




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-201402281181>

There are no files associated with this item.

Author(s): Korppi, Matti; Dunder, Teija; Remes, Sami; Sjöström, Pia-Maria; Holm, Tarja; Vähäsarja, Vesa; Jartti, Tuomas; Pääkkö, Paavo; Kajosaari, Merja
Title: Värekarvojen synnynnäiset toimintahäiriöt lapsilla
Year: 2011
Journal Title: Duodecim
Vol and number: 127 : 21
Pages: 2294-2302
ISSN: 0012-7183
Discipline: Gynaecology and paediatrics
School /Other Unit: School of Medicine
Item Type: Journal Article
Language: fi
URN: URN:NBN:fi:uta-201402281181
URL: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo99877.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.



Värekarvojen synnynnäiset toimintahäiriöt lapsilla

Värekarvojen synnynnäiset toimintahäiriöt ovat peittyvästi periytyviä sairauksia, joiden varhaiseen diagnostiikkaan ja hoitoon tulee kiinnittää huomiota. Eri maissa tehtyjen selvitysten mukaan lääkärit tunnistavat sairauden huonosti silloin, kun potilaalla ei esiinny situs inversusta. Tällöin diagnostiikka viivästyy ja diagnoosi tehdään keskimäärin vasta yli viiden vuoden iässä. Kuitenkin varhaista diagnoosia ja hoidon ja seurannan varhaista aloitusta pidetään tärkeänä. Tässä katsauksessa käsitellään tuoretta eurooppalaista monikansallista selvitystä värekarvojen synnynnäisten toimintahäiriöiden esiintymisestä, genetiikasta, diagnostiikasta ja hoidosta. Lisäksi katsausta varten on kerätty tiedot hoidossa olevista suomalaisista lapsipotilaista. Värekarvojen synnynnäisiä toimintahäiriöitä todetaan maassamme noin viidesosa siitä, mitä niitä todetaan muissa Pohjoismaissa.

Värekarvojen synnynnäiset toimintahäiriöt (primary ciliary dyskinesia, aikaisemmin immotile cilia syndrome) ovat peittyvästi periytyviä sairauksia, joiden kliininen kirjo ja genetiikka tunnetaan vielä puutteellisesti. Tyypilliseen taudinkuvaan kuuluu syntymästä saakka esiintyvä hengitysteiden limaisuus. Välikorvatulehdukset ovat yleisiä varhaisessa lapsuudessa. Myöhemmin esiintyy kroonisia ylä- ja alahengitysteiden infektioita. Osalla potilaista on situs inversus, jolloin sisäelimet sijaitsevat peilikuvana, mutta niiden toiminta on normaalia. Kartagenerin oireyhtymästä puhutaan, kun potilaalla on situs inversus,

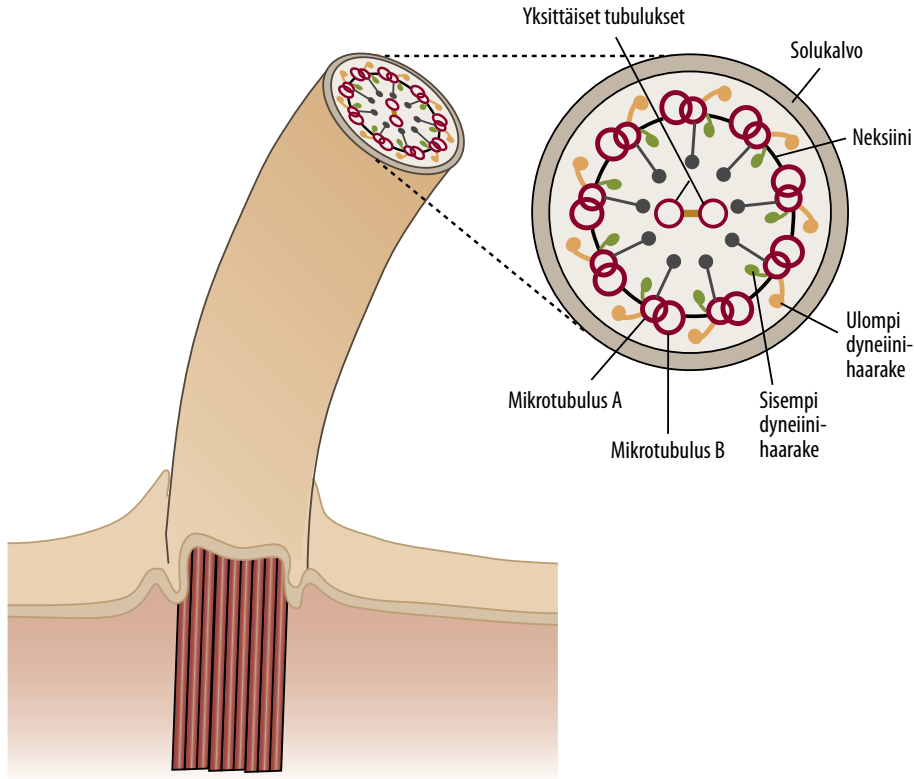
krooninen sivuontelotulehdus ja bronkiektasioita. Keuhkojen krooninen tulehdus johtaa hengitystoiminnan heikkenemiseen. Värekarvojen synnynnäisen toimintahäiriön diagnoosi varmistuu, kun todetaan värekarvoissa rakenteellinen kehityshäiriö tai havaitaan niiden toimivan puutteellisesti tai poikkeavasti. Käytännössä diagnoosi usein viivästyy, koska sairaus on harvinainen, sen oirekuva vaihtelee ja oireet ovat osin samoja kuin hengitysteiden muissa sairauksissa.

