tähtää remissioon, jossa potilas voi elää normaalia elämää ilman lääkityksiä. Potilaan ikä on tärkein hoidon valintaan vaikuttava asia. Jos potilas on alle 20-vuotias, pyritään ensisijaisesti allogeeniseen kantasolusiirtoon. Alle 40-vuotiaalle potilaalle allogeeninen kantasolusiirto sisarusluovuttajalta on niin ikään ensisijainen hoitovaihtoehto.

Hoitotulokset kantasolurekisterin kautta saatujen kantasolujen käyttämisestä eivät yleensä ole olleet yhtä hyviä, joten sisarusluovuttajan puuttuessa yli 20-vuotiaita hoidetaan immunosuppressiivisella lääkityksellä. Nuoren potilaan sisarusten lukumäärä, sukupuoli ja mahdolliset raskaudet on siis selvittävä sekä tehtävä potilaan ja sisarusten kudostyyppitykset.

Vanhemmat potilaat sekä ne, joille ei löydy hyvää kantasolujen luovuttajaa, saavat immunosuppressiivisen lääkityksen. Immunosuppressio tähtää luuydintä tuhoavien T-solukloonien hävittämiseen, jonka myötä luuytimen normaali toiminta palautuu kahdella kolmesta potilaasta. Se ei kuitenkaan hävitä luuytimen mahdollista klonaalista hematopoiesia (mutaatiot, sytogeneettiset muutokset). Ensilinjassa käytetään hevosen antitymosyyttiglobuliinia (hATG), joka on valmistettu immunisoimalla hevonen ihmisen kateenkorvan soluilla. Neljän päivän hATG-hoitoon liitetään glukokortikoidi pienenevinä annoksina seerumitaudin ehkäisemiseksi sekä kalsineuriinin estäjä siklosporiini.

Potilasta seurattaessa on tärkeää kirjata verensiirtotarve ja mahdollinen verensiirtovälien

Ydinasiat

- ▶ Aplastinen anemia on autoimmuunisairaus, jossa verisolujen muodostuminen vähenee kantasolujen immuunivälitteisen tuhon vuoksi.
- ▶ Taudin syntymekanismi on monimutkainen, mutta keskeisiä siinä ovat sytotoksiset tappaja-T-solut.
- ▶ Verenvuodot ja infektiot ovat potilaiden merkittävien kuolinsyy.
- ▶ Ikä on keskeisin hoitovaihtoehtoja määrittävä tekijä, ja nuorten potilaiden pitkäaikaiselvytyminen on erinomainen.
- ▶ Immunosuppressiivisen hoidon saaneilla on vielä vuosienkin kuluttua riski taudin kehittymisestä pahanlaatuisiksi veritaudiksi.

piteneminen, sytopenioiden korjaantuminen ja retikulosytoosi. Nämä kaikki ovat viitteitä hoidon onnistumisesta. Luuydinnäytetuloksia ei tarvitse seurata rutiinimaisesti, mutta taudin uusiutuessa (10–30 % hoitovasteen saaneista) kromosomitutkimus on syytä tehdä mahdollisen klonaalisen kehityksen havaitsemiseksi (12).

Uusiutuneen tai ensimmäisen hoidon osalta refraktaarisen aplastisen anemian hoitovaste nähdään usein parissa kuukaudessa, mutta se voi syventyä parin vuodenkin ajan. Mikäli hoitovastetta ei todeta kolmen kuukauden kuluessa, pohditaan uutta hoitoa. Allogeeninen kantasolusiirto tulee kyseeseen iäkkäämmällekin potilaalle, mikäli hyvä luovuttaja on löydettävissä ja potilas on muutoin terve. Tuoreessa ruotsalaistutkimuksessa, jossa valtaosa potilaista sai kantasolujen siirron toisessa linjassa immunosuppressiivisen hoidon jäätyä tehottomaksi, todettiin Ruotsin kantasolusiirtojen pitkäaikaistulokset yhtä hyväksi sisarus- ja rekisterisiirteiden saajien osalta (18).

