

Tabel 1. Päriliku hemorraagilise teleangiiektaasia (HHT) vistseraalsed manifestatsioonid (modifitseeritud viidete 1, 33 alusel)

Paige	Levimus, %	Lesiooni tüüp	Sümptomid	Ravi põhimõtted
Ninalimaskest	> 90	Teleangiiektaasiad	Ninaverejooksud, mis algavad lapseeas	Lokaalne tamponeerimine, ka laserravi, septaalne dermoplastika. Vajaduse korral rauaasendusravi.
Nahk ja muud limaskestad	50–80	Teleangiiektaasiad	Teleangiiektaasiad näol, huultel, keelel, kõrvadel, sõrmedel	Tavaliselt ei vaja ravi
Gastrointestinaaltrakt	11–40	Teleangiiektaasiad, aneurüsmid ja arteriovenoossed malformatsioonid	Sümptomite puudumine või rauapuudusaneemia, sagedasest verejooksust	Rauaasendusravi, vereülekanded, laserteraapia, östrogeen-progesteronpreparaadid
Kopsud	20–35	Pulmonaalsed arteriovenoossed malformatsioonid (PAVM)	Sümptomite puudumine või hingeldus või süsteemsed abstsessid või aju isheemiline insult	Kateetrikaudne veresoone oklusioon, teatud olukordades kirurgiline ravi. Profülaktiline antibakteriaalne ravi.
	< 1	Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon	Hingeldus koormusel	Pulmonaalsete arteriaalsete hüpertensiooni medikamentöösne ravi
	< 1	Hüperdünaamiline pulmonaalne hüpertensioon	Hingeldus koormusel	Uurida maksa arteriovenoossete malformatsioonide suhtes. Vajaduse korral nende sulgemine, ka maksasiirdamine
Tserebraalne	15	Tserebraalsed arteriovenoossed malformatsioonid	Sümptomite puudumine, peavalud, epilepsia, isheemia	Jälgimine, mikrokirurgiline ekstsisioon, stereotaktiline radioteraapia, intravaskulaarne sulgemine, lähtudes iga patsiendi riskihinnangust
Maks	8–16	Maksa arteriovenoossed malformatsioonid	Sümptomite puudumine või südame suurenenud minutimaht	Jälgimine, maksasiirdamine või malformatsiooni sulgemine (äärmiselt suure ettevaatusega)
Silma sidekest	Kuni 45%	Teleangiiektaasiad	Sümptomite puudumine või „veripisarad“	Tavaliselt ei vaja ravi

peritsüütide aktivatsiooni ja migratsiooni. HHT puhul muteerunud geenid kodeerivad proteiine nagu endogliin, ALK1 ja Smad4, mis vahendavad endoteelirakkudes ekspresseeruvate transformeeriva kasvufaktori β (TGF- β) geeni superperekonna kasvufaktorite – TGF- β , luu morfogeneetilised proteiinid (BMP), aktiviinid, inhibiinid, nodaalid, kasvu-/diferentseerumiskasvufaktorid (GDF) – mõju (11, 12). Nimetatud kasvufaktorid ühinevad transmembraansete seriini/treoniini kinaasidega seotud II tüüpi retseptoritega, millele järgneb seriini/treoniini kinaasidega seotud I tüüpi retseptorite fosforüülimine, mis omakorda aktiveerib Smad valkude kompleksi (peamiselt Smad1, Smad5 ja Smad8) (13). See valgukompleks ühineb Smad4-ga ja migreerub rakutuuma, kus osaleb koos koaktivaatorite ja korepressoritega kasvu reguleerivate geenide transkriptsioonis. TGF- β signaalirada on hõlmatud raku erinevatesse füsioloogiliste protsessidesse, kaasa arvatud raku homeostaas (eriti embrüogeneesis), raku proliferatsioon ja apoptoos (1). Nii ALK1 kui ka endogliin ekspresseeritakse peamiselt endoteelis, mis on võimalik seletus sellele, miks haigusest on haaratud nimelt veresoone (11). Uusimaks kontseptsiooniks HHT patogeneesis on nn tasakaaluhüpotees, mille kohaselt

Tabel 2. Päriliku hemorraagilise teleangiiektaasia (HHT) diagnoosi Curaçao kriteeriumid (modifitseeritud viite 1 alusel)

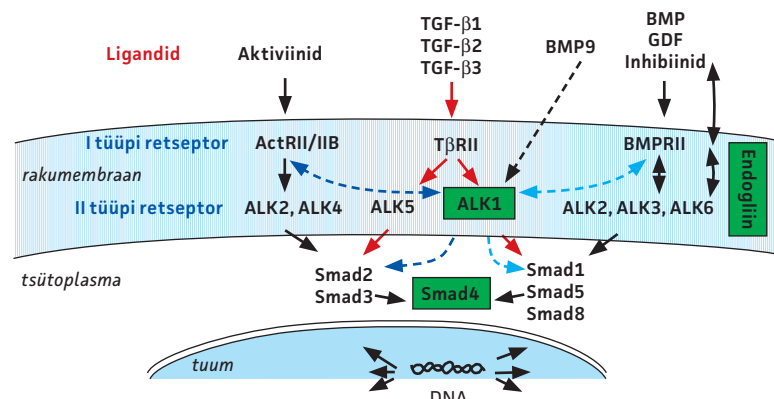
Tunnus	Kommentaar
Ninaverejooksud	Spontaansed, korduvad ninaverejooksud
Teleangiiektaasiad	Rohked, karaktersestes kohtades: huuled, suuõõs, nina, sõrmed
Siseelundite haaratus	Gastrointestinaalsed teleangiiektaasiad (koos või ilma verejooksuta), pulmonaalsed arteriovenoossed malformatsioonid, maksa arteriovenoossed malformatsioonid, tserebraalsed arteriovenoossed malformatsioonid, spinaalsed arteriovenoossed malformatsioonid
Perekonnaanamnees	HHT esinemine esimese astme sugulastel (samade kriteeriumite järgi)

HHT-puhused mutatsioonid mõjutavad suhteliselt enam endoteelirakkudel domineeriva I tüüpi TGF- β retseptori signaalirada (14). Lõppkokkuvõttes häirub HHT-spetsiifiliste (endogliini ja ALK-1) mutatsioonide tulemusel veresooneina mesenhümaalsete rakkude kaasamine angiogeneesi (15, 16), see juhtub peamiselt TGF- β_1 produktsiooni vähenemise tõttu (17, 18) ja TGF- β_1 vahendatud reaktsioonide redutseerumise tagajärjel (15, 17) veresoone endoteelirakkudes.