Epidemiologia

Värekarvojen synnynnäisten toimintahäiriöiden esiintymisestä ei ole käytettävissä väestöpohjaisiin tutkimuksiin perustuvaa tietoa. Pohjoismaissa esiintyvyyttä on selvitelty eniten Ruotsissa, jossa diagnosoitujen tapausten esiintyvyys vuosina 1976–1990 oli 1:22 000 lasta (Afzelius ja Stenram 2006). Tämä luku edustaa vaikeita ja siinä määrin tyypillisiä tapauksia, että diagnoosi on onnistuttu tekemään. Kirjoittajien mukaan todellinen esiintyvyys on 1:10 000 lasta tai vieläkin suurempi. Sairauden esiintyvyyttä ja etenkin kliinistä merkitystä on arvioitu potilassarjojen avulla. Lasten bronkiektasioista värekarvojen toimintahäiriöt aiheuttavat 10–15 % (Verra ym. 1991). Tämä osuus on huomattavasti suurempi maissa, joissa kystinen fibroosi on harvinainen. Vaikka värekarvojen toimintahäiriöt ovat synnynnäisiä, kolmannes todetuista tapauksista diagnosoidaan vasta aikuisena ja potilaita jää myös diagnosoimatta (Coren ym. 2002).

Tuoreessa eurooppalaisessa selvityksessä kerättiin tiedot yli tuhannesta alle 20-vuotiaas-





KUVA 1. Kaavakuva värekarvan rakenteesta. Värekarvan keskellä on kaksi yksittäistä mikrotubulusta ja reunoilla yhdeksän parittaista mikrotubulusta (9 + 2 -rakenne). Mikrotubulusten sisä- ja ulkoreunoilla on dyneiinihaarakeet, joiden toimintaan värekarvan liike perustuu.

ta potilaasta, joilla oli varmistettu värekarvojen synnynnäinen toimintahäiriö (Kuehni ym. 2010). Esiintyvyydessä oli huomattavia eroja eri maiden välillä. Suurin esiintyvyyttä 5–14-vuotiailla lapsilla oli Kyproksella (1,1/10 000). Seuraavina tulivat Sveitsi (0,47/10 000), Tanska (0,46/10 000), Norja (0,36/10 000) ja Ruotsi (0,25/10 000). Suomi kuului pienen esiintyvyyden maihin. Yli puolet (57 %) potilaista oli poikia, ja situs inversus esiintyi 48 %:lla. Diagnoosi oli tehty keskimäärin 3,5 vuoden iässä, jos lapsella oli situs inversus, 4,1 vuoden iässä, jos lapsi oli tutkittu erikoistuneessa keskuksessa (yli 20 potilasta hoidossa), ja muuten 4,8–6,8 vuoden iässä.

Patologia ja genetiikka

Värekarvoja on sekä ylempien että alempien hengitysteiden limakalvoilla, eniten henkitorvessa, ja niiden liikesuunta on kohti nielua.

Ihmisen värekarvoista on löydetty yli 250 proteiinia. Värekarvojen keskeisiä rakenteita ovat pitkittäiset mikrotubulukset: yhdeksän mikrotubulusparia (A- ja B-tubulus) on järjestäytynyt kehään, jonka keskellä on kaksi yksittäistä mikrotubulusta (9 + 2 -rakenne) (KUVA 1). Toiminnan kannalta keskeisiä proteiineja ovat dyneiinit, jotka ovat järjestyneet A-tubulusten sisä- ja ulkopinnoille sisä- ja ulkohaarakkeiksi. Neksiinit yhdistävät mikrotubulusparit toisiinsa. Synnynnäisissä toimintahäiriöissä värekarvan tubulusten määrä, järjestymisen tai rakenne on poikkeava. Tämä johtaa värekarvojen heikentyneeseen liikkeeseen, tai liike saattaa puuttua kokonaan. Seurauksena voi olla myös värekarvojen liikkuminen eri suuntiin. Hengitysteiden lisäksi värekarvoja on munanjohtimissa ja aivokammioiden seinämissä. Siittiöiden hännän ja hengitysteiden värekarvojen tubulusrakenne on identtinen.

