

Mikko P. Pakarinen, Laura Merras-Salmio ja Timo Jahnukainen

Lasten maksa- ja sappitiesairauksien pitkäaikaisongelmat

Lasten maksa- ja sappitiesairaudet ovat heterogeeninen joukko harvinaisia sairauksia, joiden diagnostiikan ja hoidon kehittymisen myötä yhä useampi potilas selviää aikuisikään ilman maksansiirtoa. Vaikka maksan toimintahäiriön aiheuttava geneettinen tai rakenteellinen vika tiedetään jo merkittävässä osassa sairauksista, niiden patofysiologia ja pitkäaikaisennuste tunnetaan vielä puutteellisesti. Tavanomaisia pitkäaikaisongelmia ovat maksan toiminnan heikkeneminen, portahypertension komplikaatiot, sappitietulehdukset ja lisääntynyt maksakasvainten riski. Maksasairauden lisäksi lapsena sairastuneet potilaat altistuvat myös muille terveysongelmille kuten vajaaravitsemukselle, luustoaineenvaihdunnan häiriöille ja luunmurtumille sekä neurokognitiivisille ja psykososiaalisille vaikeuksille. Yksilöllinen ja moniammatillinen seuranta tarpeeksi suurissa yksiköissä takaa parhaat mahdollisuudet tunnistaa ja hoitaa pitkäaikaisseurannassa ilmaantuvat maksasairauden komplikaatiot sekä tarvittaessa ajoittaa maksansiirto optimaalisesti.

Suomessa lasten vaikeita maksasairauksia hoidetaan ja maksa- ja sappitiekirurgiaa tehdään keskitetysti HUS:n Uudessa lastensairaalassa. Osa näistä sairauksista diagnosoidaan ainoastaan tai pääosin lapsilla ja osa edustaa lapsuudessa alkavia tyypillisiä aikuisten maksasairauksia. Kyseessä on heterogeeninen joukko sairauksia, joita todetaan maassamme vuosittain yhteensä vain muutamia kymmeniä. Niiden taustalla on usein rakenteellinen kehityshäiriö tai geneettinen vika, mutta monien sairauksien patofysiologia tunnetaan vielä puutteellisesti.

Lasten maksasairauksien diagnostiikan ja hoidon viimeaikaisesta edistymisestä huolimatta 5–10 lasta päätyy vuosittain maksansiirtoon. Vaikka yhä useampi potilas selviytyy aikuiseksi ilman maksansiirtoa, saattaa lapsuudessa hoidettu maksasairaus edetä ja altistaa uusille komplikaatioille sekä muille terveysongelmille. Pitkäaikaisseurannan ja siirtymisen aikuisterveydenhoitoon (transitio) päämäärä on näiden komplikaatioiden ja ongelmien tunnistaminen ja tehokas hoito.

Pitkäaikaisseurantaa vaativia sairauksia

Neonataalikolestaasissa vastasyntyneen sapenvirtaus on häiriintynyt, mikä aiheuttaa konjugoituneen hyperbilirubinemian (1,2). Vastasyntyneen keltaisuus ei ole siis aina harmitonta ja ohimenevää eikä neonataalikolestaasi aivan harvinainen sairaus. Sen esiintyvyydeksi arvioidaan 1/2 500 vastasyntynyttä (2).

Vastasyntyneen kolestaasin aiheuttajista tunnetaan jo yli 100 erilaista geneettistä poikkeamaa tai sairautta (TAULUKOT 1 ja 2). Tavallisia altistavia tekijöitä ovat infektiot, keskosuus ja suonensisäinen ravitsemus. Tärkein hoidettavissa oleva neonataalikolestaasin syy on sappitietatresia (1,2). Ymmärrys neonataalikolestaasin geneettisistä syistä on lisääntynyt merkittävästi aivan viime vuosina. Koska kolestaattisen maksavaurion histologinen löydös on epäspesifinen, on molekyylogeneettisillä tutkimuksilla keskeinen rooli neonataalikolestaasin diagnosoinnissa (2–4).

Harvinaisia geneettisiä syitä ovat etenevät perinnalliset maksansisäiset kolestaasit (PFIC),

TAULUKKO 1. Vastasyntyneen kolestaasia aiheuttavia maksan ja sappiteiden sairauksia.