Pulmonaalsed arteriovenoossed malformatsioonid (PAVM).

Kliiniline pilt

PAVMid on ühed sagedamini esinevatest HHT avaldusvormidest, neid esineb 15–45%-l



ALK – aktiviini retseptori sarnased kinaasid; ActR – aktiviini retseptor; BMPR – luu morfogeneetilise proteiini retseptor; TβR – TGF-β retseptor.

Joonis 1. Päriliku hemorraagilise teleangiektaasia (HHT) patogeneesi lihtsustatud skeem. HHT puhul muteerunud geenid kodeerivad proteiine nagu endogliin, ALK1 ja Smad4, mis vahendavad endoteelirakkudes ekspresseeruvate transfoormeeriva kasvufaktori β (TGF-β) geeni superperekonna kasvufaktorite (TGF-β, luu morfogeneetiliste proteiinide (BMP), aktiviinide, inhibiinide, nodaalide ja kasvu-/diferentseerumiskasvufaktorite (GDF)) mõju. Signaaliraja lõpptulemuseks on kasvu reguleerivate geenide transkriptsiooni regulatsioon rakutuumas Smad-kompleksi poolt koos koaktivaatorite ja korepressoritega. Nn tasakaaluhüpoteesi kohaselt mõjutavad HHT-puhused mutatsioonid suhteliselt enam endoteelirakkudel domineeriva I tüüpi TGF-β retseptori signaalirada (modifitseeritud viidete 11, 13, 14 alusel).

HHT-patsientidest. PAVMi tüsistused on aga ennetava raviga välditavad (2). Teiselt poolt arvatakse, et umbes 80%-l juhtudest on PAVM seotud HHTga, erinemata seejuures radioloogiliselt või histoloogiliselt idiopaatilise (ilma HHTta esinevast) PAVMist (19). HHT puhul on PAVMid sagedasti mitmesed (35–65% juhtudest) ja neid leidub mõlemas kopsus (19). Kuigi tegemist on haiguse autosoomse pärilikkusega, esinevad PAVMid sagedamini naistel (meeste ja naiste suhe 1 : 1,5–1,9) (19).

PAVMid kujutavad endast mitmeid õhukese seinaga ebanormaalseid veresoone, mis asendavad kapillaare kopsuarteri ja kopsuveenide harude vahel. Kopsudes on need nähtavad kotti meenutavate struktuuridena (6) (vt joonis 2A–D). Läbi PAVMi liigub veri otse paremast südamepoolest vasemasse ja ei oksügeniseeru.

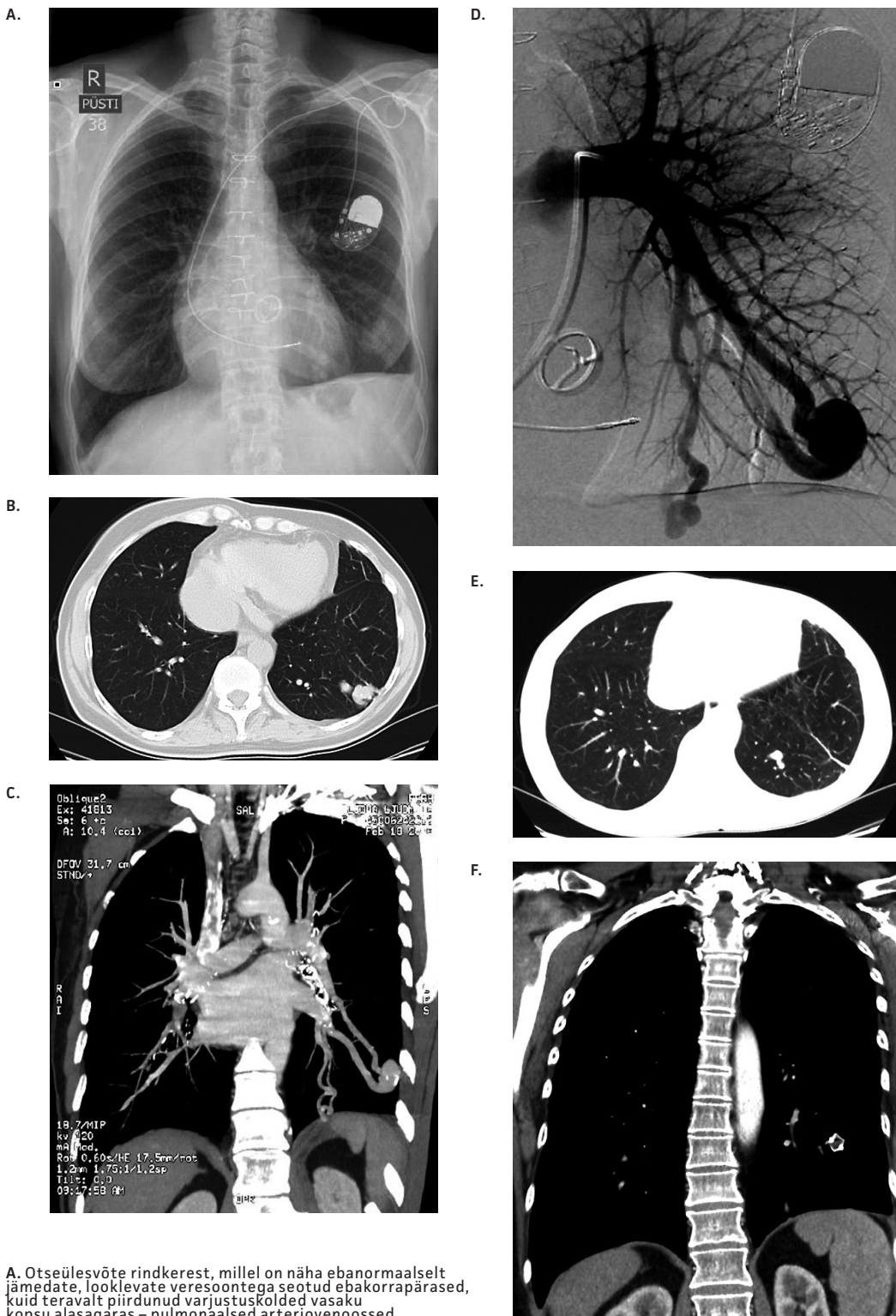
- Filtreerivate kapillaaride puudumine verevoolu teel võimaldab venoosses veres tsirkuleerivatel osakestel (näiteks septilistel embolitel) jõuda kopsu läbi-mata süsteemse vereringe arteritesse, tagajärjeks on mitmete elundite tüsistused, eeskätt embooliad ja infektsiooni hematogeenne levik. Sageli kujunevad sel puhul kesknärvisüsteemi kahjustavad tüsistused.

