

Maria Hurskainen, Maija Halme ja Otto Rahkonen

Lasten ja nuorten keuhkovaltimoverenpainetauti – taustat, uudet määritelmät ja hoito

Keuhkovaltimoverenpainetauti (pulmonary arterial hypertension, PAH) on vakava harvinaissairaus, jonka hoito on viime vuosien aikana kehittynyt ja potilaiden ennuste parantunut. Lapsille PAH aiheuttaa yleensä aikuisia vakavamman tautimuodon. PAH voi olla perinnöllistä muotoa, mutta myös muissa muodoissa on tunnistettu yhä enemmän tautialttiutta lisääviä geenimutaatioita. Kudostasolla PAH aiheuttaa keuhkovaltimoiden muovautumisen, joka johtaa sydämen oikean puolen paksuuntumiseen ja vajaatoimintaan. Diagnosointi perustuu sydämen hemodynaamiseen katetrointiin. Diagnoosivaiheessa suljetaan pois muut kuin valtimoperäiset syyt kohonneelle keuhkoverenpaineelle. Nykyiset lääkehoidot kohdistuvat keuhkoverisuonten vasomotorisen tonuksen säätelyyn. Jos lääkehoidot eivät riitä, tarjolla on kajoavia palliatiivisia hoitovaihtoehtoja tai viimeisenä vaihtoehtona valikoiduille potilaille keuhkonsiirto. Tulevaisuuden lääkekehitys kohdentuu hiljattain tunnistettuihin mekanismeihin, jotka estävät tai palauttavat keuhkovaltimoiden muovautumista.

Keuhkoverenpainetauti (PH) on vakava sairaus, joka aiheuttaa keuhkoverisuonten muutosten kautta kohonneen keuhkovaltimopaineen ja sydämen oikean puolen vajaatoiminnan. Keuhkoverenpainetauti on yleisnimitys kaikille taudeille, joissa keuhkovaltimoiden keskiverenpaine on noussut. PH:n luokitusta ja määritelmää on hiljattain muokattu (**TAULUKKO ja KUVA 1**) (1,2). Tauti kuitenkin jakautuu edelleen moniin etiologianmukaisiin ryhmiin, joiden hoito ja ennuste eroavat toisistaan.

Tämän katsauksen aiheena on keuhkovaltimoperäinen verenpainetauti (PAH). Viime vuosikymmenen aikana PAH:n hoito on kehittynyt ja ennuste parantunut, mutta tehokkaita taudin syyhyn kohdistuvia hoitoja ei ole toistaiseksi käytössä. Vain syvälinen molekyyllitason syiden tunteminen mahdollistaa sellaisten hoitojen kehittämisen, jotka kohdistuvat taudin perimmäisiin syihin.

Määritelmä ja luokittelu

PAH aiheutuu keuhkovaltimoperäisistä patologisista muutoksista (**KUVA 1**). Muut keuhkoverenpainetta nostavat syyt taas aiheutuvat keuhkovaltimoiden ulkopuolisista tekijöistä, kuten vasemman puolen sydänsairaudesta, keuhkokuudoksen sairaudesta tai keuhkoveritulpasta (**TAULUKKO**). Perinnölliset tekijät, lääkeaineet ja toksinit tai tietyt muut sairaudet samoin kuin harvinaiset hiussuoniin tai pieniin keuhkolaskimoihin painottuvat muutokset voivat aiheuttaa PAH:n.

Vastasytntyneiden persistoiva kohonnut keuhkoverenpaine kuuluu myös keuhkovaltimoverenpainesairauksiin. Osa tapauksista jää idiopaattiseksi (IPAH), mutta geneettisen tietämyksen lisääntyessä tämä ryhmä pienentynee. Rekisteritietojen perusteella perinnöllinen, idiopaattinen ja sydänsairauteen liittyvä PAH ovat yleisimpiä tautimuotoja.

TAULUKKO. Keuhkoverenpainetaudin (PH) luokittelu (NICE 2018) (41).

1. Keuhkovaltimoverenpainetauti (PAH) 1.1 Idiopaattinen (IPAH) 1.2 Perinnöllinen (HPAH) 1.3 Lääkeaineen tai toksiinin aiheuttama 1.4 Liittyy muuhun sairauteen 1.4.1 Sidekudossairaus 1.4.2 HIV-infektio 1.4.3 Portahypertensio 1.4.4 Synnynnäinen sydänsairaus 1.4.5 Skistosomiaasi 1.5 Potilaat, jotka reagoivat pitkäaikaiseen kalsium-salpaajalääkitykseen 1.6 PVOD/PCH-piirteet 1.7 Vastasytynneen persistoiva PH
2. Vasemman puolen sydänsairauteen liittyvä PH 2.1 Sydämen vajaatoiminta: normaali LVEF 2.2 Sydämen vajaatoiminta: poikkeava LVEF 2.3 Lämpövaika 2.4 Synnynnäinen tai hankinnainen kardiovaskulaarinen tila, joka aiheuttaa postkapillaarisen PH:n
3. Keuhkosairauden tai hypoksian aiheuttama PH 3.1 Obstruktiivinen keuhkosairaus 3.2 Restriktiivinen keuhkosairaus 3.3 Muut restriktiiviset ja obstruktiiviset keuhkosairaudet 3.4 Hypoksia ilman keuhkosairautta 3.5 Kehitykselliset keuhkosairaudet
4. Keuhkovaltimotukoksista johtuva PH 4.1 Krooninen tromboembolinen PH 4.2 Muut keuhkovaltimotukokset
5. Epäselvät monitekijäiset mekanismit PH:n taustalla 5.1 Hematologiset sairaudet 5.2 Yleis- ja metaboliset sairaudet 5.3 Muut 5.4 Muut monimutkaiset synnynnäiset sydänsairaudet

LVEF = vasemman kammion ejektiofraktio

PCH = keuhkojen kapillaarinen hemangiomatoosi,

PVOD = keuhkojen veno-okklusiivinen tauti

Synnynnäisiin sydänsairauksiin voi liittyä PAH, joka aiheutuu joko vasemmalta oikealle suuntautuvasta merkittävästä oikovirtauksesta tai liittyy sydänsairauksiin satunnaisesti. Sen sijaan ne synnynnäiset sydänsairaudet, jotka johtavat postkapillaariseen keuhkoverenpainetautiin (esimerkiksi keuhkolaskimoahtaus, hiippa- tai aorttaläppästenosi, aortan koarktatio) kuuluvat vasemman puolen sydänsairauden aiheuttamaan PH-luokkaan (3). Hyvin

