

Lasse Myllylahti

Pulmana trombosytopenia ja tromboosi

Trombosytopenia on yleinen verenkvaliteetti, ja mahdolliset taustasyynä ovat moninaisia ja liittyvät heikentyneeseen verihiutaletuotantoon tai lisääntyneeseen luuytimen ulkopuoliseen kulutukseen. Trombosytopenia veritulppaan sairastuneella voi liittyä vuotoriskin lisäksi tavanomaista huonompaan ennusteeseen ja suurempaan uusintatukoksen vaaraan. Antikoagulaatiohoitoa voi joutua sovittamaan yksilöllisin perustein kokonaistilanne tarkasti punniten. Trombosytopenia liittyy oleellisesti osana tiettyihin harvinaisiin veritukoksille altistaviin oireyhtymiin, joista tunnetuimpia ja tässä katsauksessa esiteltäviä ovat fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, immunologinen trombosytopenia, klassinen ja ei-klassinen hepariinin indusoima trombosytopenia, tromboottiset mikroangiopatit, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio sekä paroksysoaalinen nokturnaalinen hemoglobiuria (PNH).

Trombosytopeniaa eli alle $150 \times 10^9/l$:n verihiutale määrää on helppo pitää ensisijaisesti verenvuotovaaraa lisäävänä ilmiönä; ovathan toimivat verihiutaleet olennainen osa normaalia veren hyytymistä eli koagulaatiota. Kevään 2021 aikana tietoisuuteen nousivat koronapandemian hillitsemiseen käytettyjen adenovirusvektorirokotteiden jälkeiset harvinaiset, mutta vakavat ja poikkeukselliset trombosytopeeniset tromboositapaukset.

Tutkimus aihepiiristä käynnistyi vilkkaana, ja kyseinen rokotteenjälkeinen oireyhtymä tunnetaan nyt nimellä VITT (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia) (1). Trombosytopenian ja tromboosin välinen osin paradoksaaliseltakin kuulostava yhteys on kuitenkin edellä mainittua VITT-oireyhtymää laajempi, eikä aiheesta ole tuoreita suomenkielisiä katsausta. Kertaan trombosytopenian taustoja ja pohdin trombosytopenian vaikutusta tromboosipotilaan ennusteeseen sekä hoidon toteuttamiseen. Lisäksi käyn läpi tiettyjä harvinaisempia mutta tärkeitä trombosytopeenisia tromboosisairauksia ja keskittyen erityisesti trombosytopenian mekanismeihin ja tromboosien kliiniseen kuvaan.

Trombosytopenia – laajat taustasyynä

Trombosytopenia on erityisesti sairaalapotilailla tavanomainen ilmiö, jonka taustasyiden arvioiminen ei ole aina helppoa. Keskustelu hematologin kanssa auttaa jatkotoimien suunnittelussa. Kokonaisvaltainen käsitys potilaan aiemmasta ja nykyisestä sairaustilanteesta, ajankohtaisesta sekä aiemmasta lääkähoidosta, laboratoriotuloshistoriasta sekä elintavoista tarvitaan. Yleisimmin trombosytopenian taustasyitä ovat verihiutaleiden heikentynyt tuotanto luuytimessä (perinnöllinen tai hankinnainen), kiihtynyt luuytimen ulkopuolinen kulutus tai tuhoutuminen (immuunivälitteinen tai ei-immuunivälitteinen) ja suurentuneeseen pernaan liittyvä verihiutaleiden poistuminen verenkierrasta (**TAULUKKO 1**) (2).

Trombosytopenia laboratoriolöydöksenä voi liittyä moninaisiin mahdollisesti vakaviin taustasairauksiin kuten syöpiin tai maksakirroosiin, jotka voivat kiihdyttää veren hyytymistä ja lisätä tromboosiriskiä. Trombosytopenia tromboosin yhteydessä voi myös olla merkki poikkeuksellisen vahvasta hyytymisjärjestelmän aktivaatiosta ja verihiutaleiden laajamittaisesta kiinnittymisestä verisuonten endoteeliin, kaasautumisesta ja kulutuksesta.

TAULUKKO 1. Trombosytopenian yleisimpiä syitä (2).

