




UNIVERSITY
OF TAMPERE

This document has been downloaded from
TamPub – The Institutional Repository of University of Tampere

 *Publisher's version*

The permanent address of the publication is <http://urn.fi/URN:NBN:fi:uta-201309271413>

Author(s): Numminen, Jura; Taulu, Jari
Title: Oslerin tauti eli hereditaarinen hemorraginen telangiektasia
Year: 2012
Journal Title: Duodecim
Vol and number: 128 : 6
Pages: 590-597
ISSN: 0012-7183
Discipline: Otorhinolaryngology, ophthalmology
School /Other Unit: School of Medicine
Item Type: Journal Article
Language: fi
URN: URN:NBN:fi:uta-201309271413
URL: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo10154.pdf>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.



Oslerin tauti eli hereditaarinen hemorraginen telangiektasia

Oslerin tauti on perinnöllinen verisuonien uudismuodostuksen häiriö. Sen taustalla voi nykytiedon mukaan olla useamman eri geenin geenivirheitä, jotka aiheuttavat verisuonten haurauden ja supistuskyyttömyyden. Tyypillisenä oireena ovat toistuvat spontaanit nenäverenvuodot, jotka rajoittavat normaalia elämää ja heikentävät elämänlaatua. Taudin muita kohde-elimiä ovat iho, keuhkot, suolisto, aivot ja maksa, mutta näiden oireet ovat harvinaisempia. Diagnoosi perustuu kliinisiin löydöksiin sekä sukhistoriaan, ja tarvittaessa se varmistetaan geenitestillä. Oslerin tautia hoidetaan oireiden mukaan, ja hoito keskittyy usein nenäverenvuotojen hoitamiseen. Vanhemmalla iällä myös gastrointestinaalivuodot saattavat aiheuttaa ongelmia. Hoidon tavoitteena on vähentää oireita ja parantaa elämänlaatua. Parantavaa hoitoa ei ole, mutta potilaiden elinaikaennuste on normaali. Hoitavan yksikön tulisi hallita diagnostiikka, seulonta sekä erilaiset hoitovaihtoehdot.

Oslerin tauti on harvinainen, periytyvä angiogeneesin häiriö, joka tunnetaan myös nimillä Osler–Weber–Rendun oireyhtymä ja hereditaarinen hemorraginen telangiektasia (HHT). Tauti periytyy autosomissa vallitsevasti. Pienellä osalla potilaista tauti johtuu uudesta mutaatiosta, jolloin virheellistä geeniä ei ole peritty. Geenivirheitä on todettu useammassa TGF- β /BMP-signaalikaskadin geenissä. Tavallisimmin Oslerin tautia aiheuttavat geenivirheet ovat geneeissä *ACVRL1* ja *ENG* (McAllister ym. 1994, Johnson ym. 1996, Gallione ym. 2004, Cole ym. 2005). Näiden poikkeavien geenien vuoksi pienten verisuonien

pinnalta puuttuu normaali joustava kerros, mikä aiheuttaa verisuonten haurauden ja supistuskyyttömyyden. Veren hyytymisjärjestelmässä itsessään ei ole mitään vikaa. Taudin esiintyvyys vaihtelee maailmanlaajuisesti. Euroopassa sen on arvioitu olevan 1:5 000–8 000 (Kjeldsen ym. 1999, Dakeishi ym. 2002). Tarkkoja epidemiologisia tutkimuksia Suomessa ei ole tehty, mutta on luultavaa, että tauti on vahvasti alidiagnosoitu.

Tautiin liittyy valtimoiden ja laskimoiden laajentumia, limakalvojen herkästi vuotavia telangiektasioita, ihon telangiektasioita sekä sisäelinten valtimo-laskimo-oikovirtauksia, jotka aiheutuvat valtimo-laskimoepämuodostumista (AV-epämuodostuma). Lähes kaikilla potilailla esiintyy runsaita, toistuvia ja anemiamia aiheuttavia nenäverenvuotoja ja ihon telangiektasioita. Ikääntyessä ruoansulatuskanavan verenvuodot yleistyvät. Sisäelinten AV-epämuodostumat ovat usein oireettomia, mutta ne voivat aiheuttaa pahimmillaan henkeä uhkaavia komplikaatioita.