Sairaus	Aiheuttaja (geeni)	Periytyminen	Maksalöydös
Idiopaattinen neonataali-kolestaasi	Tuntematon	Ei	Kolestaasi, tulehdus
Sappitieatresia	Tuntematon	Ei	Kolestaasi, tulehdus, fibroosi
Sapenjohtimen kysta	Pankreatikobiliaarinen maljunktio	Ei	Kolestaasi, fibroosi
Etenevä maksansisäinen kolestaasi	<i>ATP8B1, ABCB11, ABCB4, NR1H4, MYO5B, TJP2</i>	Autosomissa peittyvästi	Kolestaasi, kirroosi
Alagillen oireyhtymä	<i>JAG1, NOTCH2</i>	Autosomissa peittyvästi	Kolestaasi
Gestational alloimmune liver disease	Tuntematon alloimmu-nisaatio	Ei	Kolestaasi, maksasoluvaurio
Suolen vajaatoimintaan liittyvä maksasairaus	Suonensisäinen ravitsemus, suolen osapoisto tai suolen häiriintynyt toiminta	Ei	Kolestaasi, tulehdus, steatoosi ja fibroosi
Infektiot	Virukset (CMV, adenovirus, HHV6) ja gramnegatiiviset bakteerit	Ei	Kolestaasi, maksasoluvaurio
Sappihappoaineenvaihdunnan häiriö	Useita geneettisiä poikkeavuuksia	Yleensä autosomissa peittyvästi	Kolestaasi, hoitamattomana maksasoluvaurio ja kirroosi
Tyypin C Niemann-Pickin tauti	<i>NPC1, NPC2</i>	Autosomissa peittyvästi	Kolestaasi
Kystinen fibroosi	<i>CFTR</i>	Autosomissa peittyvästi	Kolestaasi, maksasoluvaurio, kirroosi
Alfa ₁ -antitrypsiinipuutos	<i>SERPINA1</i>	Autosomissa peittyvästi	Kolestaasi, maksasoluvaurio, kirroosi
Bilirubiiniaineenvaihdunnan häiriö	Dubin-Johnson/ <i>ABCC2</i>	Autosomissa peittyvästi	Ohimenevä neonataalikolestaasi

CMV = sytomegalovirus, HHV = herpesvirus

TAULUKKO 2. Synnynnäisiä maksan aineenvaihduntasairauksia.

Sairaus	Aiheuttaja (geeni)	Periytyminen	Maksalöydös
Lysinuurinen proteiini-intoleranssi	<i>SLC7A7</i>	Autosomissa peittyvästi	Maksasoluvaurio, hepatomegalia
Mitokondriaudit	<i>DGUOK, MPV17, POLG</i>	Autosomissa peittyvästi	Kolestaasi, maksasoluvaurio, steatoosi
Tyypin 1 tyrosinemia	<i>FAH</i>	Autosomissa peittyvästi	Maksasoluvaurio, hoitamattomana kirroosi
Ureakierron häiriöt	<i>OTC</i>	X-kromosomissa	Hyperammonemia, maksasoluvaurio
Wilsonin tauti	<i>ATP7</i>	Autosomissa peittyvästi	Maksasoluvaurio, hoitamattomana kirroosi
Synnynnäinen fruktoosi-intoleranssi	<i>ALDOB</i>	Autosomissa peittyvästi	Maksasoluvaurio, hoitamattomana kirroosi
Rasvahappojen pilkkoutumishäiriö, LCHAD-puutos	<i>HADHA</i>	Autosomissa peittyvästi	Maksasoluvaurio, steatoosi
Tyypin 1a glykogenoosi	<i>G6PC</i>	Autosomissa peittyvästi	Maksasoluvaurio, hepatomegalia
Tyypin 3 glykogenoosi	<i>AGL</i>	Autosomissa peittyvästi	Maksasoluvaurio, hepatomegalia
Tyypin 6 ja 9 glykogenoosit	<i>PHKA/PHKB</i>	X-kromosomissa (<i>PHKA</i>), autosomissa peittyvästi (<i>PHKB</i>)	Maksasoluvaurio, kolestaasi, hepatomegalia, kirroosi

joista PFIC1/ATP8B1 ja PFIC2/ABCB11 aiheuttavat tyypillisesti vaikean kolestaasin ilman plasman gammaglutamyyli transferaasi (GT) -pitoisuuden suurenemista. PFIC3/ABCB4 todetaan vain harvoin imeväisiässä, ja se voi ilmetä vasta aikuisiässä sappikivitautina (2,5).

Familiaaliset kolestaasit sekä Alagillen oireyhtymä aiheuttavat vaikeaa kroonista kutinaa paljon ennen kolestaattisen maksavaurion etenemistä kirroosiksi. Kirurginen sappidiversio (sappirakkoavanne tai ileumin ohitusleikkaus) voi hillitä lääkehoidolle resistenttiä kutinaa merkittävästi ja hidastaa maksavaurion etenemistä (6,7). Silti hallitsematon kutina voi olla maksansiirron aihe jo ennen kouluikää. Kutinan vaikeus korreloi huonosti seerumin sappihappopitoisuuksiin, ja sen perimmäinen etiologia on edelleen avoin.

Alfa₁-antitrypsiinin puutoksen aiheuttama neonataalikolestaasi on Suomessa melko harvinainen, mikä johtuu kyseisen geenimutaation pienestä esiintyvyydestä. Idiopaattisen ohimevän neonataalikolestaasin (10–20 % tapauksista) pitkäaikaisennuste vaikuttaa hyvältä, joskin vaikean alkuvaiheen jälkeen maksan fibrotisoituminen voi olla huomattavaa ja saattaa altistaa maksasolusyövän kehittymiselle myöhemmällä iällä (TAULUKKO 3) (8).