Perinnöllisiä
Perinnöllinen amegakaryosyyttinen trombosytopenia
Trombosytopenia ja puuttuva värttinäluu
Bernard–Soulierin oireyhtymä
MYH9-mutaatioon liittyvät trombosytopeniat
Wiskott–Aldrichin oireyhtymä
Gray platelet -oireyhtymä
Väliimerellinen makrotrombosytopenia
Hankinnaisia luuydinperäisiä
Myelodysplastiset oireyhtymät
Akuutit leukemiat
Aplastinen anemia tai paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobiuria
Luuydininfektio tai etäpesäkkeet
Lääkevaikutus
Alkoholi
B ₁₂ -vitamiinin tai folaatin puutos
Infektiot (CMV, EBV, parvovirus, hepatiitit, HIV, adenovirus)
Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi
Luuytimen ulkopuolinen trombosyyttikuluutus tai -tuho
Immunologinen trombosytopenia
Lääkevaikutus
Hepariinin indusoima trombosytopenia
Tromboottiset mikroangiopatit
Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio
Fosfolipidivasta-aineoieyhtymä
Suurentunut perna
Hemodiluutio

Trombosytopenia tromboosipotilaan ennustetekijänä

Kansainvälisen RIETE-rekisterin 43 000 valikoimattoman laskimotromboosipotilaan aineistossa tutkijoiden lieväksi luokittelema trombosytopenia ($80\text{--}150 \times 10^9/\text{l}$) oli verraten yleistä (esiintyvyys 13 %), merkittävä trombosytopenia (alle $80 \times 10^9/\text{l}$) sen sijaan oli huomattavasti harvinaisempaa (1,2 %) (3). Tukosten uusiutumiset, vakavat verenvuodot ja kuolleisuus olivat vähäisimpiä normaalin trombosyyttimäärän (aineistossa $150\text{--}300 \times 10^9/\text{l}$) potilailla kolmen kuukauden seuranta-aikana. Merkittävästä trombosytopeniasta kärsivillä potilailla ennuste oli selvästi huonoin (kuolleisuus 29 %), ja myös tukosten uusiutumisia sekä vakavia verenvuotoja oli eniten. Yleisimmät kuolinsyyt olivat syöpä, infektiot, keuhkoveri-

tulppa, hengitysvajaus sekä vuotokomplikaatiot. Kanadalaisessa pienehkössä aineistossa trombosytopeenissa syöpää sairastavilla laskimotromboosin saaneilla potilailla tukosten uusiutuminen oli yleistä (31 %), ja pitkittynyt, yli kuukauden trombosytopenia assosioitui vahvasti uusiutumisiin (vetosuhde 4,7) (4).

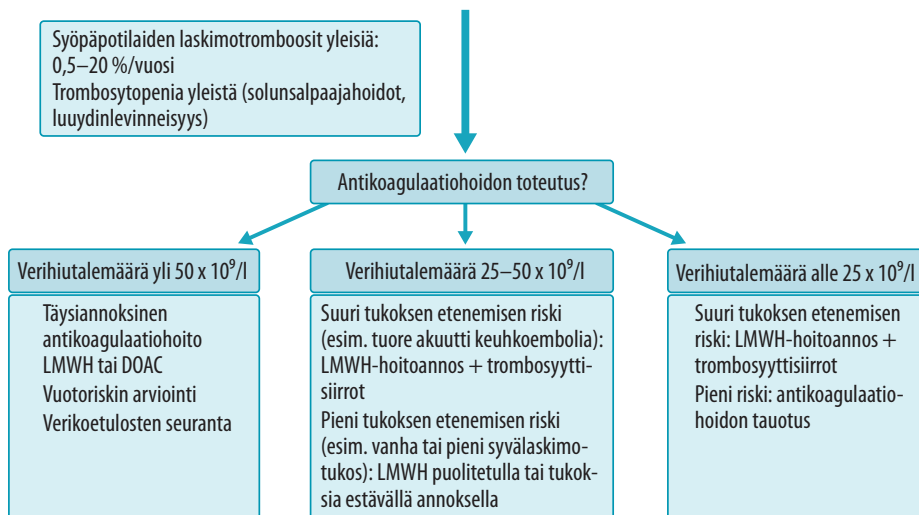
Myös valtimopuolen trombooseissa trombosytopenialla näyttäisi olevan ennusteellista merkitystä; 6,7 miljoonan yhdysvaltalaisen akuutista sepelvaltimotautikohtauksesta kärsivän potilaan rekisteriaineistossa trombosytopenian esiintyvyys oli 3,3 %, ja tilastollisessa analyysissä taustatekijöiden vakioinnin jälkeen trombosytopenia assosioitui lähes kaksinkertaiseen sairaalakuolleisuuteen (5).