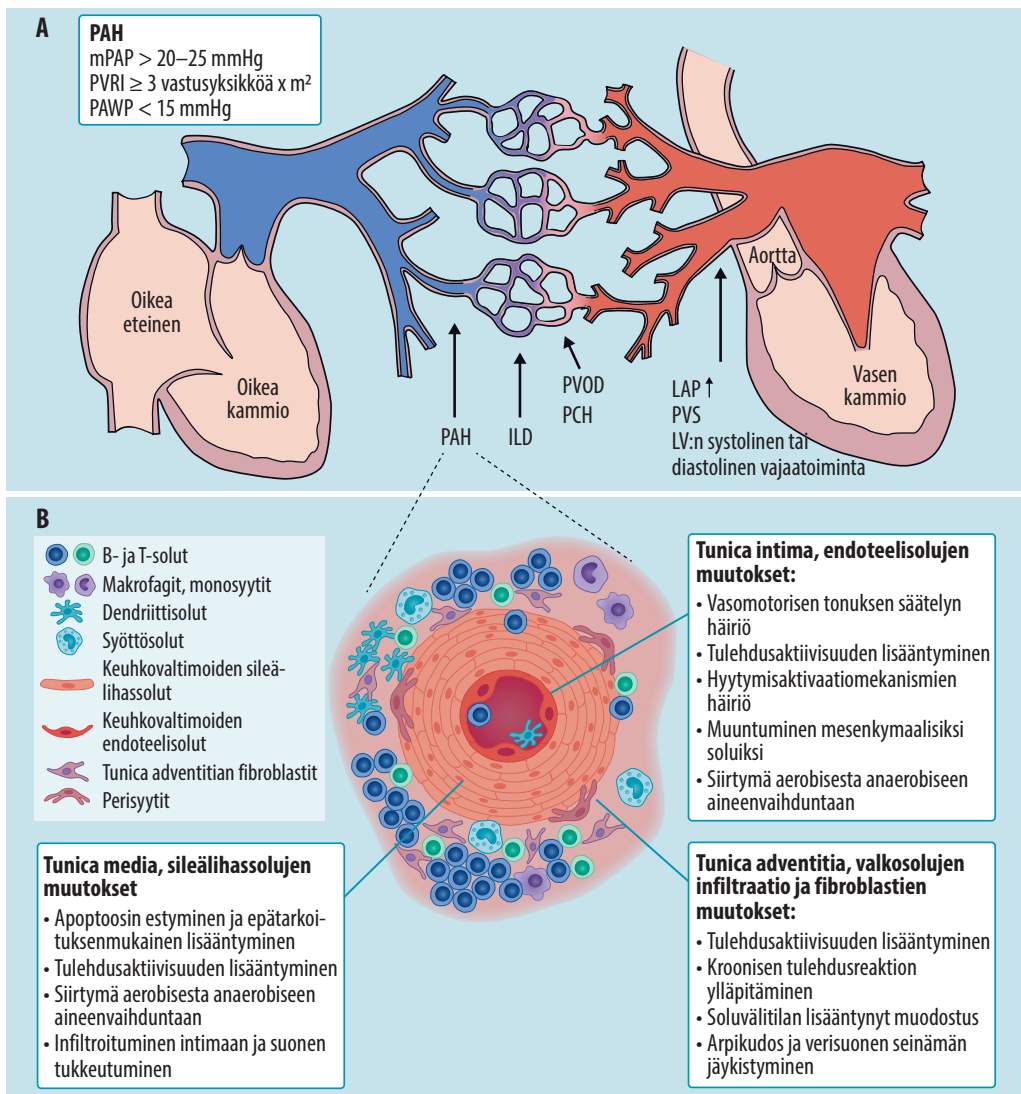
monimutkaisiin sydänvikoihin liittyvä PH kuuluu monitekijäisten mekanismien aiheuttamaan tautiluokkaan (**TAULUKKO**).

PAH kuuluu harvinaissairauksiin, mutta sitä on syytä osata epäillä lääkärin vastaanotolla, sillä taudin huonoa ennustetta voidaan parantaa varhaisella diagnoosilla ja hoidon aloituksella. PAH:n ilmaantuvuus lapsuusiässä on 0,48–0,7 tapausta miljoonaa henkilöä kohden vuosittain (4). Aikuisten naisten PAH-riski on selvästi suurentunut, 3–4-kertainen, mutta lapsilla näin selvää sukupuolivaihtelua ei nähdä (5). Lapsuusiän taudin etiologia on usein erilainen kuin aikuisten, ja geneettisten syiden osuus on siinä selvästi suurempi (**KUVA 2**) (6). Lasten PAH:n taudinkuva on diagnoosihetkellä yleensä selvästi aikuisiän tautia vaikeampi (5). Tämä on loogista, koska vaikeampi fenotyyppi ilmaantuu yleensä aiemmin.

Ennen PAH:n spesifisiä lääkkeitä lasten PAH:n ennuste oli erittäin huono ja vain 35 % potilaista oli hengissä viiden vuoden kuluttua (7). Hoitojen parantumisen myötä ennuste on viime vuosina parantunut, mutta lapsuusiän PAH:n ennuste on edelleen selvästi huonompi kuin aikuisten tautimuodon, sillä viiden vuoden elossaolo-osuus on 75 % (8).

PAH:n taustalla on usein perinnöllinen alttius (HPAH), ja siksi selvityksiin kuuluvat geenitutkimukset. Lapsuusiässä geneettisten syiden osuus on huomattavasti suurempi kuin aikuisiässä (42 % vs 12,5 %), ja lasten geenimuutokset ovat erilaisia kuin aikuisten (**KUVA 2 A**) (5,6,9). Jopa 15 % lasten geenimuutoksista on uusia de novo -muutoksia. *BMPR2*-geenin mutaatiot liittyvät noin 6,5–7 %:iin sekä aikuisten että lasten PAH-tapauksista, ja ne ovat maailmalla yleisimpiä todettuja PAH-potilaiden geenimuutoksia. Suomalaisilla lapsipotilailla ei kuitenkaan ole toistaiseksi todettu yhtään *BMPR2*-geenin mutaatiota, kun taas kolmannekselta aikuisista HPAH-potilaista mutaatio löytyi (10).