Sappitieatresia on vain imeväisillä esiintyvä (1/18 000 vastasyntynyttä) etiologialtaan epäselvä kolangiopatia, jossa sekä maksan ulko- että sisäpuoliset sappitiehyet vaurioituvat nopeasti syntymän jälkeen (9,10). Sappitiehyiden tulehduksen ja arpeutumisen seurauksena nopeasti etenevä kolestaasi pyritään laukaisemaan mahdollisimman aikaisessa vaiheessa kirurgisesti portoenterostomialla, jossa ohutsuoli liitetään maksaportin sappitiehyihin (11). Mikäli leikkaus ei laukaise kolestaasia, potilaat päätyvät maksansiirtoon ennen kahden vuoden ikää.

Suomessa noin 75 % portoenterostomialeikkauksista onnistuu, jolloin plasman bilirubiinipitoisuudet normalisoituvat muutamassa kuukaudessa (10). Koska onnistuneesta leikkauksesta huolimatta maksansisäisten sappitiehyiden krooninen kolangiopatia etenee vaihtelevalla nopeudella maksakirroosiin, alle puolet potilaista selviää aikuiseksi ilman elinsiirtoa (12). Aikuisikään mennessä 60 %:lla potilais-

ta on portahypertension seurauksena suurentunut perna, trombosytopenia ja ruokatorven suonikohjuja, jotka vaativat suurentuneen vuotoriskin vuoksi säännöllistä endoskooppista seurantaa ja hoitoa. Myös askiteksen sekä hepatopulmonaalisen oireyhtymän ja portopulmonaalisen hypertension kehittyminen portahypertension seurauksena on mahdollista.

Bakteerien aiheuttamia sappitietulehduksia esiintyy melko yleisesti estolääkityksestä huolimatta, ja ne hoidetaan pitkäkestoisella suonensisäisellä mikrobilääkityksellä. Kroonisesti vaurioituneen maksan suurentuneen syöpäriskin vuoksi tiheää kaikukuvausseurantaa täydennetään maksan magneettikuvauksella muutaman vuoden välein (12). Oman maksansa kanssa elävien sappitieatresiapotilaiden pitkäaikaisseurannan päättävöitteitä ovat kirroosin ja portahypertension komplikaatioiden aikainen tunnistaminen ja hoito sekä maksansiirron optimaalinen ajoitus (TAULUKKO 3).

Sapenjohtimen kysta on harvinainen sappiteiden kehityshäiriö, jossa sapenjohtimen palomainen tai pitkittäinen fusiforminen laajentuma aiheuttaa sapenvirtauksen häiriintymisen, sappitie- ja haimatulehduksia sekä lisääntyneen sappiteiden syöpäriskin (13,14). Keskimääräinen ikä diagnoosihetkellä on 2–4 vuotta. Kaikkiaan noin 80 % sapenjohtimen kystista todetaan lapsuudessa ja osa jo ennen syntymää sikiön kaikukuvauksessa (13).

Hoitona on sappirakon ja maksanulkoisten sappiteiden mahdollisimman täydellinen poisto ja yhdistäminen ohutsuolen alkuosaan (hepatikojejunostomia) (13,15). Leikkaus altistaa suolesta sappiteihin nousevien bakteerien aiheuttamille tulehduksille etenkin, jos sappitie-suoliliitos arpeutumisen seurauksena myöhemmin ahtautuu ja muodostuu sappitiehytkiviä (16,17). Seurannassa sappitietulehdukseksi tulkittavia infektoita, joihin liittyy maksa-arvojen suurenemista, esiintyy noin 15–20 %:lla potilaista (15,17). Sappitie-suoliliitoksen ahtautuminen aiheuttaa edetessään maksansisäisten sappitiehyiden poikkeavaa laajentumista, mikä tulee selvittää kaiku- tai magneettikuvauksella ainakin sappitietulehduksen uusiutuessa.

Leikkaukseen ei täysin poista sapenjohtimen kystaan liittyvää 10 %:n syöpäriskiä, ja lapsuu-

TAULUKKO 3. Lasten maksa- ja sappitesairauksiin liittyviä keskeisiä maksaongelmia ja niiden pitkäaikaisseurantasuositus aikuisiässä.