- PAVMi haprad veresoone võivad rebeneda ja põhjustada verikõha või hemotooraksit (6).

PAVMiga patsientidel esineb sageli (26–86%-l juhtudest) hingeldust füüsilisel koormusel. Samas ei välista hingelduse puudumine PAVMi olemasolu ja see võib soodustada PAVMi või isegi kogu haiguse (HHT) aladiagnoosimist (19). Kroonilise hingamispuudulikkusega võivad kaasneda trummipulksõrmed ja uuriklaasküüned, patsiendid võivad olla tsüanootilised. Tsüanoos võib siiski puududa aneemiaga patsientidel ja vastupidi olla rohkem väljendunud kroonilisest hüpokseemiast tingitud erütrotsütoosi korral. PAVMi ruptuur verevalumiga bronhidesse või pleuraõõnde võib põhjustada verikõha või hemotooraksi. Mõlemad tüsistused võivad olla rasked või isegi eluohtlikud (1, 2, 19). Lisaks PAVMile võivad HHT-haigetel verikõha põhjuseks olla ka bronhide limaskesta teleangiektaasiad.

Kuna asümptomaatilised veresoonte malformatsioonid jäävad sageli õigel ajal märkamata, võibki nende esimeseks avalduseks olla mõni raske tüsistus, näiteks transitoorne ajuisheemia, ajuinsult või ajuabstsess (1, 19). Üks teguritest, mis eelnimetatud tüsistuste teket soodustab, on toitva veresoone läbimõõt üle 3 mm. Seepärast on PAVMiga isikutel enne protseduure, millega võib kaasneda bakterieemia teke, näiteks hambaravi või kirurgilised protseduurid (näiteks tonsillektoomia), vajalik profülaktiline antibakteriaalne ravi (20). Samadel põhjustel soovitatakse profülaktilist antibakteriaalset katet ka isegi PAVMi kahtluse korral, kui seda toetab kontrastainega ehokardiograafiline uuring, kuigi muude diagnostiliste meetoditega, eeskätt radioloogilistega, ei ole PAVMid sedastatavad (1, 2). Nendel juhtudel võib tegemist olla mikroskoopiliste malformatsioonide ja/või veresoonte laienditega (1, 19).

Harva paiknevad PAVMid difuuselt, näiteks võib üks kopsusagar või -segment olla tervenisti haaratud väikestest malformatsioonidest. Niisugustel patsientidel on tüsistuste risk suurem. Selline kopsude lobaarne või segmentaarne haaratus võib olla ühe- või kahepoolne, kusjuures kahepoolsete muutuste korral on suurem oluliselt suurem (21). Kuna andmeid difuusete PAVMide kohta on vähe, on keeruline anda täpseid juhiseid jälgimise ja ravi kohta.



A. Otseülesvõte rindkerest, millel on näha ebanormaalselt jämedate, looklevate veresoontega seotud ebakorrapärsed, kuid teravalt piirunud varjustuskolded vasaku kopsu alasagaras – pulmonaalsed arteriovenoossed malformatsioonid (PAVM).

B ja C. Kontrastainega kompuutertomograafiline (KT) uuring sama patsiendi kopsudest. Näha PAVM vasaku kopsu alasagara 9. ja 10. segmendis.

D. Angiograafiline leid 9. segmendi PAVM sulgemise eel samal patsiendil (arteriaalne faas).

E ja F. Sama patsiendi kopsude kontrastainega KT-uuring 2 aastat hiljem: vasaku kopsu 10. segmendis sulgemata jäänud PAVM on dilateerunud (E), kuid edukalt okluseeritud vasaku kopsu 9. segmendi PAVM ei ole rekanaliseerunud (F). Malformatsiooni sulgemisele on järgnenud lokaalne ateleктаas vasaku kopsu 9. segmendis, mille tulemusel on tekkinud väike fibroosväärt (E).

Joonis 2. 57aastane naispatsient päriliku hemorraagilise teleangiiektaasiaga (HHT).

Eksperdiarvamuse kohaselt on soovitatav iga-aastane tervisekontroll (21).

PAVMide visualiseerimine

PAVMid on sageli nähtavad tavalistel rindkere otseülesvõtetel (1, 2, 21), kus võivad leiduda ümarad ja/või piklikud, 1–5 cm läbimõõduga veresoontega ühendatud varjustused (vt joonis 2A). Kirjeldatud leid rindkere röntgenogrammidel on üsna spetsiifiline. Malformatsioonid, mis on piisavalt suured, et tulla nähtavale rindkere otseülesvõtetel, sobivad tavaliselt hästi veresoonesiseseks sulgemiseks (22). Samas väiksemad PAVMid ja PAVMid, mis asuvad kostodiafragmaalnurgas, ei pruugi olla röntgenogrammilt nähtavad. Seetõttu ei sobi rindkere röntgenograafia üksi PAVMi selgitamiseks (1, 19, 22, 23).

PAVMi on võimalik avastada ka transthorakaalsel kontrastainega ehhokardiograafial. Uuring on suhteliselt väheinvasiivne. Meetod põhineb fenomenil, kus normaalse kopsuringe korral eemaldatakse kontrastaine tsirkulatsioonist kopsukapillaaridest läbiminekuks, kuid PAVMi korral jõuab kontrastaine vasakusse südamepoolde, näidates kapillaaridest möödaminevat verešunti (23, 24). Kirjeldatud meetod on väga tundlik ja küllaltki spetsiifiline (4, 25). Ei tohi aga siiski unustada, et südame vasak pool võib kontrasteeruda ka südamesisese šundi olemasolu korral (näiteks patsientidel, kellel esineb avatud *foramen ovale*). Niisugustel juhtudel jõuab kontrastaine vasakusse südamepoolde samal ajal kui paremasse kotta, pulmonaalse šundi korral jõuab kontrastaine vasakusse südamepoolde aga vähemalt 3–4 südamsükli pikkuse hilinemisega (1, 4, 19, 25). Kontrastainega ehhokardiograafia leid võib olla positiivne ka pärast PAVMi ravi (valepositiivne) ja PAVMi korral, mis ei ole kompuutertomograafiaga (KT-angiograafial) visualiseeritav (mikroskoopilised PAVMid) (1, 12, 19). Juhtudel, kui kontrastainega ehhokardiograafia näitab šundi olemasolu, tuleb seda visualiseeriv KT-uuring teha 1–2 mm kihtidena koos rekonstruktsioonidega (4, 25).