PAH-potilailla on todettu mutaatioita monissa muissakin BMP-signaalointiin liittyvissä geeneissä, kuten *CAV1*-, *SMAD9*-, *ACVRL1*- ja *ENG*-geeneissä (**KUVA 2 B**) (11,12). *ACVRL1*- ja *ENG*-geenimutaatiot aiheuttavat perinnöllistä hemorragista telangiectasiaa (HHT), jo-

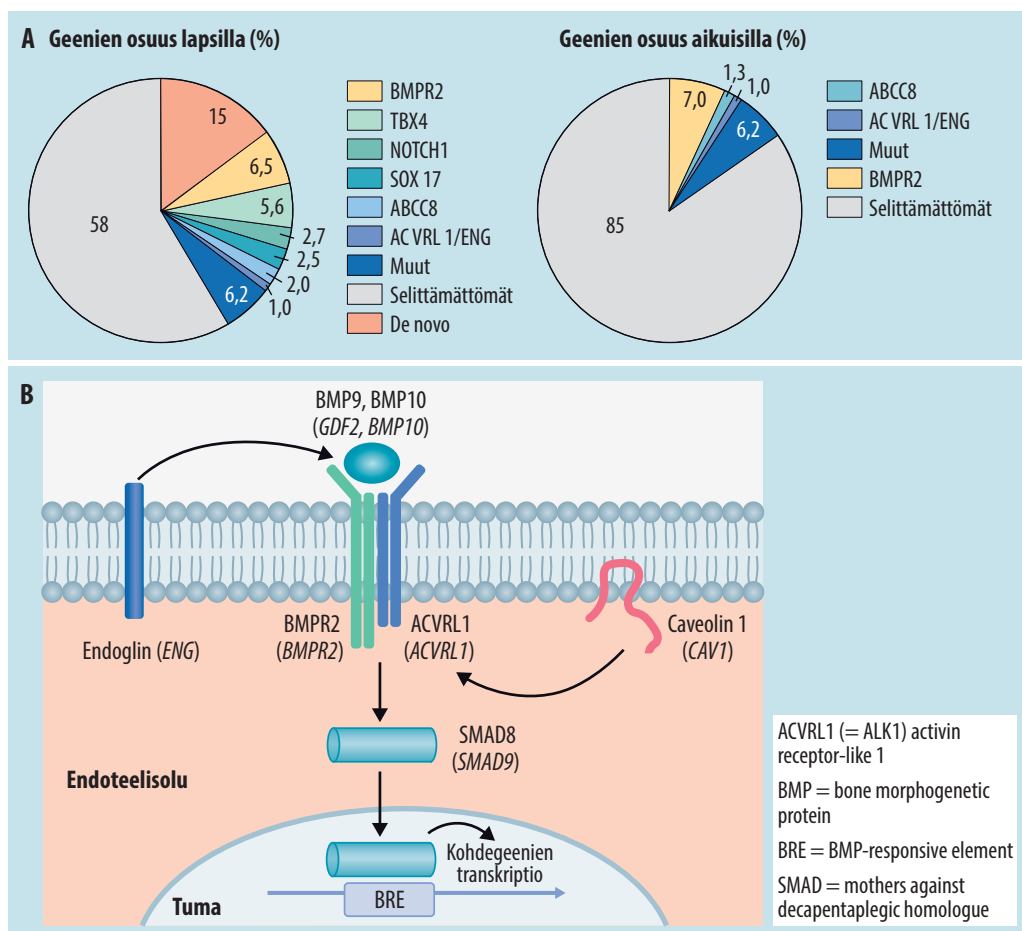


KUVA 1. A. Keuhkoverenpainetauti (PH) käsittää erilaisia tautiluokkia, joista keuhkovaltimoverenpainetauti (PAH) aiheutuu pienten keuhkovaltimoiden muutoksista, mutta myös keuhkohiussuonten tai pienten laskimoiden taudit (PCH, PVOD) lasketaan kuuluviksi tähän tautiluokkaan. Muiden PH-luokkien, lukuun ottamatta keuhkolaskimostenoozia (PVS), katsotaan johtuvan keuhkoverisuonten ulkopuolisista tekijöistä, kuten keuhkokudoksen sairaudesta (ILD) tai sydämen vasemman puolen sairaudesta (LV-sairaus). **B.** PAH:ssa keuhkovaltimoiden seinämän kaikkiin kerroksiin tulee eteneviä muutoksia, jotka voivat johtaa suonon tukkeutumiseen. Tunica intimas- sa sijaitsevien endoteelisolujen, tunica mediassa sijaitsevien sileälihassolujen ja tunica adventitiassa sijaitsevien fibroblastien toiminta häiriintyy, ja adventitian ympärille kertyy luonnollisen puolustuskyvyn soluja, kuten makrofageja, neutrofileja, dendriittisoluja, syöttösoluja sekä hankinnaisen puolustuskyvyn B- ja T-soluja, jotka ylläpitävät kroonista tulehdusreaktiota.

ILD = interstitiaalinen keuhkosairaus, LAP = vasemman eteisen paine, LV = sydämen vasen kammio, mPAP = keuhkovaltimoiden keskipaine, PAH = keuhkovaltimoverenpaine, PAWP = keuhkovaltimoiden kiilapaine, PCH = keuhkojen kapillaarinen hemangiomatoosi, PVOD = keuhkojen veno-okklusiivinen tauti, PVRI = pinta-alaan indeksoitu keuhkoverisuonten vastus, WU = Woodin yksikkö eli vastusyksikkö

hon voi liittyä PAH:n lisäksi valtimo-laskimo-epämuodostumia tai anemian aiheuttama PH (13). Lasten PAH-tapauksista noin 8 % liittyy

joko *TBX4*- tai *SOX17*-geenin mutaatioihin, jotka ovat tärkeitä keuhkojen ja verisuonten kehityksellisiä geenejä (5).



KUVA 2. A. Lasten PAH:n taustalta löytyy usein de novo -geenimuutoksia. Geenimuutosten osuus taudin etiologiassa on lapsilla merkittävämpi kuin aikuisilla (5). B. BMP-signaali endoteelisolussa. BMP9 tai -10 sitoutuu ENG-koreseptorin sekä BMPR2- ja ACVRL1-molekyylin muodostamaan reseptorikompleksiin. Myös CAV1 osallistuu tämän reseptorikompleksin säätelyyn. Sitoutuminen saa aikaan ACVRL1- ja SMAD-proteiinien signaaliketjun fosforylaation välityksellä. Tämän seurauksena syntyy SMAD-kompleksi, joka säätelee tumassa kohdegeenien ilmentymistä.

Syntymekanismit

PAH:ssa pienissä ja keskisuurissa keuhkovaltimoiden (halkaisijaltaan alle 500 µm) tapahtuu muovautumista, joka johtaa verisuonen supistumisen ja jäykistymisen lisääntymiseen sekä sisäosan ahtautumiseen tai tukkeutumiseen (KUVA 1) (14). Seurauksena on verisuonten määrän ja pinta-alan pieneneminen. Myös pienet prekapillaariset pikkuvaltimot (20–70 µm) ja hiussuonet voivat olla poikkeavia. Yhdessä nämä muutokset johtavat keuhkovaltimoiden verenpaineen nousuun ja sitä kautta sydämen oikean kammion paksuuntumiseen ja vajaatoimintaan, mikä heijastuu myös vasemman kammion toimintaan.

mintaan, mikä heijastuu myös vasemman kammion toimintaan.