Maksasairaus	Merkittävimmät pitkäaikaisongelmat	Keskeiset seurantatutkimukset	Seurantatiheys
Persistentti neonataali-kolestaasi	Kolestaasi, maksan arpilisa ja kirroosi, vaikea kutina, portahypertensio, suurentunut maksasolusyvän riski	Maksan toimintakokeet, kasvainmerkkiaineet, kuvantaminen (kaiku- tai magneettikuvaus), elastografia, kutinan varhainen hoito	Tapauskohtaisesti, oma yliopisto- tai keskussairaala
Sappitieatresia	Maksakirroosi, splenomegalia, trombosytopenia, ruokatorven suonikohjut, sappitietulehdukset, sappilammikot, kolestaasin uusiutuminen, maksakasvaimet	Maksan toimintakokeet, verokuva, kasvainmerkkiaineet, kuvantaminen (kaiku- tai magneettikuvaus), elastografia, suonikohjujen endoskooppinen vuotoprofylaksi	Vähintään vuosittain, HUS ja oma yliopistosairaala
Sapenjohdinkysta	Sappitie-suoliliitoksen ahtautuminen, sappitietulehdukset, haimatulehdukset, suurentunut sappitiefsyöpäriski	Maksan toimintakokeet, kasvainmerkkiaineet, kuvantaminen (kaiku- tai magneettikuvaus)	Vuosittain, oma yliopisto- tai keskussairaala
Maksanulkoinen porttilaskimotukos	Ruokatorven suonikohjut, splenomegalia, pansytopenia, portahypertensiivinen biliopatia, leikatuilla suntin tukkeutuminen	Maksan toimintakokeet, verokuva, kuvantaminen (kaikukuvaus), suonikohjujen endoskooppinen vuotoprofylaksi, leikatuilla suntin kuvantaminen (kaikukuvaus tai TT-angiografia)	Vähintään vuosittain, HUS ja oma yliopistosairaala
ARPKD ja synnynäinen maksa-fibroosi	Splenomegalia, trombosytopenia, ruokatorven suonikohjut, sappitietulehdukset, maksakasvaimet	Maksan toimintakokeet, verokuva, kasvainmerkkiaineet, kuvantaminen (kaiku- tai magneettikuvaus), variksen endoskooppinen vuotoprofylaksi	Vähintään vuosittain, HUS ja oma yliopistosairaala
Suolen vaikeaan vajaatoimintaan liittyvä maksavaurio	Etenkin alkuvaiheessa kolestaasi, myöhemmin maksan rasvoittuminen ja arpilisa	Maksan toimintakokeet, kuvantaminen (kaikukuvaus), elastografia	Tapauskohtaisesti, oma yliopisto- tai keskussairaala

ARPKD = autosomissa vallitsevasti periytyvä munuaisten monirakkulatauti, kasvainmerkkiaineet = alfafetoproteiini (AFP) ja hiilihydraattiantigeeni 19-9 (CA 19-9), TT = tietokonetomografia

dessa leikatuille suositellaan pysyvää seurantaa (14,18). Seurannan pääasiallinen tavoite on tunnistaa sappitie-suoliliitoksen ahtautuminen ajoissa ja pyrkiä hoitamaan se laajentamalla pysyvien vaurioiden ehkäisemiseksi (**TAULUKKO 3**).

Primaarinen sklerosoiva kolangiitti (PSC) on sappiteiden autoimmuunisairaus, joka johtaa niiden tulehdukseen, strikturoitumiseen ja suurentuneeseen syöpäriskiin. PSC liittyy yleisesti tulehdukselliseen suolistosairautteen (IBD) mutta voi esiintyä myös itsenäisesti tai liittyä autoimmuunihepatiittiin.

Lasten PSC:n esiintyvyydeksi on esitetty 0,2/100 000. Laajassa monikeskustutkimuksessa 30 % lapsipotilaista (ikä diagnoosihetkellä noin 10,5 v) oli kymmenen vuoden kuluttua ajautunut maksansiirtoon portahypertension tai sappitiekomplikaatioiden vuoksi (19). Tässä 781 lapsipotilaan aineistossa samanaikainen

IBD-diagnoosi ja pienten sappiteiden affisio paransivat ennustetta (19).

Lasten PSC:n toteamisessa tärkeää on matala kynnys etenkin riskipotilaiden diagnostiisiin tutkimuksiin (IBD). Näistä ensisijainen tutkimus on sappiteiden magneettikuvaus (MRCP). Tauti etenee usein vähäoireisena, ja maksa-arterit saattavat vaihdella ja olla vain niukasti suurentuneita. Lapsilla etenkin suurentunut GT-pitoisuus viittaa aggressiivisempaan tautimuotoon ja huonontuneeseen ennusteeseen (20).

Lasten PSC:ssä aktiivinen tulehduskomponentti voi olla huomattava. Tällainen autoimmuuni sklerosoiva kolangiitti (ASC) voi esiintyä itsenäisesti, edeltää IBD-diagnoosia jopa vuosilla tai liittyä autoimmuunihepatiittiin. PSC:tä sairastavan IBD voi olla hyvin vähäoireinen, ja ulosteen kalprotektiiniseulonta on tarpeen myös oireettomille. Autoimmuunihapatiitti on lapsipotilailla harvinainen, eikä sen

esiintyvyys vaikuta lisääntyvän, toisin kuin IBD:n ja siihen liittyvän PSC:n (21). Kun autoimmuunihepatiitin lääkehoitoon saadaan vaste, sen ennuste on yleensä hyvä, vaikka lapsena sairastuneiden riski joutua maksansiirtoon kymmenen vuoden kuluessa onkin noin 10 %. Lapsuudessa todetun PSC:n ja autoimmuunihepatiitin seurannassa aikuispuolelle siirtymisen jälkeen noudatetaan aikuispotilaiden seurantakäytäntöä.

