

ANU SUOMINEN

LT, lastentautien erikoislääkäri
HUS Lasten ja nuorten sairaala

KIRSI JAHNUKAINEN

professori, lastenhematologi ja
-onkologi
HUS Lasten ja nuorten sairaala
Karoliininen instituutti, Tukholma

Lapsena kantasolusiirron saaneiden ennenaikainen vanheneminen

- Lapsena kantasolusiirron yhteydessä annettu säde- tai solunsalpaajahoito vaurioittaa DNA:ta ja altistaa ennenaikaiselle vanhenemiselle.
- Vaarana ovat verisuonten ja sukurauhasten ennenaikainen vanheneminen sekä raihnaisuus aikuisiässä.
- Näiden potilaiden sydämen ja munasarjojen toimintaa, verenpainetta ja sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä tulee seurata.
- Lapsena kantasolusiirron saaneita tulee aktiivisesti ohjata terveellisiin elämäntapoihin ja kuntoiluun.

Ensimmäinen sukupolvi lapsena kantasolusiirtohoidon saaneita on pian 30–40-vuotiaita. Tarvitsemme pikaisesti tietoa siitä, miten vanheneminen vaikuttaa kantasolusiirtopotilaiden sairastavuuteen. Tavoitteena on ennakoita ja hoitaa myöhäisvaikutuksia niin, että potilaita voidaan auttaa elämään terveenä.

Lähes jokaisella kantasolusiirron saaneella lapsella on aiemmissa tutkimuksissa todettu ainakin yksi myöhäisvaikutus (1). Tuoreet tutkimustulokset viittaavat siihen, että iän karttuessa jälkivaikutukset lisääntyvät, mutta potilaat voivat myös vanhentua keskivertoa aikaisemmin. Vakavan sairauden puhkeaminen kiihdyttää ikääntymisprosessia, ja epäterveelliset elämäntavat nopeuttavat sitä edelleen. Samaan tapaan myös lapsuudessa syövän sairastaneilla nuorilla aikuisilla on raportoitu vanhuuden raihnaisuutta, jota terveillä aikuisilla tavataan vasta paljon myöhemmin (2).

metabolisten tautien ja perinnöllisten punasolupokeavuuksien hoidossa.

Lapsuusiän kantasolusiirrot

Allogeenisessä kantasolusiirroissa tarkoituksena on vaihtaa potilaan sairas luydin terveen henkilön luytimeen, jolloin itse kantasolusiirto toimii hoitona. Verisyöpien hoidossa siirretyillä soluilla on myös alloimmunivaikutus jäljellä olevia pahanlaatuisia soluja vastaan. Esihoitona käytetyillä jättiannoksilla solunsalpaajahoidoilla ja koko kehon sädehoidolla aiheutetaan luydinlama ja samalla tuhoetaan jäljelle jääneitä pahanlaatuisia soluja. Tämän jälkeen kudostyyppiltään sopivalta luovuttajalta kerätyt kantasolut ruiskutetaan potilaaseen ja verisolujen tuotanto käynnistyy potilaan luytimessä. Luovuttajana voi toimia sisarus, muu sukulainen tai rekisteriluovuttaja.

Autologisissa kantasolusiirroissa potilas saa itseltään aiemmin kerätyt pakastetut luytimen kantasolut tai perifeerisestä verestä kerätyt kantasolut tukemaan hematologista toipumista jättiannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen. Kantasolusiirto on siis tukihoidoa. Solunsalpaajia jättiannoksin käytetään kiinteissä kasvaintaudeissa lisäämään annostehoa. Autologinen kantasolusiirto on käytössä suuren riskin neuroblastooman, Hodgkinin taudin, itusolukasvainten, imeväisten molemminpuolisen Wilmsin tuumorin sekä Ewingin sarkooman ja joidenkin aivokasvainten hoidossa.

Myöhäisvaikutukset kantasolusiirron jälkeen

Myöhäisvaikutuksien ilmaantumiseen vaikuttavat ennen kantasolusiirtoa syöpätaudin hoitoon

KIRJALLISUUTTA

- 1 Wilhelmsson M, Vatanen A, Borgstrom B ym. Adverse health events and late mortality after pediatric allogeneic hematopoietic SCT-two decades of longitudinal follow-up. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:850–7.
- 2 Ness KK, Armstrong GT, Kundu M, Wilson CL, Tchkonja T, Kirkland JL. Frailty in childhood cancer survivors. *Cancer* 2015;121:1540–7.
- 3 Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ ym. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002;100:406–14.
- 4 Socie G, Salooja N, Cohen A ym. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101:3373–85.
- 5 Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ ym. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2016;127:260–7.