Kompuutertomograafia (KT, peamiselt kasutatakse angiograafiarežiimi) on PAVMi visualiseerimise peamine diagnostiline meetod (1, 4). Näha on sõlmelised ümarad erineva suurusega varjustused koos aferentsete ja eferentsete veresoontega (vt joonis 2B, C, E, F). Kontrastainega uuring

võimaldab täpset diferentsiaaldiagnostikat ja perfusiooni hindamist (1). KT ei ole siiski sõeluuringuna soovitatav suure kiirguskoormuse tõttu. Samas, olukordades, kus kontrastainega ehhokardiograafia ei ole kättesaadav, on KT-uuring ka sõeluuringuna kasutatav (5).

Pulmonaalne angiograafia, mis minevikus oli diagnostika kuldstandardiks, ei etenda tänapäeval veresoonte malformatsioonide diagnostikas märkimisväärset osa. Pulmonaalset angiograafiat kasutatakse peamiselt veresoonte visualiseerimiseks PAVMi endovasaalse sulgemise protseduuride korral (1).

PAVMi ravi

PAVMi ravi põhieesmärgid on raskete komplikatsioonide ennetamine ja hüpkseemia korrigeerimine. Ravida tuleb ka sümptomivabu patsiente, eriti siis, kui malformatsioonide läbimõõt ületab 3 mm (1). Raviks kasutatakse toitva veresoone sulgemist, teatud juhtudel on lõpliku efekti saamiseks vaja korduva protseduure. Ravi piiravateks teguriteks on toitva arteri liiga väike läbimõõt ja difuusne haigus (on mitmesed PAVMid või neid toitvate arteriaalsete veresoonte liiga suur arv) (1).

Toitva arteriaalse veresoone sulgemiseks kasutatakse erinevaid metallist okluseerivaid vahendeid (tehisemboleid), lahtivõetavaid balloone või kahe nimetatud vahendi kombinatsiooni. Protseduuri sooritatakse angiograafia kontrolli all (1, 26). Veresoone sulgemisele võivad järgneda suhteliselt kerged tüsistused nagu pleuraalne rindkerevalu ja pleuraefusioon, mis mõlemad paranevad üldjuhul sümptomaatilise raviga. Raskemad tüsistused, näiteks kopsuinfarkt, mis paraneb lokaalse kopsufibroosi tekkega, ja okluseeriva vahendi migratsioon suurde vereringesse, esinevad harva ja neid saab vältida hoolika positsioneerimise ja tehiseboli suuruse kohandamisega malformatsiooni suurusele. Öhkemboolia, stenokardiline valu, transitoorne isheemiline atakk, süvaveenide tromboos ja pneumotooraks on veelgi harvemad. Protseduuriga kaasneva võimaliku infektsiooniohu tõttu tuleb enne protseduuri teha profülaktiline antibakteriaalne ravi (1, 26). Uuringutega on näidatud, et esialgse positiivse tulemuse annab vähemalt 75% protseduuridest. Verevool võib malformatsiooni kaudu taastuda ligikaudu 19%-l juhtudest (1, 27).

Päriliku hemorragilise teleangiektasiaga (HHT) patsientide jälgimine

Tulenevalt raskete tüsistuste (ajuabstsess, -insult) võimalusest peavad HHTga patsiendid olema püsival jälgimisel. Oluline on jälgida võimalike vistseraalsete malformatsioonide, eriti PAVMi esinemise suhtes. Rahvusvaheliste diagnostika- ja ravijuhendite kohaselt (5) tuleb kopsuveresoonte malformatsioone otsida HHT diagnoosimise hetkel ja pärast puberteeti, 5 aasta jooksul enne planeeritavat rasedust ning pärast rasedust ja muudel juhtudel iga 5–10 aasta tagant (III tõendus põhise tase, tugev soovitus, 96%-line konsensus) (5). Patsiendid, kellel on diagnoositud PAVM, peavad olema pikaajalisel jälgimisel, et õigel ajal sobivate meetoditega diagnoosida ravimata jäänud malformatsioonide suurenemist ja ravitud malformatsioonide reperfusiooni (II tõendus põhise tase, tugev soovitus, 100%-line konsensus). Selleks soovitatakse teha õhukeste kihtidega (1–2 mm) rindkere KT-uuring 6–12 kuu jooksul pärast PAVMi sulgemist ja edaspidi umbes üks kord kolme aasta tagant. Väikese suuruse tõttu ravimata jäänud malformatsioonidega juhtudel tuleb lähtuda igast patsiendist eraldi ja teha uuringud vastavalt olukorrale iga 1–5 aasta tagant, võttes arvesse ka kiirgusdoosi.

Kõikidele patsientidele, kellel on PAVM diagnoositud, tuleb iga protseduuri eel, mis võib põhjustada baktereemiat, näiteks hambaravi, kirurgilised protseduurid, bronhoskoopia, teha antibakteriaalne profülaktika. Samuti, arvestades võimaliku õhkemboolia ohtu, peab niisuguste patsientide ravimisel olema eriti ettevaatlik, et vältida õhu sattumist veenikanüüli. Nendel patsientidel soovitatakse ka vältida vette sukeldumist (III tõendus põhise tase, nõrk soovitus, 87%-line konsensus). Eelnevat soovitusi on eluaegsed, ei sõltu malformatsiooni suurusest ja kehtivad ka pärast PAVMi sulgemist.

Erisituatsioonid

Rasedus ja HHT. Suurele osale HHTga naispatsientidele ei tähenda rasedus lisariske, kuid samas tuleb patsiente nõustada. PAVMid võivad raseduse ajal suhteliselt kiiresti suurenedada, kusjuures on kirjeldatud ka surmaga lõppenud verejookse. Seega, HHTga naisi tuleks uurida PAVMi

olemasolu suhtes ja PAVMe võimalikult tulemuslikult enne rasedust ravida. Kuigi on kirjeldatud edukalt tehtud malformatsiooni sulgemise protseduure ka raseduse ajal, ei ole see raseduse käigus siiski soovitatav, sest protseduuriga on seotud korduvad röntgenuurinud, millega kaasneb suur kiirguskoormus nii naisele endale kui ka lootele (5, 6). Lisaks tuleb meeles pidada, et tegemist on päriliku haigusega, mistõttu HHT võib pärilikult edasi kanduda ligikaudu 50%-le lastest (6).