Värekarvojen synnynnäiset toimintahäiriöt 2295

riöt (MIM 242560) ovat yleensä autosomissa väistyvästi periytyviä sairauksia. Tällä hetkellä tunnetaan kymmenen varmistettua geenimutaatiota, joista mikään ei ole selkeä valtamutaatio (Barbato ym. 2009, Leigh ym. 2009). Todennäköisesti uusia geenivirheitä löydetään edelleen, kun erilaisia väestöjä tutkitaan tarkemmin. Viisi geenivirhettä aiheuttaa värekarvojen toimintahäiriön ja situs inversuksen, yhteen geenivirheeseen liittyy retinitis pigmentosa ja yhteen kehitysvammaisuus. Kaksi geenivirhettä aiheuttaa pelkästään värekarvojen toimintahäiriön ja yksi pelkästään situs inversuksen. Viisi geenivirhettä aiheuttaa ulomman dyneiinihaarakkeen poikkeavan muodostumisen, yksi häiriön sekä ulomman että sisemmän haarakkeen toiminnassa ja kaksi häiriöitä värekarvan muissa proteiineissa. Kahden vaikutustapaa ei tunneta. Lievaoireisten synnynnäisten värekarvojen toimintahäiriöiden epidemiologia ja genetiikka on lähes täysin tutkimatta.

Kliininen kuva

Synnynnäisten värekarvojen toimintahäiriöiden kliiniset oireet ja löydökset ovat samoja, joita esiintyy muissakin hengitysteiden sairauksissa (Bush ym. 2007, O'Callaghan ym. 2007). Tyypillisessä tapauksessa hengitysteiden limaisuus alkaa ensimmäisinä elinpäivinä. Vastasyntyneen hengitysvaikeudet voivat olla merkki värekarvojen toimintahäiriöstä. Varhaislapsuudessa esiintyy hengityksen limaisuutta, jatkuvaa yskää, toistuvia infektioita ja välikorvatulehduksia sekä usein liimakorva. Tympanostomian jälkeen ilmenee pitkäaikaista korvavuotoa. Ennen kouluikää kehittyvä krooninen välikorvatulehdus, sivuontelotulehdus ja keuhkoputkitulehdus, joka johtaa teini-iässä tai aikuisena bronkiektasioiden muodostumiseen. Taudinkuvaan kuuluvat myös huonosti astmalääkkeisiin reagoivat uloshengitysvaikeudet. Sekä naisilla että etenkin miehillä esiintyy heikentynyttä fertiilitettä, ja kohdunulkoisten raskauksien riski on lisääntynyt. Vaikka hengitystoiminnan heikentyminen alkaa lapsena (Marthin ym. 2010), oireet tulevat esiin vasta aikuisena. Mitä nuorempana

TAULUKKO 1. Värekarvojen synnynnäiseen toimintahäiriöön vahvasti viittaavat oireet eri-ikäisillä lapsilla.

Sikiöaikana

Situs inversus 50 %:lla

Situs ambiguus 10 %:lla

Vastasyntyneenä

Hengitysvaikeuksia tai lisähapen tarve 75 %:lla

Lapsuudessa

Krooninen limainen yskä, krooninen limainen nuha

Suurentuneet aivokammiot

Aikuisuudessa

Bronkiektasioita 85 %:lla

Hedelmättömyyttä miehistä 50 %:lla

Perheenjäsenillä on värekarvojen synnynnäinen toimintahäiriö noin 10 %:ssa tapauksista.

diagnoosi tehdään, sitä kauemmin hengitystoiminta voidaan aktiivisella hoidolla säilyttää normaalina (Ellerman ja Bisgaard 1997).

TAULUKOSSA 1 on esitetty ikäluokittain oireita tai löydöksiä, joiden esiintyessä värekarvojen toimintahäiriö tulee joko osoittaa tai sulkea pois (Barbato ym. 2009). Puolella potilaista on täydellinen situs inversus ja 10 %:lla osittainen situs ambiguus. Vastaavasti värekarvojen synnynnäinen toimintahäiriö voidaan osoittaa noin 25 %:lla potilaista, joilla on situs inversus tai situs ambiguus. Noin 75 %:lla potilaista esiintyy hengitysvaikeuksia tai lisähapen tarvetta vastasyntyneenä. Lapsuuden aikana lähes kaikilla potilailla esiintyy kroonista nuhaa ja limaista yskää. Huomattavalla osalla on suurentuneet aivokammiot. Tämä johtuu aivokammioiden värekarvojen heikentyneestä liikkeestä. Aikuisena yli 80 %:lla on bronkiektasioita ja yli puolet miehistä on hedelmättömiä. Jos näihin oireisiin ja löydöksiin ei ole muita varmoja syitä, on värekarvojen toimintahäiriön mahdollisuus aina selvitetävä (Barbato ym. 2009). Lisäksi tutkimukset tarvitaan, jos lähisuvussa on todettu värekarvojen synnynnäinen toimintahäiriö.

Diagnostiikka

Seulontatutkimukset. Nenän kautta uloshengitetyn ilman typpioksidipitoisuus on väre-

TAULUKKO 2. Värekarvojen synnynnäisen toimintahäiriön diagnoosi lapsilla.