Maksanulkoinen porttilaskimotukos ilman akuutteja oireita johtaa vaikeaan portahypertensioon ilman maksan vajaatoimintaa, ja tukkeutunutta porttilaskimoa ympäröi yleensä tiheän uudissuoniverkoston muodostama kavernooma (22). Diagnoosiin päästään keskimäärin yhdeksän vuoden iässä portahypertension komplikaatioiden kuten splenomegalian, hypersplenismin tai suonikohjuvuodon perusteella (23). Porttilaskimotukos on yksi yleisimmistä lasten verioksennuksen syistä, ja uusia tapauksia todetaan 2–3 vuodessa.

Taudin etiologia on epäselvä, mutta keskosen napalaskimokatetri on merkittävä sille altistava tekijä. Valtaosa potilaista hoidetaan tukoksen ohittavalla mesoportaalisella (Rex) tai perna- ja munuaislaskimon välisellä splenorenaalisella sunttileikkauksella, jolloin portahypertensio väistyy ja seuranta kohdistuu suntin avoinna pysymiseen (22,23). Keskeinen osa leikkauksiin soveltumattomien potilaiden seurantaa on ruokatorven suonikohjujen kumilenkkihoito toistetuissa endoskopiaissa vuotojen ehkäisemiseksi (**TAULUKKO 3**).

Tavallisimpien portahypertension komplikaatioiden lisäksi seurannassa kiinnitetään huomiota myös siitä johtuvien sappitie ongelmien ja hepatopulmonaalisen oireyhtymän mahdollisuuteen. Seurannassa suurentuva plasman ammoniumionipitoisuus voi viitata spontaanin portosysteemisen suntin kehittymiseen ja enkefalopatiariskiä, joka on mahdollinen myös splenorenaalisen sunttileikkauksen jälkeen.

Maksan monirakkulatauti ja synnynnäinen maksafibroosi ovat harvinaisia synnynnäisiä sappiteiden kehityshäiriöitä, jotka aiheuttavat maksan sidekudoslisää ja sappiteiden rakkulamaisia laajentumia. Niiden on osoitettu johtuvan joko suoraan tai välillisesti

Ydinasiat

- ▶ Lasten maksasairaudet ovat heterogeeninen joukko harvinaisia sairauksia, joita todetaan maassamme vuosittain yhteensä muutamia kymmeniä.
- ▶ Yhä useampi potilas selviytyy aikuiseksi ilman maksansiirtoa.
- ▶ Mahdollisia pitkäaikaisongelmia ovat maksan toiminnan heikkeneminen, portahypertensio, sappitietulehdukset ja suurentunut maksakasvainten riski.
- ▶ Lapsena sairastuneet potilaat altistuvat myös muille terveysongelmille sekä neurologisille ja psykososiaalisille vaikeuksille.
- ▶ Pitkäaikaisseurannan ja transition päämäärä on näiden komplikaatioiden ja ongelmien tunnistaminen ja hoito.

sappiepiteelin värekarvojen (cilium) rakennetta tai toimintaa säätelevien molekyylien poikkeavuuksista (24). Värekarvoja on sappiteiden lisäksi muun muassa munuaistiehyiden epiteelillä, ja monirakkulatautiin liittyy yleensä muutoksia myös muissa parenkymielimissä, esimerkiksi autosomissa vallitsevasti (ADPKD) tai peittyvästi (ARPKD) periytyvä munuaisten monirakkulatauti.

ARPKD on harvinainen (1:10 000–40 000) mutta merkittävin maksan toimintahäiriöön johtava lasten monirakkulatauti. Sen aiheuttaa mutaatio värekarvojen fibrokystiiniä koodaavassa *PKHD-1*-geenissä. Suomalaisväestössä noin 75 %:ssa ARPKD-tapauksista todetaan jokin kolmesta valtamutaatiosta (c.1486C>T, c.10412T>G ja c.107C>T). Taudin kliininen kuva voi vaihdella hyvin lieväoireisesta vaikeaan munuais- ja maksavaurioon johtavaan tautimuotoon.

ARPKD:hen liittyy syntymekanismiltaan epäselvä synnynnäinen maksafibroosi, joka voi aiheuttaa splenohepatomegaliaa (59 %), portahypertensiota (48 %) ja ruokatorven suonikohjuja (30 %). Potilaista 5–37 % tarvitsee maksansiirron ja noin puolet munuaisensiirron, jotka suoritetaan usein yhdistelmäsiirtona

(25,26). ARPKD:tä sairastavien lasten seurannassa on huomioitava mahdollisesti etenevä maksafibroosi ja sen liitännäisongelmat (**TAULUKKO 3**).

ADPKD on yleisin (1:400–2 500) monirakulatauti (27). Toisin kuin aikuisilla ADPKD-potilailla, tautia sairastavista lapsista ja nuorista alle 5 %:lla todetaan maksarakkuloita, eikä rutiinimaista maksan seurantaa suositella lapsille (27).