HHT lastel. Viimasel ajal on hakatud HHTd järjest sagedamini diagnoosima juba lapseas. Sellist edu saab seostada patsientide sugulaste põhjalikuma uurimisega (1). Lastel võib esineda vistseraalseid malformatsioone ja nende õigeaegne tuvastamine on eriti oluline (28–30), sest haigusele on iseloomulik vanusega sagenev HHT sümptomite manifestatsioon ehk teisisõnu lastel ei tarvitse veel esineda haigustunnuseid Curaçao kriteeriumite järgi ja HHT õigeaegne diagnoosimine on raskendatud (1, 28–30). Seega ei ole võimalik lapse potentsiaalse haigestumise kohta teavet saada enne geeniuuringu tegemist (6, 28). Teisalt on geeniuuringud mutatsioonide suure arvu tõttu komplitseeritud.

Ninaverejooksud. Korduvad spontaansed ninaverejooksud, mis on kõige sagedamini esinevaks HHT sümptomiks, halvendavad oluliselt patsiendi elukvaliteeti. Tihtipeale tuleneb ninaverejooksudest aneemia, mistõttu on vajalikud korduvaid vereülekanDED ja rauaasendusravi.

Uute ravijuhendite (5) järgi tuleb ninaverejooksude vältimiseks soovitada patsientidele ninalimaskesta niisutavaid vahendeid (ninasalvid, -õlid). HHTst põhjustatud kroonilise ninaverejooksu ravi hõlmab endonasaalset laserravi, elektrilist või keemilist (AgNO_3 lahusega) koagulatsiooni, hapra ninalimaskesta asendust naha või põse limaskestaga ning ninaarteri sulgemist. Ägeda verejooksu peatamiseks soovitatakse kasutada tamponaadi. Kuivõrd tampooni eemaldamine võib kahjustada limaskesta ja uuesti verejooksu tekitada, tuleb eelistada atraumaatilisi materjale.

Antikoagulant- või antiagregantravi võib ninaverejooksu riski suurendada, kuid vastavate ravimite ordineerimine ei ole absoluutselt vastunäidustatud. Vaja on

hoolikalt käsitleda igat juhtu eraldi ja uurida patsienti ka muude, eeskätt vistseraalsete vaskulaarsete malformatsioonide suhtes, mis võivad tekitada hoopis tugevama ja ohtlikuma verejooksu (III tõendus põhise tase, tugev soovitus, 100%-line konsensus) (5).

Peaaju arteriovenoossed malformatsioonid. Ligikaudu 23%-l HHT-patsientidest esinevad tserebraalsed vaskulaarsed malformatsioonid (5), mis võivad tüsistatusena põhjustada peavalu ja intratserebraalseid ning subarahnoidaalseid hemorraagiasid. Samas on kesknärvisüsteemi kahjustuse sümptomid HHT-patsientidel enamasti tingitud kopsude arteriovenoossetest malformatsioonidest. Ka on PAVMiga patsientidel sagedamini migreenihoogusid (1, 19). Kuna tserebraalsed vaskulaarsed malformatsioonid võivad anda invaliidistava või isegi eluohtliku verejooksu, on skriinimine nende suhtes ülimalt tähtis. Selleks saab kasutada tuumamagnetresonantstomograafilist uuringut (MRT), kuigi see ei pruugi olla küllalt tundlik väikeste malformatsioonide leidmiseks. Kontrastainega uuring parandab uuringu tundlikkust mõnevõrra (5). Kindla või võimaliku HHT korral soovitatakse skriinida peaaju arteriovenoossete malformatsioonide suhtes täiskasvanuid ja imikuid vanuses kuni 6 kuud (5, 11).

Maksa arteriovenoossed malformatsioonid. Maksa vaskulaarsed malformatsioonid esinevad 32–78%-l HHT-patsientidest, kuid sümptomid tekivad vaid umbes 8%-l. Kliiniliselt ilmnevad südamepuudulikkus, portaalhüpertensioon ja biliaarne tsirroos (5). Tüüpilisteks leidudeks angiograafial on teleangiiektaasid, maksaarteri laienemine ja šundid (arterioportaalsed, arteriovenoossed ja/või portovenoossed) (5). Maksa haaratusele HHT korral viitavad hepatomegalia, maksakahin (maksa kohal auskultatsioonil tekkiv kahin) ja/või tõusnud transaminaaside aktiivsus. Maksa haaratust saab kinnitada angiograafia, KT-uuringu, MRT või Doppleri ultraheliuuringu abil (6).

Asümptomaatilisi maksa arteriovenoosseid malformatsioone nüüdisajal radikaalselt ei ravita, kuid skriinimine nende suhtes on siiski näidustatud, kuna aitab HHT diagnoosi püstitada. Valikmeetodiks on Doppleri ultraheliuuring (5). Maksa arteriovenoossete malformatsioonide raviks on proovitud

kasutada nende sulgemist, kuid et see põhjustab sageli fataalse maksanekroosi, siis soovitatakse seda meetodit üksnes äärmise vajaduse korral ja olukorras, kus on kohese maksasiirdamise võimalus (6). Maksaveresoonte malformatsioonidega patsientidel, kellel on arenenud isheemiline biliaarne nekroos, ravile allumatu südamepuudulikkus või portaalhüpertensioon, tuleb kaaluda maksasiirdamise võimalust (5).