PAH:n tautimallien tutkimus on tuonut yksityiskohtaista tietoa taudin patogeneesistä (11,15). Tautimallien avulla on löydetty useita verisuonten muovautumiseen vaikuttavia tekijöitä, jotka aiheuttavat tulehdusreaktiota, solujen poikkeavaa lisääntymistä, häiriintynyttä migraatiota ja muuntumista (16–18). Solutasolla PAH:n vaikutukset näkyvät patologiseksi muuntuneena toimintana pienten keuhkovaltimoiden jokaisen kerroksen pääsolutyypeissä, erityisesti endoteeli- ja sileälihassoluissa, fibroblasteissa ja valkosoluissa (KUVA 1) (19).

Diagnoosi

PAH diagnosoidaan yleensä vasta, kun tauti on edennyt riittävän pitkälle sekä aiheuttaa oireita ja merkittäviä kudosaivourioita. Tavallisin oire lapsuusiässä on rasitushengenahdistus (20). Myös tajunnanmenetystä esiintyy etenkin isommilla lapsilla.

Hengenahdistusoireet tulkitaan aluksi usein herkästi astmaksi, joka on yleinen lapsuusiän sairaus. Käytännön lääkärin työssä astmaa epäiltäessä on tärkeää huomioida erotusdiagnostiikan merkitys erityisesti tilanteissa, joissa vaste astmalääkkeeseen on huono, lapsi on oireinen ja keuhkojen auskultaatiolöydös on normaali. Tällöin diagnosoinnissa edetään tavallisista harvinaisempiin tutkimuksiin (**KUVA 3 A**).

Keuhkojen röntgenkuva on hyvä ja helposti saatava hengenahdistuspotilaan tutkimus, joka johtaa yleensä diagnoosin jäljille. Keuhkokuvasa sydämen oikea puoli ja keuhkovaltimo ovat korostuneet (**KUVA 3 B**). EKG:ssä ja sydämen kaikukuvauksessa nähdään tyypillisesti sydämen oikean puolen kuormitusmuutokset (**KUVAT 3 C–F**) (21). Keuhkojen toiminnallisissa testauksissa (kehopletysmografia, spirometria tai oskillometria ja diffuusiokapasiteettitutkimus) voi tulla esiin restriktiivinen keuhkojen toiminta mutta ei yleensä muita keuhkosairauksiin viittaavia löydöksiä.

Keuhkojen tietokonetomografia (suuriresoluutiivinen TT, ohutleike- eli HRTT ja TT-angiografia) kuuluu alkuvaiheen tutkimuksiin keuhkoperäisten syiden, kroonisen keuhkoembolian ja keuhkolaskimoahtauman poissulkemiseksi (22). Se voi myös antaa viitteitä veno-okklusiivisesta taudista tai pulmonaalisesta kapillaarisesta hemangiomatoosista, jonka lopullinen diagnoosi varmistuu geneettisissä tutkimuksissa tai patologisesta preparaatista. Tutkimuksella voidaan arvioida myös keuhkovaltimorungon kokoa aorttaan nähden.

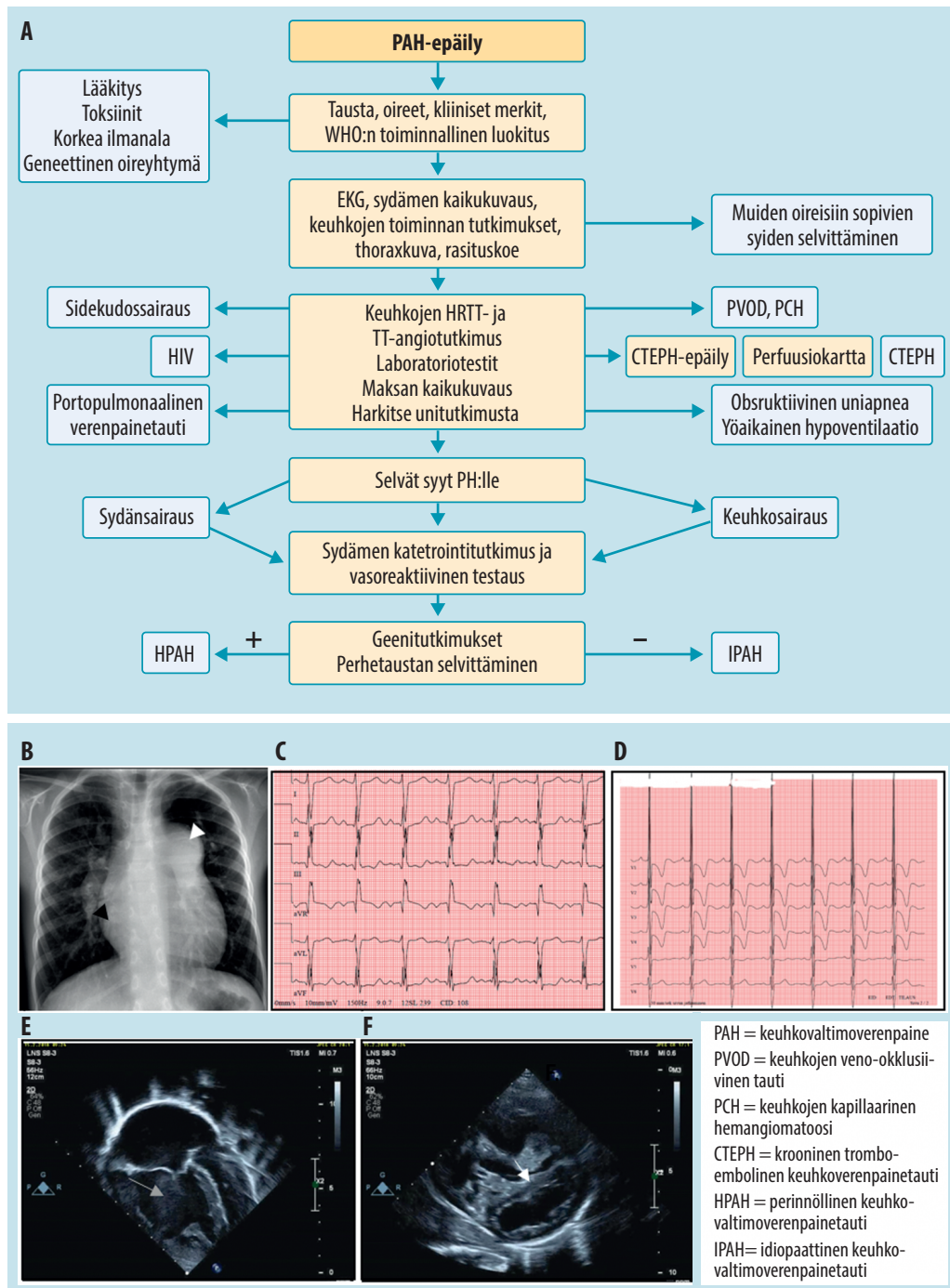
Vatsan kaikukuvauksessa suljetaan pois portilaskimotukos ja portahypertensio PAH:n taustalta. Unipolygrafiaa suositellaan potilaille, joiden unenaikaisten hengityshäiriöiden riski on suurentunut, esimerkiksi 21-trisomiapotilaille ja niille, joiden ylähengitysteiden anatomia on poikkeava.