Aineenvaihduntasairaudet aiheuttavat 10–15 % lasten akuuteista maksan toimintahäiriöistä (**TAULUKKO 2**). Ne ilmenevät usein imeväisiässä, ja alle kaksivuotiailla niiden osuus nousee 30–50 %:iin. Noin kolmannes kaikista lasten maksasairauksista johtuu jostain aineenvaihduntasairaudesta, ja lasten maksansiirroista noin 10 % tehdään niiden vuoksi (28).

Maksan toimintaan vaikuttavat aineenvaihduntasairaudet voidaan karkeasti jakaa suoran maksasoluvaurion aiheuttaviin aineenvaihduntareittien häiriöihin, jotka voivat ilmetä vastasyntyneen tai imeväisen akuuttina metabolisena kriisinä, ja välillisen maksavaurion aiheuttaviin kertymäsairauksiin, joiden oireisto kehittyy hitaasti myöhemmällä iällä. Vaikka yksittäiset aineenvaihduntasairaudet ovat erittäin harvinaisia, niiden selvittely on keskeinen osa lasten maksasairauksien erotusdiagnoosiikkaa.

Suomessa yleisimmin tavattavia maksan toimintahäiriöön johtavia aineenvaihduntasairauksia ovat alfa₁-antitrypsiinin puutos (PiZZ-muoto), autosomissa peittyvästi periytyvät tyrosinemia ja fruktoosi-intoleranssi, glykogenoosit (tyypit 1, 3 ja 6), ureakierron häiriöihin kuuluva ornitiinitranskاربamylaasin puutos, suomalaisen tautiperintöön kuuluva lysinuurinen proteiini-intoleranssi, mitokondriaalinen pitkäketjuisten rasvahappojen pilkkoutumishäiriö LCHAD-puutos ja peittyvästi periytyvä kuparinkertymäsairaus Wilsonin tauti (29).

Aineenvaihduntasairauksien diagnoosiikka ja sen myötä hoitomahdollisuudet ovat parantuneet geneettisten tutkimusten kehittymisen seurauksena. Esimerkiksi maksansiirtojen tarve tyypin 1 tyrosinemian ja Wilsonin taudin vuoksi on vähentynyt viime vuosikymmenen aikana selvästi. Aineenvaihduntasairauksiin liittyvän maksavaurion seuranta suunnitellaan

yksilöllisesti etiologian perusteella.

Rasvamaksatauti alkaa yhä useammin jo lapsuudessa. Mitä nuoremasta lapsesta on kyse, sitä huolellisemmin erotusdiagnostiset tutkimukset tulee tehdä. Aiheesta on vastikään julkaistu katsaus Aikakauskirjassa (30).

Suolen vaikeaan vajaatoimintaan liittyvä maksavaurio voidaan todeta histologisesti 70 %:lla suolen vaikeaa vajaatoimintaa sairastavista imeväisistä. Sen tärkeimmät riskitekijät ovat suonensisäinen ravitsemus ja laajamittainen suolen osapoisto (31). Etenkin suonensisäisen ravitsemuksen jatkuessa kolestaasi voi edetä sappikirroosiin (32).

Elastografialla todettavan maksan jäykkyyden lisääntymisen ja suurentuneista maksa-arvoista GT-pitoisuuden avulla tunnistetaan riskipotilaat luotettavimmin (31). Toisaalta myös vuosia pitkäkestoisesta suonensisäisestä ravitsemuksesta vieroittumisen jälkeen 30–50 %:lla potilaista voidaan todeta merkittävää maksan arpilisää ja rasvoittumista, joiden kliininen merkitys ja ennuste ovat toistaiseksi epäselviä (33,34). Laajasta suolen osapoistosta johtuvat lukuisat patofysiologiset muutokset jäljelle jääneen suolen toiminnassa saattavat myös haitata maksan terveyttä (31,32). Seurannan pääasiallinen tarkoitus on tunnistaa aktiivinen kolestaattinen maksavaurio ja estää sen eteneminen sekä tunnistaa kroonisen maksasairauden komplikaatiot (**TAULUKKO 3**).

Seuranta ja liitännäisongelmien huomiointi

Pitkäaikainen maksasairaus ja etenevä arpilisä voivat aiheuttaa maksan synteesisikyvyn heikentymisen ja portahypertension liitännäisongelmien. Maksan toiminnan, portahypertension komplikaatioiden ja maksakasvainten seuranta on keskeistä lasten kroonisten maksasairauksien seurannassa (**TAULUKKO 3**). Aikuislääkäreiden hoitoon ehtineen, lapsena sairastuneen potilaan maksan vaurioituminen on voinut kestää jo lähes 20 vuotta, mikä tulee huomioda erityisesti kroonisiin kolangiopatioihin (PSC, sappitieatresia, persistentti neonataalikolestaasi) liittyvän lisääntyneen syöpärisikin seurannassa (35).

TAULUKKO 4. Lasten maksasairauksiin liittyviä ja niiden seurannassa huomioitavia terveysongelmia.