Gastrointestinaalsed verejooksud. Kuigi mao- või peensoole teleangiiektaasiasid leitakse uuringutega ligikaudu 80%-l HHTga patsientidest (31), tekivad sümptomaatilised seedetraktiverejooksud vaid 25–30%-l patsientidest (32). Needki ei esine tavaliselt enne 40. eluaastat. Gastrointestinaalsed verejooksud ei pruugi olla alati sümptomaatilised, samas on aga kirjeldatud eluohtlikke verejookse ja rasket aneemiat. Uuringute kuldstandardiks peetakse endoskoopiat, enamikul juhtudest piisab ösofagogastroduodenoskoopiast. Uute HHT käsitlusjuhendite (5) kohaselt tuleb üle 35aastastel patsientidel vähemalt kord aastas määrata vere hemoglobiinisaldus ja hematokrit ning nendel patsientidel, kelle aneemiat ei saa seletada vaid ninaverejooksudega, tuleb teha seedetrakti endoskoopilised uuringud. Tänapäeva ravistrateegiad hõlmavad aneemia korrigeerimist (rauaasendusravi, vereülekanded) ja ravimeid, mis vähendavad verejooksu: hormoonravi östrogeeni-progesteronipreparaatide või danakriiniga ja antifibrinolüütiline ravi aminokaproon- või traneksaamhappaga (5).

KAHE HAIGUSJUHU KIRJELDUS

Haigusjuht nr 1

63aastane naispatsient hospitaliseeriti 2004. aastal Põhja-Eesti Regionaalhaiglasse väikeaju abstsessi tõttu, mida raviti kirurgiliselt. Postoperatiivses perioodis leiti patsiendil raske hüpokseemia (PaO_2 40–50 mm Hg), kuid patsient ise õhupuudust ei kaevanud. Haiget konsulteeris pulmonoloog, kes diagnoosis HHT, ja radioloogiliselt kinnitati ka PAVM. Täiendavalt kogutud anamneesist selgus, et patsiendil on alates lapsest (9. eluaastast) esinenud korduvaid ninaverejookse. Hospitaliseerimisel esines rauavaegusaneemia, mille tõttu sai patsient rauaasendusravi ning vajas erütrotsüütide massi ülekandeid.

Haigele määrati taastusravi ja soovitati pöörduda korduvale pulmonoloogi konsultatsioonile PAVMi edasise ravi planeerimiseks. Patsient pulmonoloogi poole aga ei pöördunud ning elas vahepealsetel aastatel rahuldavalt. 2007. aastal hospitaliseeriti ta aga progresseeruva õhupuuduse ja teadvusekaotuse episoodide tõttu täiendavateks uuringuteks ja ravivõimaluste hindamiseks Põhja-Eesti Regionaalhaiglasse ning seejärel saadeti edasi Tartu Ülikooli Kliinikumi pulmonoloogia osakonda PAVMi sulgemiseks.

Saabumisel oli patsient rahuldavas üldseisundis, selge teadvusega, aktiivne. Nahk oli kergelt tsüanootiline, SpO₂ hapniku lisata 91%. Huultel, kõrvalestadel ja põskedel esinesid teleangiektasiasid, lisaks esinesid trummipulksõrmed ja uuriklaasküüned. Kopsude auskultatsioonil oli kuuldav bilateraalset vesikulaarne hingamiskahin, parema kopsu alasagara kohal dorsaalselt oli kuuldav kahin, mis oli tingitud verevoolust läbi malformatsiooni. Südametoonid olid regulaarsed, ilma kõrvalkahinateta.

Analüüsides esines mikrotsütaarne aneemia (hemoglobiinisisaldus veres 99 g/l ja MCV 81,7 fl). Varem tehtud funktsionaalsetest uuringutest oli teada normaalne kopsude ventilatsiooni- ja difusioonivõime. KT-uuring kõhust ei tuvastanud maksa muutusi.

PAVM suleti kahes etapis. Esimese protseduuri käigus okluseeriti parema kopsu alasagaras 3 suurt malformatsiooni, ent samast arteritüvest lähtuva ühe PAVMi okluseerimine ebaõnnestus tehniliselt, peamiselt arteriharuharude väikese läbimõõdu tõttu. Avatuks jäid ka parema kopsu ülasingagars asuvad väikesemõõdulised PAVMid. Kordusprotseduuri käigus õnnestus sulgeda nii allesjäänud alasagara PAVM kui ka üks ülasingagara omadest. Parema kopsuarteri ülasingagara harusse jäi pärast protseduuri avatuks üks väikesemõõduline PAVM, mille sulgemist ei hinnatud sel hetkel võimalikuks. Protседuuri järel oli ilma lisahapniku manustamiseta arteriaalses veres PaO₂ 72,8 mm Hg, SaO₂ 95,4% ja šundi osakaal 8,5% (enne protseduuri olid samad näitajad vastavalt 52,6 mm Hg, 86,4% ja 25,2%). Alles jäänud PAVMiga jäeti patsient jälgimisele. Teoreetiliselt on võimalik, et alles jäänud PAVM dilateerub spontaanselt aja jooksul ja avaneb võimalus ka see sulgeda.

Haigusjuht nr 2

Kardioloogid saatsid pulmonoloogi konsultatsioonile 57aastase naispatsiendi, kelle kaebuseks oli viimase kahe aasta jooksul oluliselt süvenenud õhupuudustunne ja vähenenud koormustaluvus. Eluanamneesist oli teada, et 40aastasena põdes patsient ajuinsulti, mille põhjus jäi selgusetuks, kuid mis paraneks ilma jääknähtudeta. 1997. aastal leiti rutiinsel röntgeniülevõttel kopsudest ümarvari vasakus kopsus, kuid siis mingeid lisauuringuid ei tehtud. 1998. aastal paigaldati mitraalklapi protees reumaatilise stenoosi tõttu, mille järel kaebuseks olnud õhupuudus vähenes ning patsient ei pöördunud pikema aja vältel arstide poole.

2004. aastal vajab patsient kardiostimulaatori paigaldamist bradütahhüarütmilise kodade virvenduse tõttu. Lisauuringutega avastati kaks arteriovenoosset malformatsiooni vasakus kopsus (vt joonis 2A-C). Täpsustati anamneesi, millest selgus, et patsiendil on lapseeas alates esinenud ninaverejooksud. Korduvaid ninaverejookse on esinenud ka patsiendi emal ja pojalt, kes kahjuks ei olnud täiendavateks uuringuteks kättesaadavad. Kopsufunktsiooni uuringud (spirogramm ja kopsude difusioonivõime määramine) olid normis. Patsiendil diagnoositi HHT ja ta suunati raviks Tartu Ülikooli Kliinikumi. Objektiivselt patsiendil perifeerseid turseid ei esinenud. Huuled olid kergelt tsüanootilised, SpO₂ (rahuolekus, õhuhingamisel) oli 93–95%. Kopsudes oli kuulda vesikulaarne hingamiskahin. Südametoonid olid ebaregulaarsed, normofrekventsed, esines lühiajaline süstoolne kahin südametipul ja mitraalklapi sulgumise plöks. Neuroloogiline staatus oli ilma iseärasusteta. Analüüsides esines kerge hüpokseemia (PaO₂ õhuhingamisel 66,8 mm Hg), kerge hemokontsentratsioon (erütrotsüüdid $5,64 \times 10^{12}/l$, hemoglobiini sisaldus veres 163 g/l, hematokrit 46%). 6 minuti kõnnidistants oli 275 m, mis näitab et, koormustaluvus oli oluliselt vähenenud võrreldes eakohase normiga (404–543 m).