Suomessa vuosittain arviolta noin 40 lasta saa kantasolusiirron.

Kantasolusiirtoa käytetään useiden suuren riskin hematologisen syöpien ja syöpäkasvainten sekä myös hyvänlaatuisten veritautien hoitona. Suomessa vuosittain arviolta noin 40 lasta saa kantasolusiirron. Viime vuosikymmeninä tehokkaat ensilinjan hoidot ovat vähentäneet kantasolusiirron tarvetta leukemioiden ja kiinteiden syöpäkasvainten hoidossa. Toisaalta allogeneisen eli toiselta ihmiseltä saadun kantasolusiirron käyttöaiheet ovat laajentuneet ja sitä käytetään lisääntyvästi immuunivajavuustilojen,

VERTAISARVIOITU



- 6 Sklar CA, Kim TH, Ramsay NK. Thyroid dysfunction among long-term survivors of bone marrow transplantation. *Am J Med* 1982;73:688–94.
- 7 Shinagawa T, Tomita Y, Ishiguro H ym. Final height and growth hormone secretion after bone marrow transplantation in children. *Endocr J* 2001;48:133–8.
- 8 Anserini P, Chiodi S, Spinelli S ym. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:447–51.

saatu solunsalpaaja- ja sädehoito sekä kantasolusiirron esihoidona käytetyt jättiannoksinen solunsalpaajahoido ja mahdollinen koko kehon sädehoito. Herkkyyttä säde- ja solunsalpaajahoidon jälkivaikutuksille määrittävät myös geneettiset ominaisuudet.

Sädehoidon tiedetään olevan erittäin haitallista verisuonille. Se lisää myöhäisvaikutusten ilmaantumista erityisesti lapsipotilailla, ja siksi koko kehon sädehoitoa onkin pyritty vähentämään heidän hoidossaan. Sen tärkein aihe on akuutin lymfaattisen leukemian hoidossa tehtävä allogeeninen kantasolusiirto. Autologisissa kantasolusiirroissa koko kehon sädehoitoa ei enää käytetä.

Munasarjojen alkumunarakkulat ovat herkkiä kantasolusiirtohoidolle.

- 9 Rovo A, Tichelli A, Passweg JR ym. Spermato-genesis in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with age, time interval since transplantation, and apparently absence of chronic GVHD. *Blood* 2006;108:1100–5.
- 10 Vatanen A, Wilhelmsson M, Borgstrom B ym. Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2013;170:211–8.
- 11 Sanders JE, Woolfrey AE, Carpenter PA ym. Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 2011;118:1421–8.
- 12 Sanders JE, Hawley J, Levy W ym. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3045–52.
- 13 Schimmer AD, Minden MD, Keating A. Osteoporosis after blood and marrow transplantation: clinical aspects. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:175–81.
- 14 Weilbaecher KN. Mechanisms of osteoporosis after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:165–74.
- 15 Cerveri I, Fulgoni P, Giorgiani G ym. Lung function abnormalities after bone marrow transplantation in children: has the trend recently changed? *Chest* 2001;120:1900–6.

Krooninen käänteishyljintä ja siihen liittyvä immuunivaje on merkittävin allogeenisen kantasolusiirron jälkeistä sairastavuutta lisäävä tekijä. Kroonista käänteishyljintää esiintyy eri aineistoissa 27–72 %:lla kantasolusiirron saaneista (3). Riskiä lisäävät luovuttajan ja vastaanottajan korkea ikä, akuutti käänteishyljintä, vastaanottajan herpesvirusinfektio sekä luovuttajan naissukupuoli (3,4). Uusimpien tutkimusten mukaan naissukupuoli lisää vain synnyttäneiden luovuttajien riskiä (5). Krooninen käänteishyljintä aiheuttaa oireita iholla, limakalvoilla, silmissä, nivelissä, maha-suolikanavassa ja keuhkoissa.