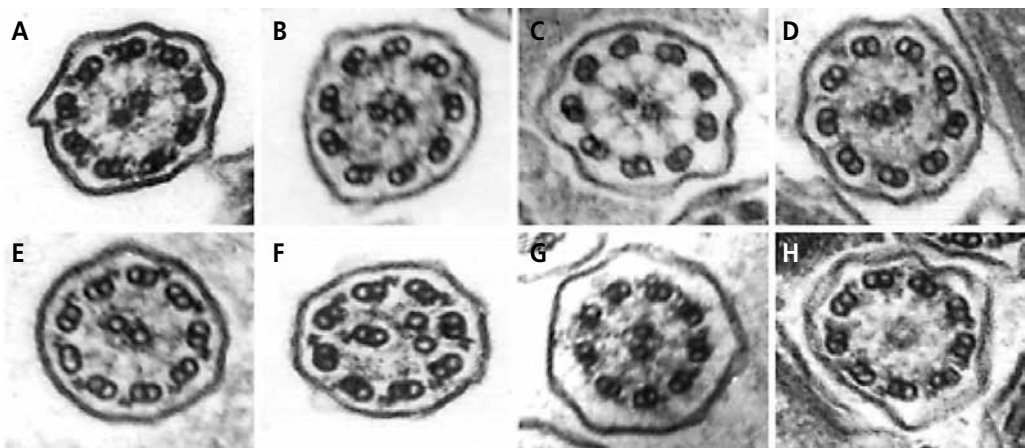
Seulontatestit	
Typpioksiditesti	yli 5-vuotiaalla
Sakkarositestesti	yli 12-vuotiaalla
Isotooppitesti	Ei viitearvoja lapsille
Nenän tai keuhkoputkien harjausnäyte tai kudoksenäyte	
Elektronimikroskopia	
Valomikroskopia ja videointi	
Viljeltyjen solujen tutkimukset (tutkimuslaboratorioissa)	
Geneettiset tutkimukset (tutkimuslaboratorioissa)	
Kun diagnoosi varmistettu	

Lopullinen diagnoosi perustuu limakalvonäytteen elektronimikroskopiatutkimukseen, jolla voidaan diagnosoida 85 % tapauksista. Loput 15 % voidaan diagnosoida videoimalla ja tarkastelemalla värekarvojen liikesuuntaa ja -nopeutta.

karvojen toimintahäiriötä sairastavilla tyyppillisesti pieni (TAULUKKO 2), mutta pieniä pitoisuuksia esiintyy myös muissa tiloissa. Sen sijaan allergisessa nuhassa ja astmassa esiintyvät suuret arvot sulkevat pois värekarvojen toimintahäiriön. Eurooppalainen työryhmä suosittelee testin käyttöä yli 5-vuotiaille lapsille (Barbato ym. 2009). Sakkarositestissä pannaan makeutusainetta nenään alakuorikon alle

ja potilas ilmoittaa, milloin hän tuntee makean maun nielussaan. Tämä testi ei sovellu lapsipotilaille (Barbato ym. 2009). Sakkarosoin tilalla voidaan käyttää radioaktiivista isotooppia. Tällöin seurataan isotoopin kulkeutumista nieluun gammakameran avulla. Aikuisilla testi on varsin herkkä, mutta tarkkuus on huono (Armengot ym. 2010). Lapsipotilaiden osalta testistä ei ole riittävästi kokemusta (Barbato ym. 2009). Näiden kaikkien testien yhteisiä ongelmia ovat huonosti määritellyt viitearvot, eivätkä ne erottele synnynnäisiä ja hankinnaisia häiriöitä. Lisäksi nenäpuoliskojen välillä saattaa esiintyä merkittäviä eroja. Testit soveltuvat ainoastaan seulontaan, koska lopullinen diagnoosi vaatii värekarvan rakenteen tutkimisen (TAULUKKO 2). Lisäksi suositellaan värekarvojen lyöntinopeuden ja -suunnan selvittämistä.

Diagnostiset tutkimukset. Värekarvojen rakenne ja toiminta voidaan selvittää harjanäytteestä tai kudoksenäytteestä, joka voidaan ottaa joko nenästä tai keuhkoputkesta tähytyksen yhteydessä. Eurooppalainen asiantuntijaryhmä pitää harjanäytettä ensisijaisena (Barbato ym. 2009). Koska tilapäiset muutokset ovat yleisiä, tarvitaan yleensä toistettuja näytteitä. Näyte voidaan ottaa nenän limakalvosta, mutta lapsilla bronkoskopia kuuluu hengitysteiden kroonisten oireiden erotusdiagnostisiin



KUVA 2. Värekarvojen elektronimikroskooppiset rakenneviat. **A)** normaali 9 + 2 -rakenne. **B)** Ulomman dyneiinihaarakkeen puutos. **C)** Sekä sisemmän että ulomman dyneiinihaarakkeen puutos. **D)** Ulomman dyneiinihaarakkeen puutos ja poikkeava sisempi dyneiinihaarake. **E)** Sisemmän dyneiinihaarakkeen puutos. **F)** Sisemmän dyneiinihaarakkeen puutos ja mikrotubulusten epäjärjestys. **G)** Poikkeava sisempi dyneiinihaarake. **H)** Keskellä olevien mikrotubulusten puutos. (Papon ym. 2010)

tutkimuksiin, joten näyte on luontevaa ottaa tähystyksen yhteydessä.