Ongelma	Seuraus	Mahdolliset oireet ja löydökset	Hoito, tukitoimet, seuranta ¹
Vähentynyt ruokahalu ja imeytymishäiriö	Yksittäisten ravinto- aineiden puutos Yleistynyt vajaa- ravitus	K-vitamiiniriippuvainen hyttymisvaje Kasvuhäiriö, pienpai- noisuus	Ravitsemusterapeutin arvio ja pitkäaikais- seuranta Tarvittaessa lihaksensisäinen vitamiinilisä (ADEK-vitamiinit)
Luustoaineenvaihdun- nan häiriöt	Osteoporoosi	Harventunut luuston tiheys Murtumat	Luuntiheysmittaukset Tarvittaessa vitamiini- ja kalsiumkorvausten li- säksi alfakalsidoli, bisfosfonaatti tai molemmat
Neurokognition ja motoriikan vaikeudet	Oppimisvaikeudet	Letargia, apatia Ataksia Hyperammonemia	Lastenneurologin kehitysarvio Vitamiinipitoisuudet Hyperammonemian hoito
Psykososiaalinen kehi- tyksen viivästyminen	Itsenäistymisen vaikeus Koulunkäynnin ja ammattipintojen vaikeudet Taloudellinen pärjääminen	Masennus	Psykologinen arvio ja tuki Sosiaalityöntekijän arvio
Muiden elinten liitän- näissairaudet	Munuaisten toiminta Keuhkojen toiminta Kardiomyopatia	Väsymys, turvotukset Hengenahdistus, happivajaus Suorituskyvyn heikke- neminen	Munuaisten toiminnan seuranta Happikyllästeisyyden mittausta lapsen ollessa makuu- ja seisoma-asennossa

¹Esitetyt tukitoimet ja seuranta jatkuvat varhaislapsuudesta aikuisikään.

Lasten kroonisiin maksasairauksiin liittyy usein myös muita seurannan kannalta keskeisiä terveysongelmia (**TAULUKKO 4**). Erityisesti sappitieatresiassa ja muissa kolestaattisissa sairauksissa maksan toimintahäiriö voi lisätä osteoporoosiriskiä, aiheuttaa murtumia ja kasvuhäiriöitä sekä vaikuttaa haitallisesti neurokognitiiviseen ja motoriseen kehitykseen (36–38). Lasten maksasairauksien menestyksellisen hoito ja seurannan suunnittelu edellyttävät moniammatillisen ryhmän aktiivista osallistumista (18,35,38). Hyvä esimerkki tästä on sappitieatresiapotilaiden hoidon ja seurannan keskittäminen HUS:n Uuteen lastensairaalaan (10).

Kroonista maksasairautta potevien lasten ennuste on parantunut viime vuosikymmenten aikana, ja aikuisyksiköiden seurantaan siirtyä vuosittain suureneva joukko maksansiirron vältäneitä kroonista maksasairautta sairastavia nuoria. Aikuis- ja lastenlääkäreiden välinen aktiivinen yhteistyö on ensiarvoisen tärkeää onnistuneen transition toteutumisessa (35).

Lopuksi

Lasten maksa- ja sappitiesairauksien moninaisuus tekee niiden pitkäaikaisseurannasta vaativaa. Vaikka monet kroonisen maksasairauden komplikaatiot ovat niille yhteisiä, yksittäisten sairauksien taudinkuvaan ja kulkuun liittyy runsaasti vain kyseiselle sairaudelle ominaisia erityispiirteitä.

Lasten harvinaisten maksasairauksien seurantavastuun keskittäminen riittävän suuriin moniammatillisiin yksikköihin valituille vastuuhenkilöille helpottaa näiden erityispiirteiden tunnistamista ja huomioimista myös aikuisiässä, mikä parantaa potilaiden ennustetta. Aikuis- ja lastenlääkäreiden välisen vuoropuhelun ja tehokkaan tiedonkulun jatkuminen myös hoidon transition jälkeen luo parhaat edellytykset jatkuvalle tiedon lisääntymiselle, samalla kun opimme yhä enemmän lasten maksasairauksien pitkäaikaistuloksista suurenevan potilasjoukon ja pitenevän seuranta-ajan myötä. ■