Hormonipuutokset ovat tavallisia kantasolusiirron saaneilla. Kilpirauhasen vajaatoiminta on hormonaalisista myöhäisvaikutuksista yleisin (43 %). Se johtuu useimmiten kilpirauhasen osuneesta sädehoidosta (6). Kasvuhormonivajausta todetaan koko kehon sädehoidon jälkeen (7). Kivesvaurio on todettavissa jopa 70 %:lla kantasolusiirron saaneista pojista (8). Siittiöitä tuottava siemenepiteeli vaurioituu herkemmin kuin testosteronia tuottavat Leydigin solut, ja murrosikä käynnistyy kantasolusiirron saaneilla pojilla yleensä spontaanisti. Siittiötuo-tanto voi toipua pitkän ajan kuluessa. Toipumiseen vaikuttavat kantasolusiirron esihoido, potilaan ikä, aika siirrosta sekä krooninen käänteishyljintä (8,9).

Munasarjojen alkumunarakkulat ovat herkkiä kantasolusiirtohoidolle. Munasarjoihin osunut sädehoito ja alkyloivat solunsalpaajat lisäävät munasarjavaurion riskiä. Munasoluväestö pienenee fysiologisesti iän karttuessa, ja tämän vuoksi hyvin nuorena kantasolusiirtohoidon saaneilla puberteetti käynnistyy todennäköisimmin spontaanisti. Suurin osa tytöistä erityisesti koko kehon sädetyksen tai busulfaania sisältävän esihoidon jälkeen tarvitsee kuitenkin hormonikorvaushoitoa ylläpitämään kuukautiskiertoa myöhemmällä aikuisiällä, eikä raskaaksitulo ole mahdollista (10). Toisaalta aplastista anemiam sairastavien tyttöjen hedelmällisyys on suuriannoksista syklofosfamidia sisältävän esihoidon jälkeen yleensä normaali ja he synnyttävät terveitä täysiaikaisia vauvoja (4,11,12).

Koko kehon sädehoitoon liittyvä hypogonadismi on riskitekijä myös osteoporoosille ja luukadolle (13,14). Sädehoito vaikuttaa myös suoraan luuhun. Luun kasvu hidastuu, mineraalitiheys vähenee ja murtuma- ja osteonekroosiriski kasvaa.

Myöhäisille keuhkokomplikaatioille altistavat keuhkoinfektio, solunsalpaajat ja sädehoidon aiheuttamat keuhkovauriot sekä käänteishyljintään liittyvä immunologinen keuhkovaurio. Keuhkotilavuuden ja diffuusiokapasiteetin pienenemistä sekä kroonista keuhkoja ahtauttavaa sairautta esiintyy 15–40 %:lla kantasolusiirron saaneista (15,16).

Sydän- ja verisuonitautien riski kasvaa kantasolusiirtopotilaiden vanhetessa (17). Riskiä lisäävät sydän- ja verisuonitautien klassiset riskitekijät, jotka ovat yleisiä lapsena kantasolusiirron saaneilla (18,19). Jopa 10 %:lla on pitkäaikaisseurannassa todettu metabolinen tauti, kuten tyypin 2 diabetes (9 %), dyslipidemia (7 %) ja hypertensio (7 %) (1). Antrasykliinejä saaneilla on erityinen myöhäisen sydänlihaskasvaurion riski. Mikäli rintakehän alue on lisäksi altistunut sädehoidolle, sydämen vajaatoiminnan riski lisääntyy entisestään (20).

Toisen syövän ilmaantuvuudeksi on lapsena kantasolusiirron saaneilla raportoitu 3–10 % (1,21,22). Yleisimmät sekundaariset syövät ovat kantasolusiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus (posttransplant lymphoproliferative disease, PTLTD), hematologiset syövät (akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä) ja kiinteät kasvaimet (karsinomat, sarkoomat, keskushermoston kasvaimet) (23).

- 16 Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1996;109:1066-77.
- 17 Armenian SH, Bhatia S. Cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation—lessons learned. *Haematologica* 2008;93:1132-6.
- 18 Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 2000;356:993-7.
- 19 Taskinen M, Lipsanen-Nyman M, Tiitinen A, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM. Insufficient growth hormone secretion is associated with metabolic syndrome after allogeneic stem cell transplantation in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:529-34.
- 20 Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD ym. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:1927-95.
- 21 Bhatia S, Ramsay NK, Steinbuch M ym. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3633-9.
- 22 Danner-Koptik KE, Majhail NS, Brazauskas R ym. Second malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:363-8.
- 23 Deeg HJ, Socie G. Malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. *Blood* 1998;91:1833-44.
- 24 Boss GR, Seegmiller JE. Age-related physiological changes and their clinical significance. *West J Med* 1981;135:434-40.
- 25 Shay JW, Wright WE. Hallmarks of telomeres in ageing research. *J Pathol* 2007;211:114-23.
- 26 Vatanen A, Sarkola T, Ojala TH ym. Radiotherapy-related arterial intima thickening and plaque formation in childhood cancer survivors detected with very-high resolution ultrasound during young adulthood. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:2000-6.
- 27 Weischer M, Bojesen SE, Cawthon RM, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:822-9.
- 28 Butt HZ, Atturu G, London NJ, Sayers RD, Bown MJ. Telomere length dynamics in vascular disease: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:17-26.