Diagnoosi ja taudin määritelmä

Oslerin taudin diagnoosi perustuu kliiniseen tutkimukseen sekä perusteelliseen suku- ja tautianamneesiin. Uudesta mutaatiosta johtuvat tautitapaukset ovat harvinaisia, ja niiden osalta ei sukhistoriaa saada esille. Varsinainen diagnoosi pohjautuu vuonna 2000 julkaistuihin Curacaon kliinisiin kriteereihin (Shovlin ym.). Taudin diagnoosia pidetään varmana, kun tutkittava täyttää vähintään kolme näistä taudin kriteereistä. Sairaus on mahdollinen, kun kaksi kriteeriä täyttyy, ja epätodennäköinen, kun vähemmän kuin kaksi kriteeriä täyttyy (TAULUKKO 1). Oslerin taudin diagnoosia

TAULUKKO 1. Oslerin taudin diagnoosissa käytettävät Curacaon kliiniset kriteerit.

Spontaanit toistuvat nenäverenvuodot

Mukokutaaniset (iholla tai limakalvolla sijaitsevat) telangiektasiat (sormenpäät, huulet, suun ja nenän limakalvot)

Viskeraaliset valtimo-laskimo-oikovirtaukset (suolisto, keuhkot, aivot, maksa, selkäydin)

Ensimmäisen asteen positiivinen sukuhistoria

ei tarvitse varmistaa geenitestauksella, mutta testeistä voi olla apua, jos diagnoosi on epävarma esimerkiksi Oslerin tautia sairastavan lähisukulaisella. Osler-suvuissa noin 20 %:lla potilaista mutaatioita ei kuitenkaan löydetä geenitesteillä (Bossler ym. 2006). Oslerin taudin penetranssi on kovin vaihteleva, ja tämän vuoksi Osler-suvun lasten tautidiagnoosia ei voida tehdä ilman geenitestiä. Toisena vaihtoehtona lapsipotilailla on odottaa ja katsoa, puhkeaako tauti myöhemmin aikuisiällä. Oslerin taudin kliininen taudinkuva vaihtelee paljon eri sukujen ja saman suvun yksilöiden välillä. Joillakin aivojen verisuonimuutokset voivat ilmaantua jo lapsena, kun taas toisilla nenäverenvuodot alkavat vasta vanhemmalla iällä. Vaihteleva penetranssi hankaloittaa taudin seulontaa, diagnostiikkaa, kliinistä tutkimusta ja hoitolinjauksia.

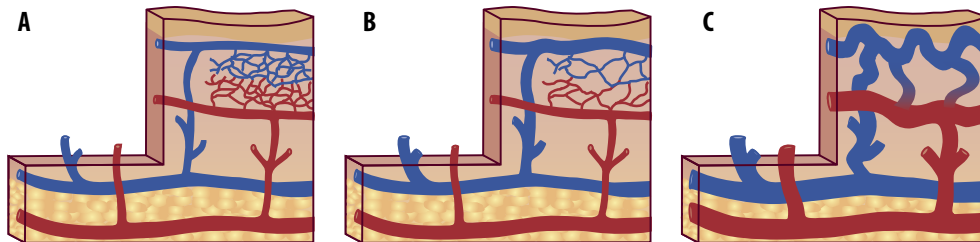
Genetiikka

Oslerin tauti periytyy autosomissa vallitsevasti, joten Oslerin tautia sairastavan lapsella on 50 %:n mahdollisuus periä geenivirhe. Taudin esiintyvyys on molemmilla sukupuolilla sama. Nykyään Oslerin taudin taustalla tunnetaan kolme geeniä. Geenivirheet kromosomissa 9 sijaitsevassa endogliinia koodaavassa *ENG*-geenissä aiheuttavat HHT1:n. Poikkeavasti toimiva *ALK1* (activin receptor-like kinase) on seurauksena virheestä *ACVRL1*-geenissä ja johtaa HHT2:een. *ACVRL1*-geeni sijaitsee kromosomissa 12. Jopa 80 % Oslerin taudin tunnetuista geenivirheistä sijaitsee näissä kahdessa geenissä. HHT-potilaista 1–2 %:lla geenivirhe on kromosomissa 18 sijaitsevassa *SMAD4*-geenissä. Virheet tässä geenissä aiheuttavat myös juveniilia polyypitautia ja