Myös tulokset haploidenttisistä kantasolusiirroista ovat hyvin kannustavia, ja tulevaisuudessa tämä hoitomuoto saattaa lisäntyä. Kantasolusiirtoyksikkö päättää mahdollisesta siirrosta konsultaation perusteella. Vaihtoeh-

tona on myös toinen immunosuppressiivinen hoito, jolloin käytetään kanissa valmistettua antitymosyyttiglobuliinia (rATG). Muu lääkitys annetaan kuten ensimmäisessäkin immunosuppressiohoidossa.

Uusiutunutta tai aiemmalle hoidolle vastustuskykyistä aplastista anemiaa voidaan hoitaa myös trombositikasvutekijä eltrombopagilla. Se on trombopoietiniireseptorin agonisti, eikä se ole immunosuppressiivinen. Eltrombopagia voidaan käyttää yksilääkehoitona tai yhdistettynä immunosuppressiiviseen hoitoon. Hoitovasteen saa noin 40 % potilaista, joiden tauti on uusiutunut tai ei ole vastannut immunosuppressiiviseen hoitoon (19). Eltrombopagin merkityksen ensilinjan hoidossa määrittää käynnissä oleva RACE-tutkimus (NCT02099747).

Mikäli tavanomaiseen hoitoon ei saada vastetta, voidaan harkita androgeenien, alemtutsu-

mabin tai syklofosfamidin käyttöä.

Lievä aplastinen anemia hoidetaan, jos se aiheuttaa punasolu- tai trombositasiirtoja vaativan sytopenian tai neutropeniasta johtuvia infektiota. Hoito on soveltavampaa, eikä vakiintuneita hoito-ohjeita ole. Anemiaan voidaan kokeilla erytropoietiinia, trombositopeniaan trombopoietiniireseptorin agonistia ja neutropeniiaan valkosolukasvutekijää. Androgeenejakin voidaan harkita (20,21), samoin täysimittaista immunosuppressiivista hoitoa.

Iäkkäiden ja raskaana olevien hoito. Hevosen tai kanin ATG:tä sisältävälle immunosuppressiiviselle hoidolle ei ole yläikärajaa, mutta kun otetaan huomioon iäkkäämpien potilaiden kannalta lisääntyneet infekti- ja sydänkomplikaatoriskit, annetaan yleensä kevyempi immunosuppressio. On kuitenkin tärkeää arvioida potilaan kunto ATG-pohjaista hoitoa ajatellen, koska ATG:tä sisältävä immunosuppressio on iäkkäillekin tehokkain hoito (22,23). Kevyempi vaihtoehto on siklosporiini yksilääkehoitona. Myös eltrombopagia voidaan antaa iäkkäämmille potilaille ensilinjassa yksilääkehoitona tai yhdistettynä siklosporiiniin (24).

Aplastinen anemia todetaan joskus kesken raskauden. Tukihoidot ovat ensisijaisia, ja raskaana olevan trombositimäärä pidetään suurempana kuin $20 \times 10^9/l$ (25). Verituottei-

den antaminen johtaa usein allovesta-aineiden muodostumiseen ja sen seurauksena huonoon trombosyyttien siirtovasteeseen. Siklosporiini on turvallinen immunosuppressiivinen yksilääkehoito (26).

Tukihoidot. Ennen hoidon aloitusta ja tehoamista potilaat tarvitsevat usein punasolu- ja trombosyyttisiirtoja. Punasoluja annetaan säästeliäästi, sillä niiden antaminen johtaa nopeasti raudan kertymiseen elimistöön. Vaadittava hemoglobiiniarvo määritetään yksilöllisesti. Nuorella ja hyväkuntoisella se voi olla alle 80 g/l ja vastaavasti sydäntautia tai keuhkosairautta sairastavalla suurempi.

Trombosyyttimäärä pidetään suurempana kuin $10 \times 10^9/l$, vuoto-oireisen tai antikoagulaatiohoitoa saavan potilaan osalta tätäkin suurempana. ATG-hoidon aikana hemoglobiinipitoisuus pidetään suurempana kuin 80 g/l ja trombosyyttimäärä suurempana kuin $30 \times 10^9/l$. Kantasolusiirtopotilaille ja immunosuppressiivista ATG-hoitoa saaville verituotteet annetaan sädetettyinä käänteishyljintäreaktioiden ehkäisemiseksi.