PAH-diagnoosi perustuu sydämen katetroinnissa tehtäviin kajoaviin hemodynaamisiin mittauksiin, jotka tehdään lapsipotilaille keskiteytissä yksikössä nukutuksessa (Suomessa Uusi lastensairaala, HUS). Kyseessä on PAH, jos yli kolmen kuukauden ikäisen lapsen keuhkovaltimoiden keskipaine (mPAP) on selvästi koholla ($> 20\text{--}25\text{ mmHg}$), pinta-alan suhteutettu keuhkoverisuonten vastus (PVRI) on suurentunut (> 3 vastusyksikköä $\times \text{m}^2$) ja hiussuonien kiilapaine on matala ($< 15\text{ mmHg}$). Nämä löydökset viittaavat siihen, että keuhkovastuksen suureneminen ei johdu keuhkolaskimopuolen ongelmista eikä potilaalla ole löydöstä selittävää sydänvikaa tai keuhkosairautta.

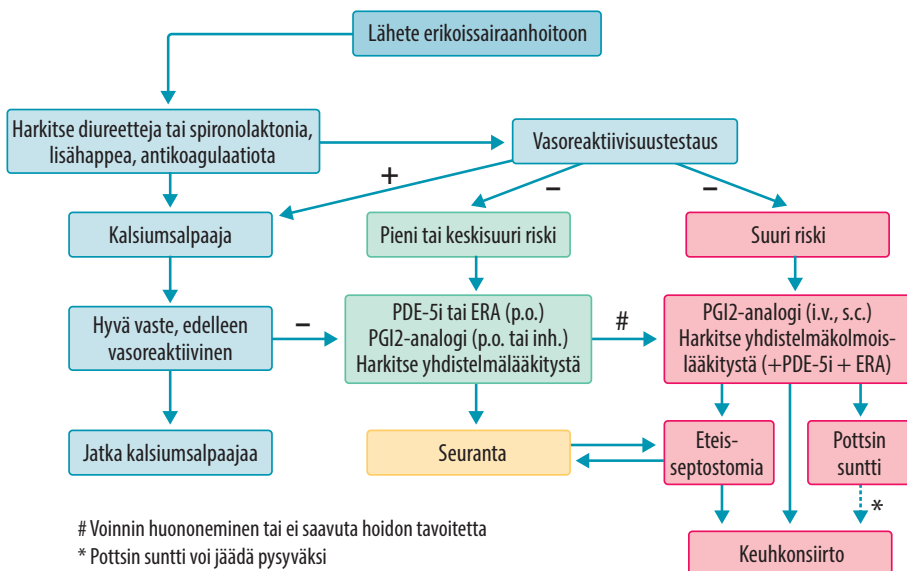
Mittausten yhteydessä suositellaan tehtäväksi vasoreaktiivisuustestaus, jossa mitataan mPAP:n, PVRI:n ja systeemiverisuonten vastuksen (SVRI) muutosta lisäähapen ja hengitetävän typpioksidin seurauksena. Vasoreaktiivisuus on merkittävä ja puoltaa kalsiumsalpaajien aloitusta, jos mPAP ja PVRI/SVRI-suhde pienenevät merkittävästi (23). Lisätutkimuksena voidaan harkita sydämen magneettikuvausta, jos se voidaan toteuttaa ilman sedaatiota tai nukutusta (22). Sen avulla voidaan kajoamattomasti arvioida potilaan taudin vaikeutta, mutta diagnosoinnissa sillä ei voida korvata sydämen katetrointia.

Kaikille IPAH- ja HPAH-potilaille suositellaan geenitutkimusta samoin kuin potilaille, joilla on synnynnäinen sydänvika tai lääkaineen laukaisema PAH (1,24). Potilaille, joiden oireyhtymään liittyy PAH:n kehittymisen riski, tulisi antaa tietoa sairaudesta, jotta perhe osaa tarvittaessa hakeutua hoitoon. PAH-mutaation kantajia suositellaan seurattavaksi sydämen kaikukuvauksella 1–5 vuoden välein niin, että potilaan ikä, sukupuoli ja perheen tautihistoria huomioidaan.

Indeksipotilaan ensimmäisen asteen sukulaisille suositellaan geenitestausta. Tuntemattoman geenivirheen aiheuttamaa perinnöllistä PAH:ta sairastavan potilaan ensimmäisen asteen sukulaisille suositellaan myös seurantaa sydämen kaikukuvauksella. Taudin harvinaisuuden vuoksi potilaita suositellaan seurattavaksi terveydenhuollon tertiariyksiköissä (25).



KUVA 3. Keuhkovaltimoverenpainetaudin (PAH) diagnostiikka. **A.** Suosituskaavio lasten keuhkoverenpainetaudin (PH) tutkimusten etenemisestä. **B.** Thoraxkuvaissa nähdään suurentunut sydämen oikea puoli (musta nuolenpää) ja keuhkovaltimorunko (valkoinen nuolenpää). Usein myös sivusuunnassa otettu kuva on paljastava. **C–D.** Tyypilliset PH:n aiheuttamat EKG-muutokset. Sydämen QRS-akseli on kiertynyt oikealle, ja rintakytännöissä nähdään sydämen oikean puolen kuormituksen merkkeinä korkeat R-aallot. **E–F.** Tyypilliset PH:n aiheuttamat muutokset sydämen kaikukuvaussessa. Apikaalisessa nelilokerokuvassa nähdään laajentunut ja paksuuntunut oikea kammio (harmaa nuoli) ja parasternaalisessa lyhytakseliprojektiossa sydämen oikean kammion litistämä vasen kammio (valkoinen nuoli).