joskus samanaikaisesti sekä HHT:n että juveniilin polyypitautiin. Kaksi vielä tuntematonta geeniä on paikannettu kromosomeihin 5 (HHT3) ja 7 (HHT4). Oslerin tauti on geneettisesti hyvin heterogeeninen sairaus, ja nykyisin tunnetaan yli 600 erilaista mutaatiota, jotka aiheuttavat tautia. Eri geenivirheet ja HHT-testejä tekevät laboratoriot löytyvät internetistä (<http://hhtmmutation.org>).

Patofysiologia

Ongelmana Osler-potilailla on verisuonten epänormaali rakenne tietyissä elimissä. Taudittomilla alueilla verisuonirakenteet ovat täysin normaalit. Oslerin taudissa mutatoituneiden geenien koodaamat proteiinit vaikuttavat poikkeavasti endoteelisolun TGF- β (transforming growth factor- β)-suurperheen sisäiseen viestintään. TGF- β -suurperheeseen kuuluu useita ligandeja, jotka vaikuttavat moniin solujen toimintoihin, kuten proliferaatioon ja erilaistumiseen. Endogliini ja *ALK1* ovat proteiineja, jotka sijaitsevat erityisesti verisuonten endoteelisolujen solukalvoissa ja muokkaavat TGF- β -suurperheen ligandien vaikutusta soluihin (Shovlin 2010). Hiirikokeissa on pystytty osoittamaan, että kyseisten geenien virheet aiheuttavat vastaavanlaisen taudinkuvan hiirillä. Todennäköisesti Oslerin tauti aiheutuu haploinsuffiensiensista, eli yksi toimiva geeni ei riitä tuottamaan tarvittavaa määrää proteiinia. Homotsygoottieläimällemalleissa on havaittu myös, että koe-eläimet kuolevat jo sikiökaudella vaikeisiin verisuoni-epämuodostumiin ja verenvuotoihin (Abdalla ja Letarte 2006). Taudin penetranssin vaihtelu iän ja yksilöiden välillä viittaa siihen, että ulkopuolisilla tekijöillä ja muilla geneeillä on



KUVA 1. Ihon pintaverisuoniston rakenteet normaalitilanteessa ja Oslerin taudissa. Normaalisti arteriolit ja laskimot ovat yhteydessä toisiinsa runsaan kapillaariverkoston kautta (A). Oslerin taudin varhaisvaiheessa kapillaariverkosto harvenee ja laskimot laajentuvat, mutta laskimoiden ja arterioliin välillä on kuitenkin edelleen yhteys (B). Oslerin taudissa valtimoiden ja laskimoiden välille muodostuu lopulta laajentuneita suoniyhteyksiä ilman selkeää kapillaariverkosta (C). Tästä seuraa telangiektasioita.

osuutta taudin kliiniseen kuvaan. Angiogeneesin ja kudonsaurioiden parantumisen on havaittu pahentavan Oslerin taudin taudinkuvaa. Endogliini ja ALK1 ilmentyvät erityisesti angiogeneesissä ja vaikuttavat verisuonten sileiden lihasten ja perisytytien muodostumiseen.