Elektronimikroskopiassa havaittavia poikkeavia löydöksiä ovat muutokset tubulusten 9 + 2 -järjestymisessä sekä poikkeamat dyneiinihaarakeissa ja tubulusten muissa raken-teissa (KUVA 2). Värekarvojen lyöntisuunnan vaihtelua arvioidaan sentraalisten tubulusten perusteella. Valomikroskopiassa tarkastellaan värekarvojen lyöntinopeutta ja suuntaa. Tutkimus voidaan tehdä joko viljellyistä soluista tai limakalvon tuoreista kudoksenäytteistä. Noin 15 %:ssa tapauksista häiriö voidaan luotet-tavasti todeta vain videoimalla värekarvojen toimintaa ja tarkastelemalla videoita hidastet-tuina (Barbato ym. 2009). Tietääksemme tätä tekniikkaa ei käytetä missään suomalaisessa keskuksessa.

Tuoreessa takautuvassa tutkimuksessa selvitettiin elektronimikroskopiassa todettuja muutoksia 820 lapsesta ja aikuisesta koostu-vassa aineistossa. Tutkimuksen potilailla epäiltiin värekarvojen toimintahäiriötä (Papon ym. 2010). Lasten näytteet otettiin bronkoskopian yhteydessä mutta aikuisten näytteet enimmäkseen nenän alakuorikosta. Diagnostinen löy-dös todettiin kolmanneksella tutkituista; 65 % löydöksistä oli kehän mikrotubulusten ulom-missa dyneiinihaarakeissa, 16 % sisemmissä dyneiinihaarakeissa ja 19 % keskellä olevi-sa mikrotubuluksissa. Situs inversus liittyi ainoastaan dyneiinihaarakeiden häiriöihin. Noin 10 %:lla oli Kartagenerin oireyhtymä ja normaali värekarvojen elektronimikroskopia-löydös.

Kun värekarvojen toimintahäiriö on todet-tu, tehdään geneettiset tutkimukset. Koska geenihäiriöt tunnetaan puutteellisesti ja uusia häiriöitä todetaan jatkuvasti, geneettisiä testejä ei voida käyttää ensisijaisina tutkimuksina, ei varsinkaan sairauden pois sulkemiseen.

Hoito

Eurooppalaisen konsensuksen mukaan värekarvojen synnynnäisestä toimintahäiriöstä kärsivät potilaat tulisi keskittää keskuksiin, jos-sa on hoidossa vähintään kymmenen potilasta

TAULUKKO 3. Värekarvojen synnynnäisen toiminta-häiriön hoitoperiaatteet lapsilla.

Imuliman tai yskösten määräaikaiset bakteeri-viljelyt
Tehokas antibioottiliiketo, kun hengitysoireet pahenevat
Jos viljelyssä löytyy <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , häätöhoito
Jos viljelyssä kasvaa jatkuvasti <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , toistuvat hoitojaksot inhaloitavalla tobramysiinillä
Rokotussuoja pidetään ajan tasalla, erityisesti hinkuyskä-, influenssa- ja pneumokokkrokotuk-set
Säännöllinen fysioterapia (asentohoidot, tyhjen-syskitykset)
Päivittäinen liikunta
Muu lääkehoito vasteen mukaan

ta harvaan asutussa maassa, jossa välimatkat ovat pitkät. Potilaiden hoito on varsin kirja-vaa eurooppalaisissa sairaaloissa (Kuehni ym. 2010). Lähes kaikkia keinoja, joista tiedetään tai oletetaan olevan hyötyä astman, kystisen fibroosin tai ahtauttavan keuhkoputkentuleh-duksen hoidossa, on käytetty. TAULUKOSSA 3 on esitetty eurooppalaisen työryhmän suo-sittellemat hoito- ja seurantamuodot. Hoidon kulmakivet ovat hengitysteiden limaisuuden vähentäminen fysioterapialla ja liikunnalla sekä aktiivinen ylä- ja alahengitysteiden infek-tioiden hoito (Bush ym. 2007, Barbato ym. 2009). Vaikka tutkimukseen perustuva näyttö hoidon tehosta on vähäistä, voidaan varhain aloitetulla hoidolla ja seurannalla sekä vähentää jälkitauteja että säilyttää hengitystoiminta normaalina ainakin lapsuuden ajan (Ellerman ja Bisgaard 1997, Noone ym. 2004).

Hengitysteiden bakteerikolonisaation sään-nöllistä seuraamista pidetään hyödyllisenä. Tietoa voidaan käyttää hyväksi mikrobilääket-tä valittaessa, silloin kun hoito on kliinisesti ai-heellinen. Paitsi selvissä infektioiden, mikrobi-lääkehoito on aiheellinen myös hengitysteiden oireiden lisääntyessä tai toiminnan heiken-tyessä. Hoito voidaan toteuttaa suun kautta, mutta annosten on oltava riittävän suuria. Jos viljelyssä löytyy *Pseudomonas aeruginosa*, yri-tetään häätöhoitoa antamalla siihen tehoavaa

lääkehoitoa sekä suoneen että inhaloituna. Siinä vaiheessa, kun pseudomonaskolonisaatio on pysyvä, käynnistetään säännölliset määrävällein annettavat tobramysiini-inhalaatiot. Muusta mikrobilääkeprofylaksista ei ole hyötyä.