KUVA 4. Suositus riskinarvioon perustuvasta lasten keuhkovaltimoverenpainetaudin (PAH) hoidon etenemisestä. ERA = endoteliinireseptorin salpaaja, PDE-5i = fosfodiesteri 5:n estäjä, PGI2 = prostaglandiini I2 (= prostasykliini). i.v. = laskimoon, p.o. = suun kautta, s.c. = ihon alle

Lääkehoidot

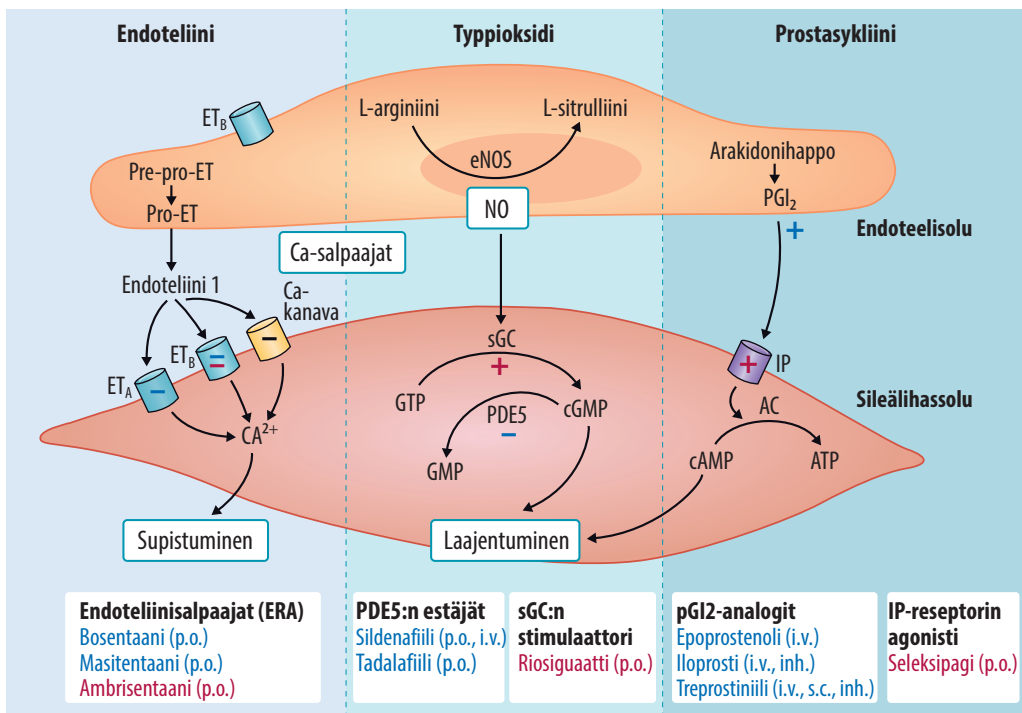
Lääkehoidon valintaan käytetään riskinarviointia (**KUVA 4**) (1). Suuren riskin potilaat ovat oireisempia, ja heillä on klinisiä merkkejä oikean kammion vajaatoiminnasta sekä sydämen kaikukuvauslöydöksenä oikean puolen laajenemista, vajaatoimintaa tai sydänpussin nestettä. Lisäksi heillä esiintyy tajunnanmenetyksiä, oireiden etenemistä seurannassa ja selvästi suurentunut proBNP-arvo. Hemodynaamisissa mittauksissa sydämen minuuttitulavuus on pienentynyt ($< 2,5 \text{ l/min/m}^2$), kun taas mPAP:n osuus systolisesta keskiverenpainesta ($> 0,75$) on suuri, oikean eteisen paine ($> 10 \text{ mmHg}$) korkea ja PVRI (> 20 vastusyksikköä $\times \text{m}^2$) suuri.

Oikea-aikaisilla lääkevalinnoilla voidaan hidastaa taudinkulkua ja helpottaa potilaiden oireita. PAH:n spesifiset hoitomuodot kohdistuvat vasomotorisen tonuksen säätelyyn, johon osallistuvat endoteliini-, typpioksidi (NO)- ja prostasykliinipolut (26,27). Lääkeryhmät voidaan jakaa endoteliinireseptoreiden salpaajiin, fosfodiesteri 5:n (PDE5) estäjiin, liukoisen guanylaattisyklaasin (sCG) stimulaattoreihin,

prostasykliinianalogeihin ja suun kautta otettavaan prostasykliinin IP-reseptorin agonistiin sekä kalsiumsalpaajiin (**KUVA 5**). Vain PDE5:n estäjä sildenafililla ja endoteliinireseptorin salpaaja bosentaanilla on Euroopassa virallinen käyttöaihe lasten PAH:n hoitoon (28–32).

PAH-lapsipotilailla todetaan harvoin hyvää vasoreaktiivisuutta, eikä kalsiumsalpaajia käytännössä juuri käytetä. Aiemmin hoito aloitettiin joko sildenafililla tai endoteliinireseptorin salpaajalla, mutta hoidon aloitus yhdistelmä-lääkityksellä on yleistynyt. Vaikeasti sairaille potilaille on aloitettava viipymättä suoneen tai ihon alle annettava prostasykliinianalogi, esimerkiksi treprostiniili, johon voidaan yhdistää PDE5:n estäjä tai endoteliinisalpaaja tai jopa molemmat. Käytännössä lääkehoidon toteutus vaihtelee eri keskuksien välillä (33).

Spesifisen lääkityksen lisäksi potilaille tulisi harkita antikoagulaatiolääkitystä (varfariini), jos taudinkuva on etenevä, jos PH:n taustalla on krooninen keuhkovaltimotukos tai potilaalla on oikealta vasemmalle suuntautuva oikovirtausyhteys, hyperkoagulaatiivinen tila tai vaikea oikean puolen vajaatoiminta. Antikoagulaatiolääkityksestä ei toistaiseksi ole tutkimusnäyttöä



KUVA 5. Keuhkovaltimoverenpaineaudin (PAH) lääkkeiden vaikutuskohteet (27). Spesifiset vasomotoriseen tonukseen kohdistuvat lääkehoidot kohdistuvat sileälihassolujen ja endoteelisolujen endoteliini-, typpioksidi- ja prostasykliinireitteihin. Typpioksidia käytetään myös sellaisenaan hengitettävänä lääkkeenä akuutisti korkean keuhkoverenpaineen hoidossa. Myös kalsiumsalpaajia käytetään hoitona, jos katetrointitutkimuksissa ilmenee vasoreaktiivisuutta. Merkittävänä vasoreaktiivisuutena voidaan lasten osalta pitää keuhkovaltimoiden keskipaineen (mPAP) ≥ 20 %:n vähenemistä sekä PVRI/SVRI (indeksoitu systeemiverisuonten vastus) -suhteen >20 %:n vähenemistä ilman, että sydämen minuuttitilavuus pienenee merkittävästi. Mikäli PVRI/SVRI-suhde pienenee $< 0,4$:ään ja mPAP-arvo $< 30-40$ mmHg:iin, voidaan harkita kalsiumsalpaajia. Seurantakatetroinneissa on syytä käyttää indeksoitua vastusyksikköä, jolloin potilaan kasvaessa keuhkovastuksen muutosta on mahdollista luotettavasti verrata (vastusyksikköä $\times m^2$).