Kuinka hoitaa trombosytopeenista tromboosia

Tromboosipotilaan hoidossa trombosytopenia aiheuttaa lisähaasteita; verenvuodon sekä tukoksen etenemisen välisiä riskejä täytyy punaroida. Yleisissä tromboosien hoitosuosituksissa on luonnollisesti vaikea ottaa kantaa trombosytopeenisten potilaiden hoitoon, joten yksilöllistä potilas(ryhmä)kohtaista kokonaisvaltaista harkintaa tarvitaan (6). Kansainvälinen hyttymisalan järjestö ISTH on laatinut suositukset trombosytopeenisten syöpään liittyvien laskimotromboosien antikoagulaatiohoidon toteuttamiselle (KUVA) (7). Täysiannoksista antikoagulaatiohoitoa voidaan suositella tässä yhteydessä verihutale määrän ylittäessä $50 \times 10^9/\text{l}$. Suorien oraalien antikoagulanttien käytössä vaillinaisen näyttö kannattaa huomioida myös lievässä trombosytopeniassa (8). Toisaalta esimerkiksi hepariinin indusoimassa trombosytopeniassa (HIT) veren hyttyminen voi olla hyvinkin voimakasta eikä trombosytopenia estä täysipainoisen (ei-hepariinipohjaisen) antikoagulaatiohoidon toteutusta (9).

Valtimotauteihin liittyvien akuuttien tukosten yhteydessä lääkehoitostrategia nojaa vahvasti trombosyyttiin ja trombosytopenia aiheuttaa erityisiä vaikeuksia hoidossa. Yleisiä näyttöön perustuvia suosituksia ei ole, ja hoitopäätökset on tehtävä yksilöllisesti asiantuntijanjäsenyksiin nojaten (10).

ISTH:n ohjeistus trombosytopeenisen syöpäpotilaan laskimotromboosin hoidosta



KUVA. Trombosytopeenisen syöpäpotilaan laskimotromboosin hoito-ohjeistus (7).

DOAC = suora oraalinen antikoagulantti; ISTH = The International Society of Thrombosis and Hemostasis; LMWH = pienimolekyylinen hepariini

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä – trombosytopenia ennustekijä?

Fosfolipidivasta-aineet (aPL) ovat laaja ryhmä joko idiopaattisia tai yleissairauksiin (reuma-, syöpä- ja infektiosairaudet) liittyviä vasta-aineita solukalvojen fosfolipidejä tai niitä sitovia proteiineja kohtaan (11). Kliinisesti merkittävimmät ja fosfolipidivasta-aineoireyhtymän (APS) diagnostiikkaan sekä trombofiliatutkimuspaketteihin sisällytetyt vasta-aineet ovat lupusantikoagulantti, IgM/IgG-luokan kardioliipinivasta-aineet sekä IgM/IgG-luokan beeta-2-glykoproteiinivasta-aineet (**TAULUKKO 2**). aPL:t kiihdyttävät veren hyytymistä monin tavoin vaikuttamalla esimerkiksi endoteelisolujen, monosyyttien ja verihiutaleiden toimintaan, ja tyypillistä on tromboosien laaja kirjo sekä pienissä että suurissa laskimo- ja valtimoverisuonissa (10). APS:n hoito nojaa pysyvään antikoagulaatioon, mutta suoria antikoagulantteja ei yleisesti suositella. Hankalissa tapauksissa voidaan tarvita hoidon tehostusta yksilöllisesti esimerkiksi asetyylisalisyylihappo, statiinivalmisteilla, reumalääke hydrokisklorokiinilla, vasta-ainetuotantoa hillitsevällä rituksimabilla tai komplementin estäjällä eculitumabilla (12).

Yleensä lievä tai keskivaikea trombosytopenia on yleinen löydös APS-potilailla (esiintyvyys arviolta 20–50 %), ja taustalla voi olla sekä immunologinen aktivaatio että vasta-aineiden endoteelivaikutukseen kuten lisääntyvään von Willebrandin tekijän vapautumiseen liittyvä perifeerinen trombosyyttien kulutus ja tromboottinen aktiviteetti (13). Trombosytopeniaa voi pitää eräänä taudin aktiivisuuden mittarina positiivisen aPL-löydöksen yhteydessä. Japanilaisessa noin tuhannen potilaan aineistossa trombosytopenia oli riskitekijä ensimmäisen kliinisen tromboosin kehittymiselle aPL-positiivisten potilaiden kohdalla vaarasuhteella 3,4. Erityisesti lievästi suurentuneiden vasta-ainepitoisuuksien yhteydessä trombosytopenia näyttäytyi pätevänä ennustekijänä tromboosien kehittymiselle. Suurien vasta-ainepitoisuuksien yhteydessä tromboosit olivat yleistä joka tapauksessa.