Yksinkertaistettuna voidaan sanoa, että Oslerin tauti johtuu verisuonten poikkeavasta rakenteesta. Histopatologisesti telangiektasioissa havaitaan aluksi pienten postkapillaaristen laskimoiden laajentumista, jonka jälkeen kapillaariverkosto tuhoutuu. Lopulta syntyy suoria yhteyksiä valtimoiden ja laskimoiden välillä ja voimakasta lymfocyttistä perivaskulaarista kertymistä. Suurten AV-epämuodostumien ajatellaan syntyvän pienistä telangiektasioista etenevästi verisuonten uudelleen muokkauksen (remodelling) kautta (KUVA 1). Normaalisti verisuonet adaptoituvat esimerkiksi

valtimopaineeseen ja verisuonen seinämän ja luumenin halkaisijan suhde on paineen siedon kannalta optimaalinen. Tällaista sopeutumista ei tapahdu Osler-potilailla. AV-epämuodostumissa havaitaan suonten laajentumista, eriasteista verisuonten seinämien paksuuntumista ja voimakasta epäjärjestystä erityisesti tunica adventitiassa (Bourdeau ym. 2000).

Oireet ja löydökset

Iho. Telangiektasiamuutoksia iholla tai poskien limakalvoilla esiintyy noin 75 %:lla aikuispotilaista (Plauchu ym. 1989). Tyypillisesti muutokset ovat läpimitaltaan alle 5 mm:n kokoisia pistemäisiä verisuonisykeröitä iholla. Muutosten väri vaihtelee punaisesta violettiin. Tyypillisimmät esiintymispaikat ovat kasvojen iho, huulet, suun limakalvot, kieli, korvavalehdet,



KUVA 2. Tyypillisiä ihon telangiektasiamuutoksia posken iholla. Yleensä ihomuutokset ovat lähinnä kosmeettinen haitta.



KUVA 3. Telangiektasioita potilaan kielessä. Kieli muutokset voivat joskus vuotaa runsaasti ja vaatia tyrehdyttämistä.

sormet ja rintakehän ihoalueet (KUVAT 2 ja 3). Useimmiten muutokset ovat lähinnä kosmeettinen haitta; verta ne vuotavat harvoin.

Nenä. Oslerin taudin tavallisin ja useimmiten ensimmäinen kliininen oire on nenäverenvuoto. Potilaista lähes kaikilla esiintyy toistuvia, runsaita ja spontaaneja nenäverenvuotoja nenän limakalvojen telangiektasiamuutoksista (KUVA 4). Nenäverenvuodot alkavat usein jo lapsuudessa, ja 20 vuoden iässä 90 %:lla potilaista esiintyy toistuvia vuotoja (Romer ym. 1992). Nenäverenvuototaipumus lisääntyy ikääntyessä. Vuodot voivat olla vakavia, ja ne saattavat vaatia toistuvia verensiirtoja ja rautalääkitystä.

Keuhkot. Noin 50 %:lla Oslerin tautia sairastavista todetaan keuhkojen verisuonimuutoksia. Keuhkojen AV-oikovirtaukset oikealta vasemmalle aiheuttavat suoran yhteyden keuhkoverenkierron ja systeemiverenkierron välille. Tämä voi johtaa keuhkojen valtimoveren huonoon happeutumiseen ja hypoksemiaan. Seurauksena saattaa olla myös kapillaarisuoniston suodattamistoiminnon puuttuminen, mikä voi synnyttää keskushermosto-oireita, tai verisuonten hauraus, joka saattaa johtaa keuhkoverenvuotoihin. Potilaista, joiden oikovirtaus on alle 25 %, puolet on oireettomia. Oireilevat potilaat kärsivät usein hengenahdistuksesta, uupumuksesta ja syanoosista.

Keuhkojen valtimo-laskimo-oikovirtaus on myös tavallisin syy Oslerin tautia sairastavan potilaan aivoinfarktille tai aivoabsessille. Tällaisiin akuutteihin keskushermosto-oireisiin liittyvä kuolleisuus on 10 %:n luokkaa (Cottin ym. 2007).

Aivot. Oslerin tauti voi aiheuttaa aivoissa telangiektasioita, AV-oikovirtauksia, aneurysmia tai kavernoottisia angioomia. Eniten kliinisiä oireita aiheuttavat AV-oikovirtaukset, joiden esiintyvyyden on arvioitu olevan noin 10 % (Fullbright ym. 1998). Iästä riippumatta nämä muutokset voivat aiheuttaa Oslerin tautia sairastavalle epileptisiä kohtauksia, iskemioita, aivoabsesseja tai aivoverenvuotoja.