Hengitysfunktiota seurataan lapsen iän mukaisilla menetelmillä. Keuhkojen tietokonetomografiaa ohutleikekuvauksena tarvitaan siinä vaiheessa, kun epäillään bronkiektasioita (Kennedy ym. 2007).

Potilaille tulee antaa kaikki käytettävissä olevat hengitystieinfektioiden ehkäisyyn tarkoitettut rokotukset. Erityisen tärkeä on riittävä suoja hinkuyskää, influenssaa ja pneumokokki-infektioita vastaan.

Lääkkeisiin, jotka ovat olleet hyödyllisiä yksittäisissä tapauksissa, kuuluvat inhaloitavat sympatomimeetit, alfadornaasi ja isotoninen tai hypertoninen (3–6 %) NaCl-liuos (Bush ym. 2007, Barbato ym. 2009). Liman eritykseen vaikuttavista yskänlääkkeistä, kuten ase-tyylikysteiniinistä, ei ole hyötyä

Hoitoon kuuluu päivittäinen fysioterapia, vaikka sen hyötyä on vaikea osoittaa tutkimuksilla. Hoitomuotoja ovat asentohoidot ja hengitysharjoitukset (Bush ym. 2007, Barbato ym. 2009). Vaikka värekarvat eivät toimi tai toimivat puutteellisesti, potilaat yskivät normaalisti. Tyhjennyskitykset kuuluvatkin hoitoon. Liikunta ja fyysinen aktiivisuus ovat suositeltavia. Kuten kystisessä fibroosissa, päivittäinen hyppely trampoliinilla sopii leikkiästä alkaen tukemaan muuta fysioterapiaa, mutta lasten turvallisuudesta tulee huolehtia (Barak ym. 2005).

Ennuste

Värekarvojen synnynnäisten toimintahäiriöiden tärkeimmät potilaan elämänlaatuun ja ennusteeseen vaikuttava komplikaatiot ovat bronkiektasioiden muodostuminen ja hengitystoiminnan heikentyminen. Bronkiektasioita on kuvattu esiintyneen noin 85 %:lla aikuispotilaista, ja 60 % niistä on kehittynyt lapsuuden aikana (Noone ym. 2004). Aikuispotilaat menettävät vuosittain 0,8–3,6 % uloshengityksen kapasiteetistaan arvioituna uloshengityksen

YDINASIAT

- ▶ Värekarvojen synnynnäisten toimintahäiriöiden esiintyvyys lapsilla Suomessa on selvästi pienempi kuin muissa Pohjoismaissa; synnä on todennäköisesti alidiagnostiikka.
- ▶ Värekarvojen synnynnäistä häiriötä sairastavilla lapsilla tyypillisiä oireita ovat jatkuva limaisuus sekä toistuvat hengitystie- ja välikorvatulehdukset.
- ▶ Diagnoosi tehdään toteamalla värekarvojen poikkeava rakenne tai toiminta.
- ▶ Hoidon kulmakivet ovat säännöllinen liikunta, fysioterapia sekä tehokas mikrobilääkehoito silloin, kun hengitysoireet pahenevat.
- ▶ Varhainen diagnoosi ja hoidon piiriin pääseminen parantavat potilaiden myöhempää ennustetta.

huippuvirtauksella (Noone 2004). Kuten kystisessä fibroosissa, *Pseudomonas aeruginosan* aiheuttama kolonisaatio sekä lisää oireita että nopeuttaa komplikaatioiden syntymistä ja etenemistä (Noone ym. 2004).

Ongelmat välikorvassa

Krooninen välikorvatulehdus esiintyy noin 85 %:lla potilaista, mikä saattaa johtaa heikentyneeseen kuuloon ja hidastuneeseen puhekehitykseen. Eurooppalaisen konsensuksen mukaan tympanostomioista on syytä pidättäytyä (Barbato ym. 2009). Toisaalta välikorvan ilmastointi vähentää kroonista tulehdusta, parantaa kuulon säilymistä ja saattaa estää vakavia sisäkorva- ja keskushermostokomplikaatioita (Hadfield ym. 1997).

Värekarvojen synnynnäinen toimintahäiriö suomalaisilla lapsilla

Suomessa on värekarvojen synnynnäisen toimintahäiriön takia hoidossa 12 alle 16-vuotiaasta lapsipotilasta (4 poikaa ja 8 tyttöä). Sairaus on todettu kolmella lapsella alle vuo-

2299

TAULUKKO 4. Yhteenveto 12 suomalaisen alle 16-vuotiaan potilaan taudinkuvista.