AC = adenyylaattisyklaasi, ATP = adenosinitrifosfaatti, cAMP = syklinen adenosinimonofosfaatti, cGMP = syklinen guanosinimonofosfaatti, GMP = guanosinimonofosfaatti, GTP = guanosinitrifosfaatti, eNOS = endoteelinen typpioksidisyntaasi, ET = endoteliini, IP = PGI₂-reseptori, NO = typpioksidi, sGC = liukoinen guanylaattisyklaasi. i.v. = laskimoon, p.o. = suun kautta, s.c. = ihon alle

lapsipotilaiden osalta. Pienten lasten hoidossa varfariinin hyötyä pidetään vähäisenä, ja sen sijasta voidaan harkita myös asetyylisalisyylihapon antamista (1).

Lääkkeettömät hoidot

Sydämen katetri-interventiot ja kirurgia voivat tulla kysymykseen niille lapsille, jotka eivät saa riittävää vastetta lääkehoitoon. Kajoavilla hoidoilla on mahdollista viivästyttää tai jopa välttää keuhkonsiirto. Interventoiden ajoituksesta on toistaiseksi vain vähän näyttöön perustuvaa tutkimusta. Ideana on luoda oikovirtaus, jolla

turvataan vasemman kammion esikuorma ja minuuttitilavuus valtimoveren happipitoisuuden kustannuksella.

Pallolaajennuksella tehtävä eteisseptostomia mahdollistaa sydämen oikean puolen paineen vähenemisen sekä vasemman puolen esikuorman lisääntymisen oikealta vasemmalle suuntautuvan oikovirtauksen välityksellä, mikä johtaa vaikeassa taudissa syanoosin huomattavaan lisääntymiseen. Valikoidut potilaat hyötyvät merkittävästi toimenpiteestä lääkehoitoon yhdistettynä.

Pottilain sunnin myötä eteisseptostomia on suurelta osin poistunut käytöstä lapsipotilaiden

hoidossa. Potts sin suntilla tarkoitetaan vasemman keuhkovaltimon ja laskevan aortan yhteyttä, joka vähentää suoraan oikean kammion jälki-kuormaa ja lisäksi estää eteisseptostomiaan verrattuna sekoittuneen vähähappisemman veren pääsyn sepelvaltimo- ja aivoverenkiertoon. Potts sin suntti voidaan luoda kirurgisesti tai perkutaanisesti (34). Tulokset ovat olleet lupaavia ja vastanneet pienissä aineistoissa keuhkonsiirron tuloksia (35,36). Onkin ehdotettu, että osalle potilaista Potts sin suntti voisi olla lopullinen hoito ja vaihtoehto keuhkonsiirrolle, sulkematta kuitenkaan myöhempää keuhkonsiirtoa pois.

Viimeisenä vaihtoehtona valikoiduille potilaille on molemminpuolinen keuhkonsiirto. ISHLT:n vuoden 2019 raportin mukaan lapsille on tehty maailmanlaajuisesti 2 514 keuhkonsiirtoa, joista suureneva osuus on tehty PH:n vuoksi (alle yksivuotiaat 11 %, 1–5-vuotiaat 27 %, 6–10-vuotiaat 10 %, 11–17-vuotiaat 9 %) (37). Suomessa on toistaiseksi tehty kaksi keuhkonsiirtoa PAH-indikaatiolla 12- ja 15-vuotiaille lapsille, joiden tarkemmat diagnoosit olivat keuhkojen veno-okklusiivinen tauti (PVOD) ja IPAH. IPAH-lapsipotilaiden mediaanielin aika keuhkonsiirron jälkeen on kuusi vuotta, mikä vastaa aikuispotilaiden ennustetta (37).

Kokeelliset hoitomuodot

Nykyiset PAH:n hoitomuodot kohdistuvat yksinomaan vasomotorisen tonuksen säätelyyn, mutta prekliinisten mallien tuoma lisääntynyt tieto taudin patogeneesistä antaa olettaa, että hoitotuloksia voidaan tulevaisuudessa parantaa kohdistamalla hoitoja myös verisuonten muovaantumiseen (KUVA 1). Nykyisin kliinisessä vaiheessa olevien kokeellisten hoitojen kohteena ovat muun muassa estrogenireseptori, reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä, serotoninireseptori, mitokondriot ja aineenvaihdunta, oksidatiivisen stressin säätely, tulehdusreaktio sekä transkriptio- ja kasvutekijät mukaan lukien geneettisen alttiuden aiheuttava BMP-signaali (11,38,39). Näiden lisäksi PAH:n hoidossa testataan kantasoluhoitoja (40).

Uusien kokeellisten hoitojen tuominen klinikkaan on ollut hidasta, ja monet pre-

Ydinasiat

- ▶ Keuhkovaltimoverenpainetauti on vaikea harvinaissairaus, jonka ilmiäsu on lapsilla vaikeampi kuin aikuisilla.
- ▶ Taudin varhainen toteaminen on tärkeää ja tulee muistaa lasten astman erotusdiagnoosissa.
- ▶ Geenitutkimukset kuuluvat yleensä diagnostiikkaan.
- ▶ Spesifisten keuhkoverisuonten vasomotoriseen tonukseen vaikuttavien lääkehoitojen myötä taudin ennuste on parantunut.
- ▶ Kajoavien hoitojen avulla voidaan parhassa tapauksessa välttää keuhkonsiirrolta.

kliinisen vaiheen lupaavat hoidot eivät ole osoittautuneet tehokkaiksi kliinisen vaiheen testauksissa tai niihin on liittynyt merkittäviä haittavaikutuksia. Näyttää siltä, että käytössä olevat prekliiniset tautimallit eivät riittävästi mallinna ihmisen monitekijäistä ja yksilöllistä taudinkulkua. Lisäksi erot jyrksijöiden ja ihmisen immunologiassa, soluaineenvaihdunnassa sekä verisuonireseptoreiden jakaumassa voivat vaikuttaa hoitojen tehoon. Jatkossa hoidot tulisi testata ennen kliinisen vaiheen kokeita entistä paremmissa prekliinisissä monikeskustutkimuksissa.