Angiograafial ilmnes 2 arteriovenoosset malformatsiooni, mis lähtusid vasaku kopsu alasagara 9. ja 10. segmendi arteritest (vt joonis 2C, D). 9. segmendis paiknev malformatsioon oli 7–8 mm läbimõõduga ja aneurüsmaatilise laiendiga (PAVM läbimõõt 19 mm). See õnnestus sulgeda. Väiksema, 10. segmendis paikneva malformatsiooni

juurde viiva arteri sulgemisel tekkis vere-soone spasm ja seinä dissekatsioon, mis aeglustas sealtnaudu kulgevat verevoolu. Kuna oli lootus, et malformatsioon trombo-seerub seejärel iseeneslikult, otsustati jätta patsient selles suhtes jälgimisele. Pärast suurema, 9. segmendis paiknenud PAVMi sulgemist hüpokseemia vähenes, arteriaalse vere hapniku osarõhk tõusis atmosfääriõhu hingamisel 82,0 mm Hg-ni (saabudes oli 66,8 mm Hg). SaO₂ oli pärast protseduuri 98,7% (enne 93,2%) ning šundi osakaal 0,5% (enne 17,8%). Koormustaluvus paranes dramaatiliselt: 6 minutiga jõudis patsient läbida 380 m ilma SpO₂ languseta (enne protseduuri oli 6 minuti kõnnidistantsiks 270 m, SpO₂ langusega 91%-ni). Hilisemal pulmonoloogi konsultatsioonil tuvastati siiski ka verevool läbi 10. segmendis asuva arteriovenoosse malformatsiooni. Pakuti korduvat protseduuri, mida aga patsient tol hetkel ei soovinud.

Kahe aasta pärast tundis patsient ennast endiselt rahuldavalt, õhupuudus ei olnud subjektiivselt süvenenud, arteriaalse vere gaaside sisaldused olid rahuldavad, kuid 6 minuti kõnnitesti läbitud distants oli kahe möödunud aasta jooksul vähenenud 291 meetrini (SpO₂ langusega seejuures 93%-ni). Selgus, et ligikaudu 1 kuu varem oli esinenud transitoorset isheemilist aju-atakki meenutav episood. Dünaamikas tehtud rindkere KT-uuringul oli näha, et eelmisel korral sulgemata jäänud vasaku kopsu 10. segmendi PAVM oli mõõtmel oluliselt (1,7 korda) suurenenud (vt joonis 2E), kuid varem suletud 9. segmendi PAVM ei olnud samas rekanaliseerunud (vt joonis 2F). Patsiendi nõusolekul tehti uus protseduur 10. segmendi PAVMi sulgemiseks, mis sedapuhku õnnestus. Kordusprotseduuri järel oli ilma lisahapniku manustamiseta arteriaalses veres PO₂ 87,6 mm Hg, SaO₂ 96,3% ja šundi osakaal 2,4% (enne protseduuri olid samad näitajad vastavalt 85,9 mm Hg, 97,1% ja 3,7%).

Kokkuvõtteks

HHT on aladiagnoositud nii Eestis kui ka mujal maailmas. Epidemioloogilistel uuringutel põhinevate arvestuste järgi peaks Eestis PAVMiga patsiente olema ligikaudu 10 korda rohkem kui praegu diagnoositud. HHTd diagnoositakse sageli alles raskete tüsistuste tekkimisel, aladiagnoosimist põhjustab haiguse suhteliselt harv esine-

mine ning sellest tingitud vähenenud teadlikkus haigusest. Ka ülalkirjeldatud patsientide haigus oli diagnoositud juba tüsistuste tekke järel.

HHT-le peaks alati mõtlema, kui esinevad korduvad ninaverejooksud ja teleangiiektaasiad koos hüpokseemia, hingamispuudulikkuse või neuroloogiliste nähtudega. Haiguse diagnoosimisel tuleks uurida ka teisi lähisugulasi.

Peamiselt juurdetoova arteriaalse soone okluseerimisel põhineva PAVMi ravi põhieesmärgid on komplikatsioonide ennetamine ja hüpokseemia korrigeerimine. Patsientide ravijärgseks jälgimiseks on olemas ajakohastatud käsitlusjuhendid (5).

TÄNUAVALDUS

Artikli autorid tänavad koostöö eest patsientide raviarste dr Ivika Keskküla, dr Üllar Kirsij ja dr Kätlin Kirikut, protseduure teinud dr Sulev Margust ja dr Toomas Hermlinit ning tehnilise abi eest Margit Paasi. Käesoleva töö valmimist on toetanud Eesti Nooremärstide Ühendus oma koolitusstipendiumiga.

SUMMARY

Hereditary haemorrhagic teleangiectasia: pulmonary manifestations

Renata Melnikova^{1,2,3}, Martti Jaanus², Kai Kliiman⁴, Alan Altraja^{1,4}

Hereditary haemorrhagic teleangiectasia (HHT) or Rendu-Osler-Weber disease is a rare and underdiagnosed disorder with an autosomal dominant pattern of inheritance. HHT is characterised by presence of vascular malformations in the skin, as well as in the nasal and oral mucosa, the gastrointestinal tract, the liver, the brain and the lungs. Pulmonary arteriovenous malformations (PAVM) provide right-to-left shunts leading to hypoxemia and emboli in systemic circulation that lead to clinical consequences, such as ischaemia and abscesses, particularly, in the brain. This article provides an overview of the underlying genetics, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis (as well as the indication for screening tests) and treatment of HHT with special regard to the diagnosis and management of PAVM. Trans-catheter embolization of PAVM is the mainstay of treatment of HHT and aims at preventing severe complications such as brain abscesses and ischaemic lesions, correcting/diminishing hypoxaemia. Embo-

¹ Department of Pulmonology, University of Tartu, Tartu, Estonia;