Ruoansulatuskanava. Osler-potilaan ikäännyessä (yli 50-vuotiaat) ruoansulatuskanavan verenvuotoriski lisääntyy. Onkin arvioitu, että 25 %:lle ilmaantuu akuuttia tai kroonista



KUVA 4. Tyypillisiä telangiektasiamuutoksia nenän väliseinässä. Muutokset nenässä ovat erittäin vuotoherkkiä. Ne saattavat vuotaa pienestäkin mekaanisesta ärsytyksestä tai vaikkapa lämpimän ruoan tai nesteen nauttimisesta.

ruoansulatuskanavan vuotoa. Verenvuotoa voi esiintyä missä kohdassa tahansa, mutta tavallisimmin vuotokohta on mahalaukussa tai ohutsuolessa (Begbie ym. 2003).

Maksa. Maksamuutoksia esiintyy 30–60 %:lla Osler-potilaista. Muutokset oireilevat kuitenkin vain harvoin, eivätkä ne ole useinkaan kliinisesti merkittäviä (Begbie ym. 2003). Muutokset ovat pääasiallisesti AV-oikovirtauksia. Pelätymmät ja myös tavallisimmat maksamuutoksista aiheutuvat kliiniset oireet ovat suuresta minuuttivirtauksesta johtuva äkillinen sydämen vajaatoiminta, portahypertensio sekä sappitietukokset.

Seulonta ja kuvantaminen

Hoito- ja tutkimusohjeet vaihtelevat maailmanlaajuisesti paljon sekä oireettomien että oireilevien potilaiden seulonnan ja kuvantamisen suhteen. Seulonnassa on huomioitava, että tutkimukset ovat riittävän herkkiä, tarkkoja ja turvallisia. Lisäksi pitää olla hoitokeino seulonnassa löydettyyn sairauteen. Erityisen tärkeää on arvioida seulonnan hyödyt ja haitat sekä se, onko seulonnalla vaikutusta potilaan terveyteen. Suurella osalla Osler-potilaista viskeraaliset elinmanifestaatiot eivät aiheuta mitään oireita koko elinaikana. Pienellä osalla muutokset voivat lisätä kuolleisuutta.

TAULUKKO 2. Nenäverenvuodon eri hoitovaihtoehdot Oslerin tautia sairastavalla.

Kirurginen hoito	Lääkehoito
Kauterisaatio	Hormonihoidot
Sähköpoltto diatermiolla	Etinyliestradioli
Laserointi (KTP, Argon, YAG)	Medroksiprogesteroni
Septodermoplastia	Antifibrinolyttiset hoidot
Verisuonten ligaatiot	Traneksaamihappo
A. ethmoidalis	Etamsylaatti (ei Suomessa)
A. sphenopalatina	Antiestrogeeniset hoidot
A. carotis externa	Tamoksifeeni
Sierainten sulkuleikkaus	Bevasitsumabi
	Yhdistetty telangiektasioiden laserointiin

Keuhkojen AV-epämuodostumat ovat usein oireettomia mutta voivat aiheuttaa aivoinfarkteja ja -absesseja. On arvioitu, että Oslerin tauti aiheuttaa jopa 70–90 % kaikista keuhkojen AV-epämuodostumista (Shovlin ja Letarte 1999, Saluja ym. 2000), joten seulomalla Oslerin tautia sairastavat potilaat voidaan löytää suurin osa kaikista keuhkojen AV-epämuodostumista. Aikuispotilaiden osalta keuhkolöydösten seulonnasta vallitseekin varsin laaja yksimielisyyttä. Seulontatutkimukseksi suositellaan keuhkojen tietokonetomografiaa.