Lymfosyytteihin kohdistuva hoito aiheuttaa pitkäaikaisen lymfosytopenian, joten sulfa-trimetopriimia suositellaan käytettäväksi *Pneumocystis jiroveci* -keuhkokuumeen ehkäisyyn. Mikäli potilaalla on erittäin vaikea aplastinen anemia, voidaan harkita myös sieni-infektioiden ehkäisyä atsoli-sienilääkkein. Virus- ja bakteerinfektio- profylaksia käytetään vain tarvittaessa. Aplastista anemiaa sairastavan neutropeenisen potilaan infektio hoidetaan aina sairaalassa laajakirjoisella mikrobilääkkeellä. Valkosolukasvutekijöitä ei käytetä rutiinimaisesti.

Rautakertymä, erityisesti maksassa ja sydämessä, on paljon punasolusiirtoja saaneiden potilaiden merkittävä ongelma. Rautakertymää arvioidaan plasman ferritiinipitoisuuden määrittämisellä (P-ferrit $> 1\,000 \mu\text{g}/l$) tai maksan magneettikuvauksella. Rautakuormaa voidaan purkaa lääkkeellisesti rautaa kelatoivilla aineilla. Remissiossa olevan aplastista anemiaa sairastavan potilaan rautakuorma voidaan purkaa venesektioin. Naispotilaiden elimistöstä ylimääräinen rauta voi poistua kuukautisvuotojen myötä.

Lääkityksen purku ja seuranta. Siklosporiinilääkityksen purku aloitetaan, kun veriarvot

ovat normaalit tai säilyneet vakaina yli kolmen kuukauden ajan, yleensä aikaisintaan vuoden kuluttua. Annosta vähennetään hitaasti, 10 % kerrallaan, vähintään vuoden kuluessa. Osa potilaista tarvitsee siklosporiinia pysyvästi. Eltrombopagia saavien potilaiden lääkeannos voidaan puolittaa vastaavassa vakaassa tilanteessa ja purkaa sitten asteittain. Mikäli veriarvot huononevat lääkityksen vähentämisen aikana, palataan suurempaan siklosporiini- tai eltrombopagiannokseen.

Hematologian poliklinikka seuraa potilaita, eikä vakiintuneita käytäntöjä pitkäaikaisesta jatkoseurannasta ole. Luuydinnäyte tarkistetaan vain epäiltäessä taudin uusiutumista. Mikäli potilaalla on todettu PNH-klooni, sitä on syytä seurata mahdollisen kasvun havaitsemiseksi.

Lopuksi

Aplastinen anemia on harvinainen sairaus, jonka diagnostiset tutkimukset ja hoito kuuluvat hematologian poliklinikan erikoissairaanhoidon. Useimmille potilaille on tarjolla hoitoa, joka vie taudin pitkäaikaiseen remissioon tai jopa parantaa sen. Alle 40-vuotiaiden potilaiden viiden vuoden elossaolo-osuus on yli 90 %, ja valtaosaa heistä voidaan pitää sairaudesta parantuneina. Immunosuppressiivisen hoidon saaneista potilaista 10–15 %:lla tauti etenee myelodysplastiseksi oireyhtymäksi (MDS) tai akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML) (27–29).

Aplastisen anemian syntymekanismi on monimutkainen, mikä selittää hoitovasteiden ja taudinkulun vaihtelemisen. Tulevaisuudessa opimme todennäköisesti jakamaan taudin alaryhmiin ja hoitovalinnat täsmentyvät. ■

SOFIE LUNDGREN, LK, tutkijakoulutettava (KLTO)
Hematologinen tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto

MIKKO KERÄNEN, LKT, kliinisen hematologian erikoislääkäri
HUS, Syöpäkeskus
Hematologian tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto
@MikkoKeranen