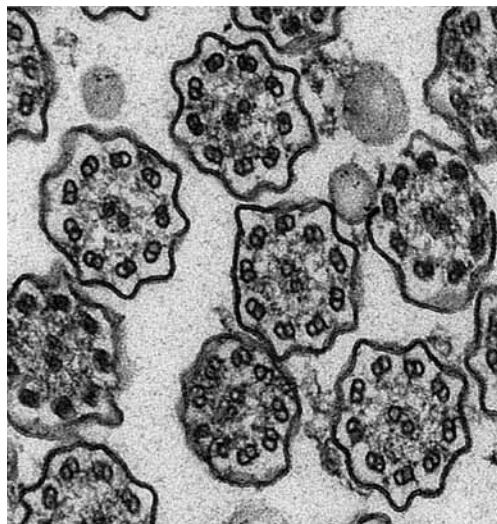
<i>Situs inversus</i>	5 (42 %)
Limaisuus syntymästä alkaen	10 (91 %)¹
Toistuvat hengitystieinfektiot	12 (100 %)
Toistuvat uloshengitysvaikeudet	8 (67 %)
Oireet vähentyneet kouluikässä	7 (70 %)²
Tympanostomia	11 (92 %)
Tympanostomia useammin kuin kolme kertaa	7 (58 %)
Bronkiektasioita	2 (22 %)³
Keuhkojen atelektaseja	3 (33 %)³
Muita muutoksia keuhkokudoksessa	4 (44 %)³
Pseudomonaskolonisaatio	0 (0 %)
Heikentynyt hengitystoiminta	1 (9 %)⁴
Heikentynyt kuulo	1 (8 %)

¹ Tieto puuttuu yhdeltä ulkomailla syntyneeltä

² Kaksi potilasta alle kouluikäisiä

³ Keuhkojen ohutleike-TT on tehty yhdeksälle potilaalle viimeisen kahden vuoden aikana

⁴ Ei mittavissa kaksivuotiaalta (kliinisesti normaali)



KUVA 3. Suomalaisen potilaan värekarvojen elektronimikroskopialöydös. Näkökentässä on fokuksessa neljä värekarvaa, joissa on sekä sisempiä että ulompiä dyneiinihaarakeiden puutos.

den iässä; näistä yhden lapsen perheessä oli todettu sairaus aikaisemmin ja kahdella lapsella oli situs inversus. Sairaus todettiin neljässä tapauksessa 1–5-vuotiaana, kolmessa tapauksessa

5–7-vuotiaana ja kahdessa tapauksessa vasta 9- ja 14-vuotiaana.

Kaikilla potilailla on esiintynyt toistuvia hengitystieinfektioita varhaislapsuudesta alkaen ja kaikilla yhtä lukuun ottamatta limaisuutta syntymästä saakka (TAULUKKO 4). Yli puolella on hoidettu infektioiden yhteydessä uloshengityksen ahtautumista. Toistuvat korvatulehdukset ja -vuodot ovat olleet erittäin yleisiä, ja tympanostomia on tehty yhtä lukuun ottamatta kaikille. Yli puolessa tapauksista tympanostomia on uusittu vähintään kolme kertaa. Oireiden väheneminen kouluikässä on yleistä. Muutokset keuhkojen ohutleike-TT:ssä olivat lieviä, ja bronkiektasioita löydettiin vain kahdelta potilaalta. Hengitystoiminta oli normaali 14-vuotiasta potilasta lukuun ottamatta, ja vain yhdellä lapsella oli lievästi heikentynyt kuulo. Pysyvät vauriot näyttävät olevan harvinaisia lapsuudessa.

Kaikkien potilaiden diagnostiikka perustui värekarvanäytteen elektronimikroskooppiseen tutkimukseen. Kahta potilasta lukuun ottamatta näyte oli otettu bronkoskopian yhteydessä. Puolella potilaista oli sisäisen dyneiinihaarakeiden osittainen puutos, mutta lähes kaikilla oli useita erilaisia löydöksiä (KUVA 3). Keneltäkään ei löydetty keskellä olevien mikrotubulusten puutosta, mutta niiden asennon perusteella neljällä esiintyi lyöntisuunnan vaihtelua.

Potilaita on hoidettu sekä fysioterapialla että astmalääkkeillä. Fysioterapiaa on annettu yleensä oirekausina eikä säännöllisenä profylaksina. Kymmenen lasta on käyttänyt säännöllisesti inhalaatiokortikosteroideja ja viisi pitkävaikutteista sympatomimeettia. Kroonista pseudomonaskolonisaatiota ei todettu kenelläkään, mutta ilmeisesti näytteiden ottaminen ja tutkiminen ei ole ollut järjestelmällisiä. Akuuttien infektioiden hoito on noudattanut tavanomaisia mikrobilääkehoidon periaatteita eikä ole ollut erityisen aktiivista. Kolme lasta on saanut ajoittain profylaktista mikrobilääkehoitoa, ja kahta on hoidettu inhaloitavalla NaCl-liuoksella.

Aineisto perustuu viidestä yliopistosairaalaan saatuihin tietoihin. Käytännössä potilaat tutkitaan yliopistosairaaloissa, koska diagnos-

tiikka vaatii elektronimikroskopian ja lähes aina bronkoskopian ja keuhkosairauksiin pe-rehtyneen lastenlääkärin arvion. Hoito tapah-tuu joko yliopistosairaalassa tai muussa omas-sa sairaalassa yhteistyössä yliopistosairaalan kanssa. Tästä syystä aineisto todennäköisesti kattaa kaikki lapsilla diagnosoidut värekarvo-jen toimintahäiriöt maassamme.

Jos näiden 12 tapauksen perusteella laske-taan synnynnäisen värekarvojen toimintahäi-riön esiintyvyys suomalaisilla lapsilla, se vaih-telee yliopistopiireittäin välillä 0–0,34/10 000. Valtakunnallinen esiintyvyys (0,13/10 000) on viidesosa muiden pohjoismaiden vastaavis-ta luvuista.