Voiko immunologinen trombosytopenia olla myös trombofilinen?

Huolellisen erotusdiagnoosin (**TAULUKKO 2**) jälkeen todettavassa immunologisessa trombosytopeniassa (ITP) veren trombosyyttimää-

TAULUKKO 2. Trombosytopenisia tromboosioireyhtymiä.

	Diagnosointi	Trombosytopenian mekanismi	Tromboosit
Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä	Lupusantikoagulantti IgM/IgG-kardioliipinivasta-aineet IgM/IgG b2-glykoproteiinivasta-aineet	Immunologinen Tromboottinen kulutus	Laskimotukokset Valtimotukokset Raskauskomplikaatiot Tromboottiset iholeesiot (livedo) Yleistynyt hyytymisaktivaatio Bakteeriton endokardiitti
Immunologinen trombosytopenia	Muiden syiden poissulku B-Morfo Maksa- ja munuaistoiminnot, B ₁₂ -vitamiini, folaatti, TSH Täysi verenkuvaa, HIV, virus-hepatiitit Helikobakteerin poissulku, immunoglobuliinit Luuydinnäytteet harkinnan perusteella	Immunologinen Tuotantohäiriö mahdollinen	Laskimotukokset Valtimotukokset
Hepariinin indusoi- ma trombosytopenia	P-HeparAb: seulontatesti P-HeparTP: varmentava testi Funktionaalinen vasta-aine-testaus	Immunologinen Tromboottinen kulutus	Laskimotukokset Valtimotukokset Ihonekroosit Yleistynyt hyytymisaktivaatio
Tromboottinen mikroangiopatia	Fragmentaatiohemolyysi: B-Morfo tai E-Fragm ADAMTS13-aktiivisuus Shiga-toksiinin osoitus Komplementtitutkimukset Geneettiset tutkimukset	Tromboottinen kulutus Endoteelihäiriö	Mikrotromboosit Elinhäiriöt Laskimotukokset Valtimotukokset Sydän- ja verisuonikuolleisuus
Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio	Verenkuvaa, P-TT / INR, APTT, P-Fibr, FiDD Altistava taustasairaus	Tromboottinen kulutus Endoteelihäiriö	Mikrotromboosit Yleistynyt hyytymisaktivaatio Elinhäiriöt Laskimotukokset Bakteeriton endokardiitti Hyppivä tromboflebiitti
Kohtauksittainen yöllinen hemoglobiinivirtsaisuus	Virtausytometria (esim. B-PNH-La)	Luuytimen toimintahäiriö	Laskimotukokset Valtimotukokset Viskeraalisuonten tukokset Aivolaskimotukokset Tromboottiset iholeesiot

rä voi olla huomattavan pieni taustalla olevan idiopaattisen tai sekundaarisen immunologisen häiriötilan takia. Retikuloendoteliajärjestelmä, ja merkittävimmissä määrin perna, poistaa vasta-aineilla päällystettyjä trombosyyttejä verestä, ja immunologiset mekanismit T-solut mukaan luettuna vaikuttavat myös megakaryosyytteihin luuytimessä ja johtavat vähentyneeseen trombosyyttituotantoon (14). Trombosytopeniaan liittyvä vuotoriski on ITP:ssä ollut kliinisen huomion kohteena, mutta havaintoja tromboosiongelmista on kuitenkin myös tuotu esiin. Tanskalaisessa epidemiologisessa tutkimuksessa noin 400 kroonista ITP:tä sairastavaa potilasta seurattiin ensimmäisen laskimotromboosin ilmaantumisen osalta, ja kaltaistettuun

seen trombosyyttituotantoon (14). Trombosytopeniaan liittyvä vuotoriski on ITP:ssä ollut kliinisen huomion kohteena, mutta havaintoja tromboosiongelmista on kuitenkin myös tuotu esiin. Tanskalaisessa epidemiologisessa tutkimuksessa noin 400 kroonista ITP:tä sairastavaa potilasta seurattiin ensimmäisen laskimotromboosin ilmaantumisen osalta, ja kaltaistettuun

viitekohorttiin verrattuna ITP-potilailla ilmaantuvuusriskisuhde (IRR) trombooseille oli merkittävästi suurempi (2,7), ja tukoksia havaittiin myös pienten trombosyyttimäärien yhteydessä (15). Toisessa skandinaavisessa 1 800 ITP-potilaan ja yhteensovitetun 18 000 hengen viitekohortin seuranta tutkimuksessa ITP-potilailla sekä laskimo- että valtimotromboosien ilmaantuvuus oli viitekohorttia suurempaa.