Aivojen verisuonimuutosten seulominen on vaikeampi kysymys. Suurin osa Osler-potilaiden aivojen verisuoniepämuodostumista ei oireile koskaan, mutta vuotaessaan ne ovat henkeä uhkaavia. Tutkimuksiin ja erityisesti hoitotoimenpiteisiin oireettomillakin potilailla liittyy suuria riskejä. Aivojen verisuonimuutokset ilmaantuvat Osler-potilaille usein jo kouluiässä, ja tällöin seulonta ja mahdolliset hoitotoimenpiteet pitäisi aloittaa jo lapsilla. Toisaalta Osler-potilaiden lisääntynyt kuolleisuus liittyy monesti juuri tähän potilasryhmään. Yhdysvalloissa aivomuutosten seulontaan suhtaudutaan selvästi positiivisemmin kuin Euroopassa. Pään ja aivojen magneettikuvaus on ensisijainen seulontatutkimus.

Maksan verisuoniepämuodostumien seulonta eroaa muista ryhmistä siten, että hoitotoimenpiteitä tehdään vain oireileville potilaille. Toisaalta vatsan kaikukuvaus on helppo ja riskitön toimenpide. Jos diagnoosi on epävarma, voi viskeraalisten muutosten löytyminen joissain tapauksissa varmistaa sen.

Hoito

Toistuvat nenäverenvuodot heikentävät potilaiden elämänlaatua merkittävästi invalidisoimalla arkielämää ja sosiaalista kanssakäymistä. Alkuvaiheessa vuodot ovat lieviä ja itsestään rajoittuvia. Myöhemmin ne muuttuvat vaikeammiksi ja vaativat usein toistuvia veritankkauksia. Muiden elinryhmien oireet ovat huomattavasti harvinaisempia, mutta esiintyessään ne aiheuttavat suuremman sairastuvuuden ja kuolleisuuden. Oslerin tautia hoidetaan pääasiallisesti oireiden mukaan, ja hoito keskittyy lähes aina nenäverenvuotoihin.

Nenäverenvuodon hoidon tavoitteena on vähentää vuotoja ja parantaa elämänlaatua. Hoitomenetelmiä on runsaasti (TAULUKKO 2). Hoito valitaan potilaskohtaisesti ottaen huomioon potilaan ikä, sukupuoli, aikaisemmat hoidot sekä hänen omat toiveensa. Alkuun kokeillaan vain vähän kajoavia hoitomuotoja ja tarvittaessa edetään radikaalimpiin hoitoihin. Useimmiten potilaalle joudutaan vuosien saatossa kokeilemaan lähes kaikkia tarjolla olevia hoitovaihtoehtoja. Tavanomaisia nenäverenvuodon hoitoja kuten laapistamista tai tamponointia pitää välttää Osler-potilailla, koska ne vaurioittavat telangiektasioita, lisäävät verisuonien uudismuodostusta ja vaikeuttavat tautia entisestään.

Lievissä nenäverenvuodoissa, joihin potilas ei ole tarvinnut verensiirtoja, aloitetaan yleensä telangiektasioiden laserointi. Mikäli tilanne on vaikeampi, laseroinnin yhteydessä voidaan limakalvot käsitellä bevasitsumabil-

la ruiskuttamalla tai sumuttamalla. Tämän lääkehoidon on havaittu parantavan selkeästi laseroinnin tehoa (Chen ym. 2011, Karnezis ja Davidson 2011). Akuuteissa hätätilanteissa, jolloin vuoto on runsasta, voidaan harkita nenää suonittavien verisuonien ligaatioita tai radiologista embolisaatiota. Valitettavasti näiden toimenpiteiden teho on varsin lyhytaikainen. Tietyissä tapauksissa kyseeseen tulevat tukihoidot myös estrogeenihormonihoidot. Ne sopivat ensisijaisesti vaihdevuodet ohittaneille naisille. Hormonihoitojen mahdolliset haittavaikutukset on kuitenkin hyvä muistaa. Vaikeimmissa tapauksissa voidaan ajatella septodermoplastiaa, jossa nenän väliseinän, nenäkäytävän lattian ja sivuseinän limakalvo kuoritaan mahdollisuuksien mukaan pois ja korvataan ihosiirteellä. Toimenpiteellä voidaan parhaimmillaan saavuttaa nenäverenvuotojen suhteen muutaman vuoden rauhallisempi jakso (Lund ja Howard 1999, Harvey ym. 2008). Viimeisenä kirurgisena vaihtoehtona on sierainten sulkuleikkaus, jossa molemmat sieraimet suljetaan täysin kääntämällä ihokielekkeet sierainten reunasta eteen ja ompelemalla ne yhteen (KUVA 5). Leikkaus on varsin radikaali, mutta potilaat sopeutuvat pysyvään suuhengitykseen nopeasti. Ajan myötä myös kosmeettinen tulos on hyväksyttävä. Sierainten sulkua lopettaa nenäverenvuodot lähes kokonaan, mikäli lopputulos on tiivis (Lund ja Howard