TAULUKKO 1.

Standardoitu raihnaisuuden määritelmä (37).

SD = keskihajonta; DEXA = kaksienenergiainen röntgenabsorptiometria

1. Lihasmassan väheneminen	Koko kehon lihasmassa (kg) / pituus (m ²) DEXA:lla mitattuna -1,5 SD alle ikä- ja sukupuolivakioidun tason (35,39)
2. Voimattomuus	Käden puristusvoiman tai istumasta ylös nousun testitulosta -1,5 SD alle ikätason
3. Itse raportoitu uupumus	Kyselylomakkeista (35,37)
4. Hitaus	Kävely- tai juoksupuolitesteissä alle alimman 20 %:n tai -1,5 SD:n ikä, sukupuoli ja pituus huomioon ottaen (37)
5. Vähäinen energiankulutus	Viikoittainen fyysinen aktiivisuus miehillä alle 383 kcal/vk ja naisilla 270 kcal/vk kyselylomakkeista arvioituna ja muunnettuna kcal/vk vertailuarvoksi (40)

Fysiologinen ja ennenaikainen vanheneminen

Normaali vanhenemisprosessi ilmenee kaikissa elinjärjestelmissä. Sydämen minuuttitulavuus kääntyy laskuun kolmenkymmenen ikävuoden jälkeen ja keskiverenpaine nousee kymmenen ikävuoden jälkeen. Ikääntyessä suonten ateroskleroosi kiihtyy, hengityskaasujen vaihto huononee, vitaalikapasiteetti pienenee, jäännöstilavuus kasvaa ja uloshengityksen virtaus heikkenee. Munuaisten glomerulussuodos vähenee ja verensokeritaso kohoaa. Munasarjojen ikääntymisen merkinä naisten vaihdevuodet ilmaantuvat 45–55 vuoden iässä. Luuntiheys on huipussaan 20 vuoden iässä ja alkaa sitten fysiologisesti pienetä. Ihossa tapahtuu epidermiksen surkastumista, dermaalisen kollageenin jäykistymistä, elastiinin kalkkeutumista ja verisuonien vähenemistä. Iho menettää nuorekkuuden ja kimmoisuutensa. Lihasmassa surkastuu ja kehon lihasmassa pienenee. Niveliin ilmaantuu kulumia. Nivelmuutokset ja vähentynyt lihasmassa heikentävät vanhenneen ihmisen liikkumista ja vähentynyt aktiivisuus kiihdyttää vanhenemismuutoksia (24).

Ennenaikaisella vanhenemisellä tarkoitetaan fysiologisten vanhenemisen merkkien ilmaantumista tavallista aiemmin. Akuutti sairaus tai vaikea elämäntapahtuma kiihdyttävät vanhenemisprosessia aiheuttamalla sairauksia ja vähentämällä fyysistä aktiivisuutta. Altistuminen DNA:ta vaurioitaville tekijöille ja geneettiset sairaudet, jotka heikentävät DNA:n korjausmekanismeja, kiihdyttävät myös vanhenemistä (25). Vanhenemistä edistäviin elämäntapoihin voimme itse vaikuttaa. Vähäinen liikunta, tupakointi ja paljon sokereita ja rasvaa sisältävä ruokavalio kohottavat verenpainetta ja johtavat val-

timoiden seinämän jäykistymiseen ja ateroskleroosin kehittymiseen sekä verisuoniston ennenaikaiseen vanhenemiseen (26).

Vanhenemisen biologiset merkit

Telomeerit ovat kromosomien päitä suojaavia rakenteita, joiden lyheneminen liittyy normaaliin ja nopeutunut lyheneminen ennenaikaiseen vanhenemiseen. Telomeerit parantavat genomien stabiliteettia ja DNA:n korjautumista. Niiden pituutta pidetäänkin vanhenemisen biologisena merkinä.