ITP:hen liittyvien tromboosien mekanismeja on esitetty useita (16). Monet ITP-potilaat ovat iäkkäitä, ja tavanomaiset tukosriskitekijät voivat korostua. Fosfolipidivasta-aineet ovat yleisiä ITP-potilailla, ja päällekkäisyyttä varsinaiseen fosfolipidivasta-aineoireyhtymään on. Etenkin ennen nykyaikaista lääkehoitoa pernan poisto on ollut tärkeä osa ITP:n hoitoa, ja leikkauksen jälkeiset splanknikusalueen tromboosit ovat mahdollisia. Havaintoja ITP-potilaiden trombosyyttien vähäisemmästä kypsyyssasteesta ja lisääntyneestä mikropartikkelien (verihitaleista vapautuvia solukalvorakenteita) erityksestä on esitetty, mikä tuo oman ainakin teoreettisen lisänsä tromboosiriskiin. ITP:n lääkeshoidossa ensilinjassa käytetyt glukokortikoidit lisäävät veren hyytymisaktiivisuutta, ja myös yleisessä käytössä olevien trombopoietinireseptoriagonistien tukosriskiä lisäävää mahdollisuutta on pohdittu, tutkimusnäytön ollessa kuitenkin epävarmaa (16).

Hepariinin indusoima trombosytopenia ja muut PF4-vasta-ainevälitteiset trombosytopeniset tromboosit

HIT on tunnetuin esimerkki trombosytopenian ja tromboosin välisestä yhteydestä. Taudin patogeneesissa keskeinen tekijä on trombosyyttien alfagranuloista vapautuva PF4 (platelet factor 4) -niminen kemokiini, jolla on luontaisesti suuri taipumus kiinnittyä endogeenisiin hepariinimolekyyliin. PF4:n kiinnittyminen eksogeeniseen hepariinimolekyyliin voi käynnistää IgG-luokan vasta-ainetuotannon hepariini/PF4-kompleksia kohtaan, mistä edelleen voi seurata laajamittainen tromboottinen aktivaatio: vasta-aineet aktivoivat trombosyyttejä Fc-reseptorien kautta, endoteeli muovautuu trom-

boottisempaan tilaan, monosyytit ja neutrofiilit aktivoituvat (17). Trombosytopenia kehittyy sekä immunologisilla että tromboottisuuteen liittyvillä kulutusmekanismeilla ja on merkittävä tromboosien kehittymisen riskitekijä (18). HIT:n diagnostiikasta, käytännönläheisestä 4T-riskiarviopisteytyksestä sekä hoitolinjoista on julkaistu selkeä suomenkielinen ohjeistus (**TAULUKKO 2**) (9). Trombosytopenia ei estä hoitoannoksen (ei-hepariinipohjaisen) anti-koagulaatiohoidon toteutusta silloin kun se on tarpeen, eli tromboosin yhteydessä.

Tunnettuja riskitekijöitä HIT:n kehittymiselle ovat hiljattainen kirurgia, fraktioimattoman hepariinin käyttö, terapeuttinen hepariiniannos, naissukupuoli sekä iäkkyyks (17,18). Potilaille voi kehittyä yleisemmin laskimotrombooseja mutta myös valtimopuolen tapahtumia. Ihonekroosit hepariinin pistospaikoilla ja anafylaktinen reaktio hepariininivalmisteesta ovat myös mahdollisia. Disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation (DIK) tyylinen yleistynyt hyytymisaktivaatio on mahdollinen. Klassisessa HIT:ssä hepariinin läsnäolo vaaditaan tromboottiseen stimuluskeeseen, harvinaisemmissa alamuodoissa viivästyneessä HIT:ssä tai spontaanissa tai autoimmuuni-HIT:ssä puolestaan ei. VITT-oireyhtymä edustaa spesifistä autoimmuuni-HIT:n alamuotoa, ja antikoagulaatiohoidon lisäksi immunomoduloiva hoito suonensisäisillä immunoglobuliineilla (IVIG) on osoittautunut tehokkaaksi (1).