² North Estonia Regional Hospital, Estonia;

³ East Viru Central Hospital, Estonia;

⁴ Lung Clinic of Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Renata Melnikova renatamelnikova@gmail.com

Keywords: hereditary haemorrhagic teleangiectasia, vascular malformations, diagnostics, treatment.

lization of PAVM is therefore warranted even in asymptomatic patients. Two cases of HHT with vascular malformations in the lungs are reported. Both cases were diagnosed after the development of complications.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, et al. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler disease). *Respiration* 2007;74:361-78.
- Faughnan ME, Granton JT, Young LH. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J* 2009;33:1186-94.
- Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: screening procedures and pulmonary angiography in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest* 1999;116:432-39.
- Zukotynski K, Chan RP, Chow CM, et al. Contrast echocardiography grading predicts pulmonary arteriovenous malformations on CT. *Chest* 2007;132:18-23.
- Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.
- Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003;79:18-24.
- Bayrak-Toydemir P, Mao R, Lewin S, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis and management in the molecular era for clinicians. *Genet Med* 2004;6:175-91.
- Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet A* 2006;140:463-70.
- Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med* 2007;9:14-22.
- Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ, et al. Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2006;43:371-7.
- Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009;17:860-71.
- Lee WL, Graham AF, Pugash RA, et al. Contrast echocardiography remains positive after treatment of pulmonary arteriovenous malformations. *Chest* 2003;123:351-8.
- Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, et al. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet* 2005;42:577-82.
- Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2010;24:203-19.
- Oh SP, Seki T, Goss KA, et al. Activin receptor-like kinase 1 modulates transforming growth factor-beta 1 signaling in the regulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:2626-31.
- Mancini ML, Terzic A, Conley BA, et al. Endoglin plays distinct roles in vascular smooth muscle cell recruitment and regulation of arteriovenous identity during angiogenesis. *Dev Dyn* 2009;238:2479-93.
- Carvalho RL, Jonker L, Goumans MJ, et al. Defective paracrine signalling by TGFbeta in yolk sac vasculature of endoglin mutant mice: a paradigm for hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Development* 2004;131:6237-47.
- Letarte M, McDonald ML, Li C, et al. Reduced endothelial secretion and plasma levels of transforming growth factor-beta1 in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *Cardiovasc Res* 2005;68:155-64.
- Cottin V, Chinet T, Lavole A, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 126 patients. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:1-17.
- Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:643-61.
- Pierucci P, Murphy J, Henderson KJ, et al. New definition and natural history of patients with diffuse pulmonary arteriovenous malformations: twenty-seven-year experience. *Chest* 2008;133:653-61.
- Cottin V, Plauchu H, Bayle JY, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:994-1000.
- Jaskolka J, Wu L, Chan RP, et al. Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:307-14.
- Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Intern Med* 2000;248:255-62.
- Gazzaniga P, Buscarini E, Leandro G, et al. Contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformations screening: does any bubble matter? *Eur J Echocardiogr* 2009;10:513-18.
- Pollak JS, Saluja S, Thabet A, et al. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:35-44.
- Remy-Jardin M, Dumont P, Brillet PY, et al. Pulmonary arteriovenous malformations treated with embolotherapy: helical CT evaluation of long-term effectiveness after 2-21-year follow-up. *Radiology* 2006;239:576-85.
- Al-Saleh S, Mei-Zahav M, Faughnan ME, et al. Screening for pulmonary and cerebral arteriovenous malformations in children with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J* 2009;34:875-81.
- Folz BJ, Zoll B, Alfke H, et al. Manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in children and adolescents. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:53-61.
- Mei-Zahav M, Letarte M, Faughnan ME, et al. Symptomatic children with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a pediatric center experience. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:596-601.
- Ingrosso M, Sabba C, Pisani A, et al. Evidence of small-bowel involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a capsule-endoscopic study. *Endoscopy* 2004;36:1074-79.
- Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. A population-based study on prevalence and mortality among Danish HHT patients. *Ugeskr Laeger* 2000;162:3597-601.
- 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.

TÖLGE JUHTKIRJA KÕRVAL OLEVALE REKLAAMILE

PÄIJÄT-HÄMEENSOSAALI-JA TERVEYSYHTYMÄ. Meie tegevusala on erimeditisiin, sotsiaal- ja üldmeditsiin ning keskkonnameditsiin. Arendame oma tegevust julgelt ja otsime uusi lähenemisviise patsientide uurimiseks ja ravimiseks. Organisatsioon töötab umbes 3800 professionaali erinevatelt kutsealadelt. PHSOTEY on suitsuvaba. Tule kampa! Neuroloogia resident. Soovime 2 tähtajalise töölepinguga arst-residenti. Keskhaigla Lahtis, neuroloogia eriala. Seoses arst-residentide siirdumisega ülikooli haiglasse vabaneb meil õppekohti neuroloogiast huvitatud arstidele. Omalt poolt pakume innovatiivset ja kollegiaalset töökollektiivi ning häid koolitusvõimalusi. Lisaks üldistele kriteeriumitele nõutakse kandideerijalt üldarsti kvalifikatsiooni. Pääringud peaarst Liisa Luostarinen, tel. +358 44 719 5533. stesioloogia ja intensiivravi spetsialist ning arst-resident. Soovime alalise töölepinguga erialaarsti Lahti Keskhaiglasse, Anestesioloogia ja intensiivravi kliinikusse. Kõne all anesteesiaarsti amet kirurgia- ja anesteesiaosakonnas ning intensiivravi osakonnas. Lisaks üldistele kriteeriumitele nõutakse kandideerijalt eriarsti kvalifikatsiooni sellel erialal, kuhu ta tööle tuleb. Pääringud peaarst Risto Kuosa, puh. +358 44 719 5625. Otsime 2 tähtajalise töölepinguga arst-residenti Lahti Keskhaiglasse, Anestesioloogia ja intensiivravi kliinikusse. Residentide tööpost asetseb kirurgia- ja anesteesiaosakondades ning intensiivravi osakonnas. Lisaks üldistele kriteeriumitele nõutakse kandideerijalt üldarsti kvalifikatsiooni. Pääringud peaarst Risto Kuosa, tel. +358 44 719 5625. Kandideerimine lõppeb 5.07.2011 E-posti aadresside standard eesnimi.perekonnanimi@phsotey.fi. Lisateave ja kandideerimise kord <http://www.phsotey.fi>