Telomeerit lyhenevät solun jakautuessa. Telomeerin saavutettua kriittisen lyhyden solu menettää jakaantumiskykynsä eivätkä kudoksen korjausmekanismit enää toimi normaalisti. Se johtaa kudoksen toiminnan vajaukseen ja kroonisiin sairauksiin, kuten diabetekseen, syöpäkasvaimiin ja sydän- ja verisuonisairauksiin (24). Rasva-aineenvaihdunnan häiriöiden, tulehduksen, suuren painoindeksin, kohonneen verenpaineen, diabeteksen, tupakoinnin, runsaan alkoholinkäytön ja vähäisen fyysisen aktiivisuuden on todettu olevan yhteydessä telomeerien lyhenemiseen (25,27–29).

Solutasolla vanhenemiseen liittyy myös steriili tulehdustila, jonka mittareita ovat veren CRP, IL-6, TNF ja immuunisolujen sytokiinitasot (30). Kroonisen tulehdustilan uskotaan aiheuttavan ja kiihdyttävän insuliiniresistenssin, diabeteksen, kohonneen verenpaineen, ateroskleroosin ja sydän- ja verisuonitautien ilmaantumista (2,31).

Raihnaisuus ennenaikaisen vanhenemisen mittarina

Vanhenemiseen liittyviin elinmuutoksiin yhdistyy raihnaisuus. Vaikka kronologinen ja biologi-

- 29 Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS ym. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Arch Intern Med* 2008;168:154–8.
- 30 Tchkonina T, Zhu Y, van Deursen J, Campisi J, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2013;123:966–72.
- 31 Cesari M, Penninx BW, Newman AB ym. Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC] Study). *Am J Cardiol* 2003;92:522–8.
- 32 Mertens AC, Yasui Y, Liu Y ym. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2002;95:2431–41.
- 33 Johansson IM, Hjermstad MJ, Moum T ym. Increased prevalence of chronic fatigue among survivors of childhood cancers: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:415–20.
- 34 Jarvela LS, Niinikoski H, Lahteenmaki PM ym. Physical activity and fitness in adolescent and young adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J Cancer Surviv* 2010;4:339–45.
- 35 Ness KK, Krull KR, Jones KE ym. Physiologic frailty as a sign of accelerated aging among adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime cohort study. *J Clin Oncol* 2013;31:4496–503.
- 36 Vatanen A, Hou M, Huang T ym. Clinical and biological markers of premature aging after autologous SCT in childhood cancer. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:600–5.
- 37 Fried LP, Tangen CM, Walston J ym. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:146–56.
- 38 Taskinen M, Vetterranta K, Jokinen E ym. Lapsuudessa tai nuoruudessa sairastettu syöpä parani – miten tukea terveyttä aikuisena? *Duodecim* 2014;130:2320–30.
- 39 Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One* 2009;4:e7038.
- 40 Centers for Disease Control and Prevention: National Health and Nutrition Examination Survey Physical Activity and Physical Fitness: PAQ 2007.

nen ikä ovat yleensä yhteydessä, samanikäisten terveys tai toimintakyky voi olla merkittävästi erilainen. Lapsuuden syövästä selviytyneet nuoret aikuiset raportoivat huonoon fyysiseen kuntoon liittyviä oireita, kuten hengästymistä raskuudessa, väsymistä ja vähäistä osallistumista fyysisiin aktiviteetteihin, yhtä paljon kuin heitä paljon vanhemmat henkilöt. Tämä viittaa syövästä selviytyneiden nuorten raihnaisuuteen ja ennenaikaiseen vanhenemiseen (32–35). Omissa tutkimuksissa selvitimme raihnaisuuden esiintymistä lapsuuden suuren riskin neuroblastooman vuoksi autologisen kantasolusiirron saaneilla nuorilla aikuisilla. Löydökset olivat samansuuntaisia, ja erityisesti lapsena koko kehon sädehoidon saaneet olivat merkittävästi raihnaisempia kuin ikävakioidut verrokkit (36). Koko kehon sädehoito ei kuulu neuroblastooman nykyhoitoon, vaan sen käyttö lapsipotilailla rajoittuu allogeenisiin kantasolusiirtohoitoin.

Raihnaisuuden merkkejä ovat lihasmassan vähentyminen, lihasvoiman ja kestävyyyden väheneminen, tasapainon huononeminen ja kävelyn hidastuminen sekä vähäinen fyysinen aktiivisuus (2). Standardoitu raihnaisuuden määritelmä ennustaa vanhusten vammautumisen, kaatumisen, laitostumisen, sairaalahoitoon joutumisen ja ennenaikaisen kuoleman riskiä (37).