Tromboottiset mikroangiopatit – ei pelkkiä mikrotrombooseja?

Tromboottiset mikroangiopatit (TMA) ovat ryhmä harvinaisia oireyhtymiä, joiden taudinkuvassa nimensä mukaisesti korostuvat trombosyyttipitoiset mikroverenkierron tukokset, endoteelihäiriö ja vaihtelevat kohde-elinhäiriöt (19). Laboratoriotutkimuksissa ominaista ovat mikrohemolyttinen ei-immunologinen anemia (punasolufragmenttien osoittaminen) ja vaikeudeltaan vaihteleva trombosytopenia mikrovaskulaarisen kulutuksen seurauksena trombooseihin ja endoteelihäiriöön liittyen (**TAULUKKO 2**). Yleisimmät ja klassisimmat alatyypit ovat hankinnainen tai perinnöllinen ADAMTS13-

Ydinasiat

- ▶ Trombosytopenian ja tromboosin yhdistelmä ansaitsee huolellista etiologista pohdintaa.
- ▶ Ilmiö voi heijastella tukospotilaan tavanomaista huonompaa ennustetta, ja antikoagulaatiohoitoa voi joutua räätälöimään yksilöllisin perustein.
- ▶ Tromboottisen trombosytopenian taustalta tulee muistaa etsiä myös harvinaisia oireyhtymiä, kuten fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, tromboottiset mikroangiopatit tai kohtauksittainen yöllinen hemoglobiinivirtsaisuus.

entsyymien toimintavajeesta johtuva tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP), klassinen hemolyytis-ureeminen oireyhtymä (HUS) sekä perinnöllisestä tai hankinnaisesta komplementtihäiriöstä johtuva TMA (atyyppinen HUS). Myös muita TMA:n alatyyppejä on identifioitu, ja lisäksi fragmentaatiohemolyytinen trombosytopeninen taudinkuva voi liittyä useisiin yleissairauksiin kuten raskauskomplikaatioihin, syöpään, yleisinfektioihin tai hematologisiin kantasolusiirtoihin, mikä edelleen laajentaa erotusdiagnostisia vaihtoehtoja (19).

TMA-potilaan diagnostiikka ja hoito tapahtuvat riittävän resurssien varustellussa sairaalaympäristössä. Taudinkuvassa ja kohde-elinvaurioissa esiintyy potilaskohtaista vaihtelua. TTP:n oirekuva on usein akuutimpi, ja neurologiset oireet ovat yleisiä. Klassisessa HUS:ssa ja komplementtivälitteisissä taudeissa puolestaan korostuu munuaisten vajaatoiminta. TMA-epäilyn herätessä plasman ADAMTS13-entsyymin aktiivisuus tulee aina määrittää pikaisesti, ja nefrologin tai tehohoitolääkärin kanssa neuvotellaan empiirisen plasmanvaihdon tarpeesta ennen lopullisen diagnoosin varmentumista. TTP:n hoidossa alkuvaiheen plasmanvaihdot, verihiutaleadheesiota estävä kaplasitsumabi ja immunosuppressiivinen lääkitys ovat keskiössä. Komplementtivälitteisissä TMA-tapauksissa hoitona voidaan käyttää komplementin estolääkityksiä kuten ekulitsumabia tai ravulitsumabia.

Tietyissä TMA-tyypeissä hoito on supportiivista mukaan lukien dialyysihoito vaikeassa munuaisvauriossa.

Tromboosit TMA-potilaiden taudinkuvassa painottuvat mikroverenkiertoon. Kuitenkin myös suurten suonien tromboosien sekä laskimo- että valtimopuolella on todettu olevan yleisiä ainakin kriittisesti sairailta potilailla (20). Yleistynyt hyytymisjärjestelmän aktivatio ei ole tyyppillistä. Ranskalaisessa aineistossa 55 tehohoitoon joutuneen TMA-potilaan hoitojaksolla 28:lla (51 %) todettiin joko valtimo- tai laskimopuolen makrotromboosi. Mittaamaton ADAMTS13-aktiivisuus alkuvaiheessa havaittiin vahvaksi riskitekijäksi (vetosuhde 7,3). Myöhemmässä vaiheessa sydän- ja verisuonisairaudet ovat johtava kuolinsyy kliinisessä remissiossa olevilla TTP-potilailla, mikä korostaa huolellisen seurannan merkitystä (21).

Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio – kulutustrombosytopenia

DIK:ssa hyytymisjärjestelmä on jatkuvassa aktivaatiossa esimerkiksi runsaan kudostekijäylijäämän vuoksi, mikä liittyy taustalla olevaan yleissairauteen (22,23). Endoteelihäiriö ja fibrinolyysin vilkkaus ovat osa taudinkuvaa, jossa trombosyytti-fibriinipitoiset mikrotromboosit ja kohde-elinvauriot sekä hyytymistekijöiden ja trombosyyttien kulutus ovat tavallisia (**TAULUKKO 2**). Fibrinolyysin pilkkoutumistuotteita (D-dimeeri) on verenkierrossa runsaasti, trombosytopenia on yleistä ja hyytymistutkimuksissa voidaan todeta laajamittaista kulutusta. Lievemmissä tapauksissa laboratoriolöydökset voivat olla huomaamattomampia ja elimistö kykenee kompensatiomekanismeihin. Hyytymistuotteiden kulutus voi johtaa verenvuoto- taipumukseen, mutta myös makrotrombooseja voi esiintyä. Hoito räätälöidään taudinkuvan eli vuotojen tai tukosten mukaan, ja taustalla oleva yleissairaus tulee pyrkiä hoitamaan. DIK-reaktio voi olla akutti ja raju (esimerkiksi sepsis tai trauma) tai krooninen ja hiljainen (esimerkiksi syöpä, verisuoniepämuodostumat). Harvinaisempia DIK:hon liittyviä tromboosityyppejä ovat tromboottinen ei-bakteeriperäinen endo-

kardiitti sekä hyppivä pinnallinen tromboflebiitti (Trousseauin oireyhtymä). Kiinteitä syöpäkasvaimia sairastavien 1 117 potilaan aineistossa DIK:hon viittaavia hyttymismuutoksia todettiin 6,8 %:lla, ja heillä todettiin yhteensä 145 tukos- tai vuotoepisodia. DIK todettiin syöpäpotilaan kokonaisennustetta heikentäväksi tekijäksi (24).

Paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobiuria – hemolyysiä ja epätavallisia trombooseja

Paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobiuria (PNH) on seurausta luuytimen kantasoluissa tapahtuvasta hankinnaisesta *PIGA*-geenin mutaatiosta, joka johtaa solukalvojen glykofosfoinositoli (GPI) -ankkurirakenteen puuttamiseen PNH-kloonin kuuluvassa solukossa (**TAULUKKO 2**) (25,26). PNH-soluissa normaalisti komplementin aktivaatiota omien punasolujen pinnalla estävät CD55- ja CD59-pintaproteiinit puuttuvat, mikä altistaa potilaan epätarkoituksenmukaiselle komplementtivälitteiselle suonensisäiselle punasolutuholle. Sairauteen liittyy lisäksi vaikeudeltaan vaihteleva luuytimen toimintahäiriö, joka voi johtaa anemian lisäksi trombosytopeniaan. PNH-potilaiden oireisto vaihtelee suuresti, suonensisäisen hemolyysin klassisia oireita ovat esimerkiksi väsymys, päänsärky sekä vatsa- ja selkävivut. Mikäli luuydin ei pysty tuottamaan riittävästi uusia punasoluja, anemia korostaa yleisoireita. Supportiivisen hoidon lisäksi taudinkulkuun voidaan nykyään suuresti vaikuttaa komplementtia estävillä täsmälääkkeillä.

LASSE MYLLYLÄHTI, LL, sisätautien erikoislääkäri,
osastonlääkäri
HUS Akuutti

VASTUUTOIMITTAJA
Niina Matikainen

Tunnusomaista PNH:lle on hemolyysin lisäksi vahva tromboositaipumus. Ennen nyky-aikaisia komplementin estohoitoja tromboosit olivat PNH-potilaiden yleisin kuolinsyy (jopa 67 %), ja huomattava osuus potilaista oli kärsinyt vähintään yhden tukoksen (29–44 %) (27). Tromboosien kirjo on laaja: tukoksia voi olla sekä laskimo- että valtimopuolella. Yliedustettuina ovat aivolaskimoiden ja viskeraalisuonten tromboosit ja niistä erityisesti maksalaskimotukos eli Budd–Chiariin oireyhtymä. Mekanismit PNH-potilaiden tukosalttiuden taustalla ovat moninaiset: suonensisäinen hemolyysi aktivoi hyttymistä monipuolisesti vaikuttamalla muun muassa endoteeliin ja verihytaleisiin, ja GPI-ankkuripuutoksen myötä monet elimistön omat hyttymistä estävät proteiinit eivät toimi tarkoituksenmukaisesti (27).