Lopuksi

Eurooppalaisen kokemuksen mukaan lääkärit tuntevat huonosti värekarvojen synnynnäisten

toimintahäiriöiden oireet varhaislapsuudes-sa. Situs inversuksen esiintyminen nopeuttaa diagnoosin tekemistä. Jatkuva limaisuus ja ti-heästi toistuvat hengitystieinfektiot ja välikor-vatulehdukset ovat tyypillisiä oireita lapsuu-nessa. Nuorten aikuisten bronkiektasiat ovat tyypillisiä löydöksiä mutta myös merkki siitä, että hoito ei ole ollut riittävää. Toistaiseksi on löydetty kymmenen värekarvojen synnynnäi-seen toimintahäiriöön liittyvää geenivirhettä, mutta mikään niistä ei ole osoittautunut val-tamutaatioksi. Vaikka hoito on huonosti tut-kittu, on varhainen diagnoosi ja hoidon ja seu-rannan piiriin pääseminen edullista potilaalle. Kirjoittajien käsityksen mukaan lieväoireisia ja epätyypillisiä tapauksia jää maassamme diagnosoimatta, samoin kuin niitä harvinaisia muotoja, joissa ei esiinny diagnostisia muu-toksia elektronimikroskopiassa. ■

MATTI KORPPI, professori
Lastentautien tutkimuskeskus
ja Tampereen yliopisto ja
yliopistosairaala

TEIJA DUNDER, LT, erikoislääkäri
OYS, lastenkliniikka

SAMI REMES, dosentti,
erikoislääkäri
KYS, lasten ja nuorten klinikka

PIA-MARIA SJÖSTRÖM, LL,
ylilääkäri
Pietarsaaren aluesairaala,
lastentautien osastoryhmä

TARJA HOLM, LL, ylilääkäri
Vaasan keskussairaala,
lastentautien osastoryhmä

VESA VÄHÄSARJA, LL,
erikoislääkäri
Etelä-Pohjanmaan keskussairaala,
lastentautien osastoryhmä

TUOMAS JARTTI, dosentti,
erikoislääkäri
TYKS, lastenkliniikka

PAAVO PÄÄKKÖ, dosentti,
ylilääkäri
OYS, patologian osasto

MERJA KAJOSAARI, dosentti,
erikoislääkäri
HYKS, lasten ja nuorten sairaala

SIDONNAISUUDET

Matti Korppi: Ei sidonnaisuuksia

Teija Dunder: Ei sidonnaisuuksia

Sami Remes: Ei sidonnaisuuksia

Pia-Maria Sjöström: Ei sidonnaisuuksia

Tarja Holm: Ei sidonnaisuuksia

Vesa Vähäsarja: Koulutus/kongressikuluja
yrityksen tuella (Allergan)

Tuomas Jartti: Ei sidonnaisuuksia

Paavo Pääkkö: Ei sidonnaisuuksia

Merja Kajosaari: Ei sidonnaisuuksia

Summary

Congenital ciliary dysfunction in children

Congenital ciliary dysfunctions are recessively inherited disorders. The disorder is poorly recognized, if the patient has no *situs inversus*. The diagnosis is delayed, being made on the average at the age of over five years. The review deals with a recent European multinational survey of the occurrence, genetics, diagnostics and treatment of congenital ciliary dysfunctions. Data of Finnish pediatric patients under treatment have also been collected for the survey. The number of congenital ciliary dysfunctions found in Finland is approximately one fifth of that found in other Nordic countries.

KIRJALLISUUTTA

- Afzelius BA, Stenram U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. *Int J Dev Biol* 2006; 50:571–3.
- Armengot M, Milara J, Mata M, Carda C, Cortijo J. Cilia motility and structure in primary and secondary ciliary dyskinesia. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:175–80.
- Barak A, Wexler ID, Efrati O, ym. Trampoline use as physiotherapy for cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:70–3.
- Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, Bartoloni L, Eber E, Escribano A, Haarman E, ym. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009; 34:1264–76.
- Bush A, Chodhari R, Collins N, ym. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 2007;92:1136–40.
- Coren ME, Meeks M, Morrison I, Buchdahl RM, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr* 2002;91:667–9.
- Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1997;10:2376–9.
- Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Bush A, Mackay IS. Treatment of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997;22:302–6.
- Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, ym. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. *Am J Roentgenol* 2007;188:1232–8.
- Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, ym. ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J* 2010;36:1248–58.
- Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, ym. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. *Genet Med* 2009;11:473–87.
- Marthin JK, Petersen N, Skovgaard LT, Nielsen KG. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1262–8.
- Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, ym. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:459–67.
- O’Callaghan C, Chilvers M, Hogg C, Bush A, Lucas J. Diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2007;62:656–7.
- Papon JF, Coste A, Roudot-Thoraval F, ym. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2010;35:1057–63.
- Verra F, Escudier E, Bignon J, ym. Inherited factors in diffuse bronchiectasis in the adult: a prospective study. *Eur Respir J* 1991;4:937–44.