KUVA 5. Osler-potilaan sieraimet välittömästi sulkuleikkauksen jälkeen. Molemmat sieraimet on ommeltu kiinni käyttämällä sierainaukkojen ihokielekkeitä, jotka on käännetty keskiviivaan kolmesta eri suunnasta.

YDINASIAT

- Oslerin tauti on autosomissa vallitsevasti periytyvä verisuonien uudismuodostuksen häiriö.
- Tavallisimpana oireena ovat toistuvat hankalat nenäverenvuodot, mutta tauti voi ilmetä myös ihossa, keuhkoissa, aivoissa, ruoansulatuskanavassa ja maksassa.
- Tavanomaisia nenäverenvuodon hoitoja kuten laapistamista tai tamponointia tulee välttää Osler-potilailla.
- Parantavaa hoitoa ei ole, mutta potilaat hyötyvät aktiivisista hidoista, joilla vähennetään oireita ja parannetaan elämänlaatua.

1996). Täysin ongelmaton ja nenäverenvuodot parantava hoito tämäkään ei välttämättä ole.

Muut kohde-elimet. Oireettomienkin keuhkolöydösten aktiivinen hoitaminen on tapauskohtaisesti aiheellista, koska hoitamattomana tilanne voi olla hengenvaarallinen. Keuhkojen valtimoiden ja laskimoiden väliset oikovirtaukset yleensä embolisoidaan. Näin vähennetään veritulppariskiä ja parannetaan yleistä keuhkofunktiota. Ruoansulatuskanavan vuotokohdat hoidetaan tavallisesti sähköpoltolla (kuumakäsittely, argonplasmakoagulaatio tai laserhoito). Joskus massiivisissa vuotoissa voidaan joutua myös suolen osapoistoihin. Lääkehoitojen tehosta suolistovuodoissa on yksittäisiä julkaisuja sekä tamoksifeenin että bevasitsumabin osalta, ja tulokset ovat olleet rohkaisevia (Flieger ym. 2006, Yaniv ym. 2009). Henkeä uhkaavissa maksan ongelmissa maksansiirto voi tulla aiheelliseksi.

Hoitotulokset ja ennuste

Parantavaa hoitoa tautiin ei vielä ole. Nenäverenvuotoja kyetään hallitsemaan uusilla lääkehoidoilla ja kirurgisilla menetelmillä aiempaa paremmin. Tämä on kohentanut hoitotuloksia ja siten myös potilaiden elämän-

laatua. Huolimatta vaihtelevista ja ikääntyessä lisääntyvistä taudin ilmenemismuodoista Oslerin tautia sairastavien elinaikaennuste on normaali. Tähän vaikuttavat kuitenkin suuresti mahdollisesti ilmaantuvat sisäelinvauriot, jotka saattavat lisätä kuolleisuutta. On arvioitu, että mikäli sisäelinoireita ilmaantuu ennen 60 vuoden ikää, kuolleisuuden riski on lievästi lisääntynyt.