Raihnaisuuden esiastetta kuvastaa standardoidun raihnaisuuden kahden kriteerin täyttyminen. Jos kriteereistä täyttyy kolme tai useampia, henkilö on raihnainen (taulukko 1). Omissa tutkimuksessamme raihnaisuus oli merkittävästi yleisempää autologisen kantasolusiirron saaneilla potilailla kuin terveillä ikä- ja sukupuolivakioiduilla verrokeilla (47 % vs. 0 %) (36).

Potilaista 42 %:lla lihasmassa oli merkittävästi vähentynyt ja 53 %:lla oli todettavissa vähäinen energiankulutus, hidastunut juoksunopeus ja heikkous. Potilailla telomeerit olivat merkittävästi lyhentyneet ja CRP oli suurentunut verrokkeihin verrattuna.

Neuvonta ja seuranta tarpeen

Osoitimme tutkimuksissamme, että kantasolusiirron saaneilla on erityinen ennenaikaisen vanhenemisen ja siihen liittyvään verisuonten ateroskleroosin, munasarjojen vajaatoiminnan, verenpainetaudin ja raihnaisuuden riski. Lapsuudessa kantasolusiirron saaneiden seuranta pitää suunnitella niin, että vanhenemiseen liittyvät sairaudet tunnistetaan ajoissa. Myöhäisvaikeutusten seurantaan olisi hyvä liittää standardoitu raihnaisuuden testaus, jotta riskipotilaat saadaan ohjatuksi neuvontaan, tutkimuksiin ja hoitoon. Aikuisikäisten potilaiden pitkäaikaisseurannan järjestämistä helpottavat vuonna 2015 kaikkiin yliopistosairaaloihin perustetut jälki-seurantapoliklinikat, joiden vastuulla on lapsena ja nuorena syöpään sairastuneiden potilaiden neuvonta sekä seurantatutkimukset (38).

Lapsuudessa kantasolusiirron saaneita on tärkeää ohjata aktiivisesti terveellisiin elämäntapoihin, tupakoinnin välttämiseen ja kuntoiluun. Elämäntavat ovat merkittävä sydän- ja verisuoniterveyteen ja raihnaisuuteen vaikuttava tekijä, johon potilas voi itse vaikuttaa. Hänelle pitää painottaa, että huolehtimalla lihasmassasta, treenaamalla voimaa ja nopeutta ja pysymällä fyysisesti aktiivisena hän voi estää uupumusta ja hidastaa vanhenemista. Sama pätee meihin kaikkiin. ●

SIDONNAISUUDET

Anu Suominen, Kirsi Jahnukainen:
Ei sidonnaisuuksia.

English summary | www.laakarilehti.fi | in english

Accelerated aging after haematopoietic stem cell transplantation in childhood

**ANU SUOMINEN,
KIRSI JAHNUKAINEN**

ANU SUOMINEN
M.D., Ph.D., Fellow in Paediatric
Haematology and Oncology
Children's Hospital, Helsinki
University Hospital
E-mail: anu.m.suominen@hus.fi

Accelerated ageing after haematopoietic stem cell transplantation in childhood

The first generation of survivors of paediatric hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is now entering middle age. Exposure to DNA damaging agents and irradiation in connection with HSCT in childhood are known to accelerate ageing. Adult survivors have an increased risk of premature ovarian failure, early atherosclerosis and frailty.

Allogeneic stem cell transplantation is used in haematological malignancies, malignant solid tumours, non-malignant haematological diseases, immune deficiencies and inborn errors of metabolism. Autologous HSCT is used to support haematological recovery after high-dose therapy in some high-risk solid tumours and to avoid irradiation in small children and infants.

Very long-term late effects after HSCT in childhood include cardiovascular morbidity, early vascular ageing, atherosclerosis, ovarian failure and premature menopause and frailty. Most of these symptoms are commonly seen in the ageing general population. The premature ageing or frailty phenotype is defined when three or more of the following five criteria are fulfilled: unintentional loss of muscle mass, self-reported exhaustion, weakness, slow walking and low physical activity.

The survivors of paediatric HSCT require regular follow-up in adulthood. A healthy lifestyle, non-smoking and physical activity should be advocated among all survivors since lifestyle choices can influence frailty status and cardiovascular health.