Lopuksi

Koska PAH on harvinaissairaus, potilastietoja tulisi kerätä kansainvälisiin rekistereihin, jotta saataisiin riittävä määrä tietoa etiologisista tekijöistä, taudin ilmiäsuista ja eri hoitomuotojen, kuten interventionaalisten ja kirurgisten hoitojen merkityksestä potilaiden ennusteelle. Lasten PAH:n etiologia ja ilmiäsu eroavat aikuisten taudista, joten lasten hoitovaihtoehtoja olisi tärkeää tutkia erikseen.

Potts sin suntin asennus vaikuttaa lupaavalta menetelmältä oikein ajoitettuna ja parantanee lapsipotilaiden ennustetta tulevaisuudessa sulkematta myöhempää keuhkonsiirtoa pois. Poti-

laiden vähäisen määrän vuoksi on epätodennäköistä, että kontrolloituja tutkimuksia aiheesta tullaan lähivuosina näkemään. Lääkekehityksen myötä yksilöllisellä yhdistelmälääkityksel-

lä, joka kohdennetaan verisuonten supistumisen säätelyn lisäksi verisuonten muovautumiseen, saavutettaneen tulevaisuudessa aiempaa tehokkaampia hoitotuloksia. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo T-P, ym. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPIC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:879–901.
2. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, ym. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019;53:1801916.
3. Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, ym. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPVHD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii42–8.
4. Frank BS, Ivy DD. Pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Clin North Am* 2020;67:903–21.
5. Welch CL, Chung WK. Genetics and genomics of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Genes (Basel)* 2020;11:1213.
6. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, ym. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J* 2011;37:665–77.
7. D'Alonzo GE. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1991;115:343–9.
8. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, ym. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125:113–22.
9. Zhu N, Gonzaga-Jauregui C, Welch CL, ym. Exome sequencing in children with pulmonary arterial hypertension demonstrates differences compared with adults. *Circ Genomic Precis Med* 2018;11:e001887.
10. Sankelo M, Flanagan JA, Machado R, ym. BMP2 mutations have short life-time expectancy in primary pulmonary hypertension. *Hum Mutat* 2005;26:119–24.
11. Orriols M, Gomez-Puerto MC, ten Dijke P. BMP type II receptor as a therapeutic target in pulmonary arterial hypertension. *Cell Mol Life Sci* 2017;74:2979–95.
12. Southgate L, Machado RD, Gräf S, ym. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:85–95.
13. Vorselaars V, Hosman A, Westermann C, ym. Pulmonary arterial hypertension and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Int J Mol Sci* 2018;19:3203.
14. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, ym. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019;53:1801887.
15. Stenmark KR, Meyrick B, Galie N, ym. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 2009;297:L1013–32.
16. Rafikova O, Al Ghouleh I, Rafikov R. Focus on early events: pathogenesis of pulmonary arterial hypertension development. *Antioxid Redox Signal* 2019;31:933–53.
17. Huertas A, Tu L, Humbert M, ym. Chronic inflammation within the vascular wall in pulmonary arterial hypertension: more than a spectator. *Cardiovasc Res* 2020;116:885–93.
18. Cool CD, Kuebler WM, Bogaard HJ, ym. The hallmarks of severe pulmonary arterial hypertension: the cancer hypothesis—ten years later. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 2020;318:L1115–30.
19. Saygin D, Tabib T, Bittar HET, ym. Transcriptional profiling of lung cell populations in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*, julkaistu verkossa 28.2.2020. DOI: 10.1177/2045894020908782.
20. van Loon RLE, Roofthoof MTR, Hillege HL, ym. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands. *Circulation* 2011;124:1755–64.
21. Koestenberger M, Apitz C, Abdul-Khalik H, ym. Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii14–22.
22. Latus H, Kuehne T, Beerbaum P, ym. Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension/pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii30–5.
23. Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii23–9.
24. Pattathu J, Gorenflo M, Hilgendorff A, ym. Genetic testing and blood biomarkers in paediatric pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii36–41.
25. Lammers AE, Apitz C, Zartner P, ym. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102(Suppl 2):ii1–13.
26. Farhat N, Lador F, Beghetti M. Diagnosis and treatment of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2019;17:161–75.
27. Spaczyńska M, Rocha SF, Oliver E. Pharmacology of pulmonary arterial hypertension: an overview of current and emerging therapies. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2020;3:598–612.
28. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, ym. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;129:1914–23.
29. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, ym. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125:324–34.
30. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, ym. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:948–55.
31. Berger RMF, Gehin M, Beghetti M, ym. A bosentan pharmacokinetic study to investigate dosing regimens in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension: FUTURE-3. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1734–44.
32. Berger RMF, Haworth SG, Bonnet D, ym. FUTURE-2: Results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the pediatric Formulation of bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2016;202:52–8.
33. Humpl T, Berger RMF, Austin ED, ym. Treatment initiation in paediatric pulmonary hypertension: insights from a

multinational registry. *Cardiol Young* 2017;27:1123–32.

34. Boudjemline Y, Sizarov A, Malekzadeh-Milani S, ym. Safety and feasibility of the transcatheter approach to create a reverse Potts shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol* 2017;33:1188–96.
35. Baruteau A-E, Serraf A, Lévy M, ym. Potts shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2012;94:817–24.
36. Lancaster TS, Shahanavaz S, Balzer DT, ym. Midterm outcomes of the

Potts shunt for pediatric pulmonary hypertension, with comparison to lung transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;161:1139–48.

37. Hayes D, Cherikh WS, Chambers DC, ym. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second pediatric lung and heart-lung transplantation report—2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1015–27.
38. Sitbon O, Gombert-Maitland M, Granton J, ym. Clinical trial design and new

therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801908.

39. Sommer N, Ghofrani HA, Pak O, ym. Current and future treatments of pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2021;178:6–30.
40. Bissler M, Pradhan N, Lahouaria H. Current and emerging therapeutic approaches to pulmonary hypertension. *Rev Cardiovasc Med* 2020;21:163–179.
41. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, ym. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913.

MARIA HURSKAINEN, LT,
lastentautien erikoislääkäri,
lastenkardiologian
lisäkoulutuksessa
Twitter: @HurskainenMaria

MAIJA HALME, dosentti,
keuhkosairauksien erikoislääkäri,
osastonylilääkäri
Sydän- ja keuhkokeskus,
Kolmiosairaala, Helsinki

OTTO RAHKONEN, LT,
lastenkardiologian erikoislääkäri,
osastonlääkäri
Lastenkardiologian yksikkö,
Uusi lastensairaala, Helsinki

VASTUUTOIMITTAJA
Jussi Naukkarinen

SIDONNAISUUDET

Maria Hurskainen: Ei sidonnaisuuksia

Maija Halme: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Actelion, MSD, NordicInfuCare)

Otto Rahkonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbott), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Medtronic, Nordic Infucare)