Lopuksi

Oslerin taudin kokonaisvaltainen hoito on taudin monimuotoisuuden takia vaativaa. Ensisijaisena tavoitteena on turvata potilaille mahdollisimman oireeton elämä ja hyvä elä-

mänlaatu. Koska tauti on perinnöllinen, on myös tärkeää kertoa potilaalle ja hänen sukulaisilleen sairauden oireista ja tutkimuksiin haakeutumisesta. Tarvittaessa potilas lähetetään perinnöllisyysneuvontaan. ■

JURA NUMMINEN, LT, apulaisylilääkäri
TAYS, silmä-, korva- ja suusairauksien vastuualue

RAMI TAULU, LL, erikoislääkäri
TAYS, silmä-, korva- ja suusairauksien vastuualue

SIDONNAISUUDET

Jura Numminen: Työsuhde (Stallergenes), luentopalkkio (ALK-Abello, GSK, Orion), osakeomistus (Orion), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (MSD)

Rami Taulu: Luentopalkkio (Leiras), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (GSK)

KIRJALLISUUTTA

- Abdalla SA, Letarte M. Hereditary Haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet* 2006;43:97–110.
- Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21 st century. *Postgrad Med J* 2003;79:18–24.
- Bossler AD, Richards J, George C, Godmilow L, Ganguly A. Novel mutations in ENG and ACVRL1 identified in a series of 200 individuals undergoing clinical genetic testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): correlation of genotype with phenotype. *Hum Mutat* 2006;27:667–75.
- Bourdeau A, Cymerman U, Paquet ME, ym. Endoglin expression is reduced on normal vessels but still detectable in arteriovenous malformations of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia type I. *Am J Pathol* 2000;156:911–23.
- Chen S, Karnezis T, Davidson TM. Safety of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *Laryngoscope* 2011;121:644–46.
- Cole SG, Begbie ME, Wallace GM. A New Locus for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT3) Maps to Chromosome 5. *J Med Genet* 2005;42:577–82.
- Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, Cordier JF. Pulmonary Vascular Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Rendu-Osler-Disease). *Respiration* 2007;74:361–78.
- Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, ym. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum*

- Mut* 2002;19:140–8.
- Flieger D, Hainke S, Fischbach W. Dramatic improvement in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia after Treatment with Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Antagonist Bevacizumab. *Ann Hematol* 2006;85:631–2.
- Fullbright RK, Chaloupka JC, Putman, ym. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *Am J Neuroradiol* 1998;19:477–84.
- Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, ym. A Combined Syndrome of Juvenile Polyposis and Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia Associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* 2004;363:852–9.
- Harvey RJ, Kanagalingam J, Lund VJ. The Impact of septodermoplasty and potassium-titanyl-phosphate (KTP) laser therapy in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related epistaxis. *Am J Rhinol* 2008;22:182–7.
- Johnson DW, Breg JN, Baldwin MA, ym. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat genet* 1996;13:189–95.
- Karnezis TT, Davidson TM. Efficacy of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *Laryngoscope* 2011;121:636–8
- Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a Population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med* 1999;245:31–9.
- Lund VJ, Howard DJ. Closure of the nasal cavities in the treatment of refractory hereditary hemorrhagic telangiectasis. *J Laryngol Otol* 1996;111:30–3.

- Lund VJ, Howard DJ. A treatment Algorithm for the management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol* 1999;13:319–22.
- McAllister KA, Grogg, KM, Johnson DW, ym. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994;8:345–51.
- Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, ym. Age-related profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 1989;32:291–7.
- Romer W, Burk M, Schneider W. Hereditary Hemorrhagic telangiectasia. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117:669–75.
- Saluja S, Henderson K, White RI Jr. Embolotherapy in the bronchial and pulmonary circulations. *Radiol Clin North Am* 2000;38:425–48.
- Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 1999;54:714–29.
- Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, ym. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66–7.
- Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Reviews* 2010;24: 203–19.
- Yaniv E, Preis M, Hadar T, Shvero J, Haddad M. Antiestrogen Therapy for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial. *Laryngoscope* 2009;119:284–88.

Summary

Osler's disease or hereditary hemorrhagic telangiectasia

According to current knowledge, Osler's disease may be caused by gene defects of several distinct genes, causing vascular fragility and lack of contractility. The most typical symptoms are recurrent spontaneous nose bleedings. Other target organs of the disease include skin, lungs, intestinal tract, brain and liver, but symptoms in these organs are less common. The diagnosis is based on clinical findings, family history and can, if necessary, be confirmed by a gene test. Osler's disease is treated symptomatically. There is no curative treatment.