VASTUUTOIMITTAJA
Niina Matikainen

KIRJALLISUUTTA

1. Young NS, Young NS, Maciejewski J, ym. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997;336:1365–72.
2. Vaht K, Göransson M, Carlsson K, ym. Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000–2011. *Haematologica* 2017;102:1683–90.
3. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, ym. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *N Engl J Med* 1991;324:1297–304.
4. Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, ym. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995;85:3058–65.
5. Shichishima T, Noji H, Ikeda K, ym. The frequency of HLA class I alleles in Japanese patients with bone marrow failure. *Haematologica* 2006;91:856–7.
6. Deng X-Z, Du M, Peng J, Long J-X, ym. Associations between the HLA-A/B/DRB1 polymorphisms and aplastic anemia: evidence from 17 case-control studies. *Hematology* 2018;3:154–62.
7. Risitano AM, Maciejewski JP, Green S, ym. In-vivo dominant immune responses in aplastic anaemia: molecular tracking of putatively pathogenetic T-cell clones by TCR beta-CDR3 sequencing. *Lancet* 2004;364:355–64.
8. Sloan E, Kim S, Maciejewski JP, ym. Intracellular interferon-gamma in circulating and marrow T cells detected by flow cytometry and the response to immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia. *Blood* 2002;100:1185–91.
9. Smith JNP, Kanwar VS, MacNamara KC. Hematopoietic stem cell regulation by type I and II interferons in the pathogenesis of acquired aplastic anemia. *Front Immunol* 2016;7:330.
10. Liu C-Y, Fu R, Wang HQ, Li LJ, ym. Fas/FasL in the immune pathogenesis of severe aplastic anemia. *Genet Mol Res* 2014;13:4083–8.
11. Kordasti S, Costantini B, Seidl T, ym. Deep phenotyping of Tregs identifies an immune signature for idiopathic aplastic anemia and predicts response to treatment. *Blood* 2016;128:1193–205.
12. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, ym. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 2011;365:430–8.
13. Kelkka T, Savola P, Mustjoki S. Somaattiset mutaatiot terveyden ja sairauden rajapinnalla. *Duodecim* 2019;135:1256–63.
14. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, ym. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:2488–98.
15. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, ym. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med* 2015;373:35–47.
16. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood* 2016;128:337–47.
17. Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, ym. Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. *Blood* 2011;118:6601–9.
18. Vaht K, Göransson M, Carlsson K, ym. High graft-versus-host disease-free, relapse/rejection-free survival and similar outcome of related and unrelated allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia: a nationwide Swedish cohort study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:1970–4.
19. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, ym. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med* 2012;367:11–9.
20. Patel BJ, Barot SV, Kuzmanovic T, ym. Distinctive and common features of moderate aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2020;168:80–9.
21. Bessho M, Hirashima K, Asano S, ym. Treatment of the anemia of aplastic anemia patients with recombinant human erythropoietin in combination with granulocyte colony-stimulating factor: a multicenter randomized controlled study. Multicenter Study Group. *Eur J Haematol* 1997;58:265–72.
22. Contejean A, Resche-Rigon M, Tamburini J, ym. Aplastic anemia in the elderly: a nationwide survey on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica* 2019;104:256–63.
23. Bacigalupo A. Antithymocyte globulin and cyclosporin: standard of care also for older patients with aplastic anemia. *Haematologica* 2019;104:215–6.
24. Fattizzo B, Kulasekararaj AG, Hill A, ym. Clinical and morphologic predictors of outcome in older aplastic anemia patients treated with eltrombopag. *Haematologica* 2019;104:e494–6.
25. McGowan KE, Malinowski AK, Schuh AC, ym. Aplastic anaemia in pregnancy – a single centre, North American series. *Br J Haematol* 2018;184:436–9.
26. Kwon JY, Lee Y, Shin JC, ym. Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:115–20.
27. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, ym. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003;101:1236–42.
28. Socie G, Rosenfeld S, Frickhofen N, ym. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37:91–101.
29. de Planque MM, Bacigalupo A, Würsch A, ym. Long-term follow-up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globulin. *Br J Haematol* 1989;73:121–6.

SIDONNAISUDET

Sofie Lundgren: Apuraha (Duodecim: Eka-apuraha, 2017)

Mikko Keränen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Amgen, Janssen, Pfizer, Incyte), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Accord Healthcare, Astellas, Abbvie, Amgen, Takeda), luottamustoimet (valtuuskunnan jäsen: Nuorten Lääkärien Yhdistys ja Duodecim), muut sidonnaisuudet (osakeomistus: lovance Biotherapeutics)