Lopuksi

Trombosytopenia on hyvä tunnistaa monipuolisiksi ja myös hoitostrategiaan vaikuttavaksi riskitekijäksi veritulppaan sairastuneen tapauksessa. Taustalla voi olla moninaisia harvinaisuuksia, joten erotusdiagnostisella pohdinnalla kannattaa antaa aikaa. Immuunijärjestelmän ja veren hyttymisen välinen yhteys on laaja ja mielenkiintoinen kokonaisuus, joka tulee myös pitää mielessä trombosytopenisen tromboosipotilaan kohdalla. Hoidollisesti yksilöllistä harkintaa monesti tarvitaan, ja tulevaisuudessa toivottavasti saadaan entistä enemmän näyttöön perustuvia suuntaviivoja trombosytopeniasta kärsivien tukospotilaiden avuksi. ■

SIDONNAISUUDET

Lasse Myllylähti: Tutkimusapuraha (Pulsus Säätö sr.), korvaus kongressikuluista (Abbvie, Takeda)

KIRJALLISUUTTA

- Greinacher A, Langer F, Makris M, ym. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): update on diagnosis and management considering different resources. *J Thromb Haemost* 2022;20:149–56.
- Smock KJ, Perkins SL. Thrombocytopenia: an update. *Int J Lab Hematol* 2014; 36:269–78.
- Di Micco P, Ruiz-Giménez N, Nieto JA, ym. RIETE investigators. Platelet count and outcome in patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2013;110:1025–34.
- Kopolovic I, Lee AY, Wu C. Management and outcomes of cancer-associated venous thromboembolism in patients with concomitant thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Ann Hematol* 2015;94:329–36.
- Rubinfeld GD, Smilowitz NR, Berger JS, ym. Association of thrombocytopenia, revascularization, and in-hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 2019;132:942–8.
- Laskimotukos ja keuhkoembolia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 [päivitetty 16.12.2016]. www.kaypahoito.fi.
- Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, ym. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:1246–9.
- Moik F, Makatsariya A, Ay C. Challenging anticoagulation cases: cancer-associated venous thromboembolism and chemotherapy-induced thrombocytopenia - a case-based review of clinical management. *Thromb Res* 2021;199:38–42.
- Lehtinen AE, Sivula M, Szanto T, ym. HIT – hepariinin indusoima trombosyto-penia. Hoito-ohje. HUS Hyttymishäiriöt 28.1.2021. http://hematology.fi/wp-content/uploads/2022/03/hit_ohje_2021.pdf.
- McCarthy CP, Steg G, Bhatt DL. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. *Eur Heart J* 2017;38:3488–92.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, ym. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498–509.
- Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, ym. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1296–304.
- Tomasello R, Giordano G, Romano F, ym. Immune thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome: is it primary or secondary? *Biomedicines* 2021;9:1170.
- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, ym. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511–21.
- Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, ym. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol* 2011;152:360–2.
- Swan D, Newland A, Rodeghiero F, ym. Thrombosis in immune thrombocytopenia - current status and future perspectives. *Br J Haematol* 2021;194:822–34.
- Arepally GM, Padmanabhan A. Heparin-induced thrombocytopenia: a focus on thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41:141–52.
- Greinacher A, Farner B, Kroll H, ym. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost* 2005;94:132–5.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654–66.
- Camous L, Veyradier A, Darmon M, ym. Macrovascular thrombosis in critically ill patients with thrombotic micro-angiopathies. *Intern Emerg Med* 2014;9:267–72.
- Sukumar S, Brodsky M, Hussain S, ym. Cardiovascular disease is a leading cause of mortality among TTP survivors in clinical remission. *Blood Adv* 2022;6:1264–70.
- Adelborg K, Larsen JB, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br J Haematol* 2021;192:803–18.
- Levi M, Toh CH, Thachil J, ym. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2009;145:24–33.
- Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, ym. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. *Thromb Haemost* 2001;86:828–33.
- Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014;124:2804–11.
- Korkama ES, Jarva H, Lehto M, ym. Kohtauksittainen yöllinen hemoglobiinivirtsaisuus (PNH). *Duodecim* 2017;133:2145–51.
- Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013;121:4985–96.