KIRJALLISUUTTA

- Merras-Salmio L, Pakarinen M. Vastasyntyneen keltaisuus ei ole aina harmitonta. *Suom Lääkäril* 2016;71:1139–43.
- Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:346–60.
- Karpen SJ, Kamath BM, Alexander JJ, ym. Use of a comprehensive 66-gene cholestasis sequencing panel in 2171 cholestatic infants, children, and young adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72:654–60.
- Nicastro E, Di Grogio A, Marchetti D, ym. Diagnostic yield of an algorithm for neonatal and infantile cholestasis integrating next-generation sequencing. *J Pediatr* 2019;211:54–62.
- Felzen A, Verkade HJ. The spectrum of progressive familial intrahepatic cholestasis: update on pathophysiology and emerging treatments. *Eur J Med Genet* 2021;64:104317. DOI: 10.1016/j.ejmg.2021.104317.
- Verkade HJ, Thompson RJ, Arnell H, ym. Systematic review and meta-analysis: partial external biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:176–83.
- Wang KS, Tiao G, Bass LM, ym. Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis. *Hepatology* 2017;65:1645–54.
- Hertel PM, Hawthorne K, Kim S, ym. Presentation and outcomes of infants with idiopathic cholestasis: a multicenter prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;73:478–84.
- Lampela H, Pakarinen M. Sappitietärsia. *Duodecim* 2013;129:1485–93.
- Hukkinen M, Kerola A, Lohi J, ym. Treatment policy and liver histopathology predict biliary atresia outcomes: results after national centralization and protocol biopsies. *J Am Coll Surg* 2018;226:46–57.
- Pakarinen MP, Rintala RJ. Surgery of biliary atresia. *Scand J Surg* 2011;100:49–53.
- Hukkinen M, Ruuska S, Pihlajoki M, ym. Long-term outcomes of biliary atresia patients surviving with their native livers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, julkaistu verkossa 4.9.2021. DOI: 10.1016/j.bpg.2021.101764.
- Makin E, Davenport M. Understanding of choledochal malformations. *Arch Dis Child* 2012;97:69–72.
- ten Hove A, de Meijer VE, Hulscher JB, ym. Meta-analysis of risk of developing malignancy in congenital choledochal malformation. *Br J Surg* 2018;105:482–90.
- Hukkinen M, Björnland K, Gatzinsky V, ym. Management strategies and treatment results of pediatric choledochal malformations in the Nordic countries. *HPB (Oxford)* 2020;22:161–8.
- Hyvärinen I, Hukkinen M, Kivisaari R, ym. Long-term morbidity of choledochal malformations in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72:820–5.
- de Kleine, ten Hove A, Hulscher JBF. Long-term morbidity and follow-up after choledochal malformation surgery: a plea for a quality of life study. *Semin Pediatr Surg* 2020;29:150942. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150942.
- Aspelund G, Mahdi EM, Rothstein DH, ym. Transitional care for patients with surgical pediatric hepatobiliary disease: choledochal cysts and biliary atresia. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:966–74.
- Deneau M, El-Matary W, Valentino PL, ym. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology* 2017;66:518–27.
- Deneau MR, Mack C, Abdou R, ym. Gamma glutamyltransferase reduction is associated with favorable outcomes in pediatric primary sclerosing cholangitis. *Hepatol Commun* 2018;2:1369–78.
- Floreani A, Liberal R, Vergani D, ym. Autoimmune hepatitis: contrasts and comparisons in children and adults - a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;46:7–16.
- Luoto TT, Pakarinen MP. Evolving management of paediatric portal hypertension. *Arch Dis Child* 2021;106:939–40.
- Luoto TT, Koivusalo AI, Pakarinen MP. Long-term outcomes and health perceptions in pediatric-onset portal hypertension complicated by varices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:628–34.
- Lee-Lawa PY, van de Laarschotb LFM, Banalesa JM, ym. Genetics of polycystic liver diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2019;35:65–72.
- Luoto TT, Pakarinen MP, Jahnukainen T, ym. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;59:190–6.
- Ko JS, Ji NJ, Suh KS, ym. Pediatric liver transplantation for fibropolycystic liver disease. *Pediatr Transplant* 2012;16:195–200.
- Gimpel C, Bergmann C, Bockenhauer D, ym. International consensus statement on the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and young people. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:713–26.
- Ferreira CR, Cassiman D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Mol Genet Metab* 2019;127:117–21.
- Jalanko H. Lasten maksasairaudet. Kirjassa: Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen M, Puolakkainen P, toim. *Gastroenterologia ja hepatologia*. Helsinki: Duodecim 2018, s. 933–41.
- Lehtimäki M, Ärelä L, Hiltunen P, ym. Lasten ja nuorten rasvamaksatauti. *Duodecim* 2021;137:1622–30.
- Mutanen A, Lohi J, Merras-Salmio L, ym. Prediction, identification and progression of histopathological liver disease activity in children with intestinal failure. *J Hepatol* 2021;74:593–602.
- Khalaf RT, Sokol RJ. New insights into intestinal failure-associated liver disease in children. *Hepatology* 2020;71:1486–98.
- Mutanen A, Lohi J, Heikkilä P, ym. Persistent abnormal liver fibrosis after weaning off parenteral nutrition in pediatric intestinal failure. *Hepatology* 2013;58:729–38.
- Mutanen A, Heikkilä P, Lohi J, ym. Serum FGF21 increases with hepatic fat accumulation in pediatric onset intestinal failure. *J Hepatol* 2014;60:183–90.
- Joshi D, Gupta N, Samyn M, ym. The management of childhood liver diseases in adulthood. *J Hepatol* 2017;66:631–44.
- Ruuska S, Lähteenmäki M, Häyrynen T, ym. Neurocognitive and motor functions in biliary atresia patients: a cross-sectional, prospective national cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;73:491–8.
- Ruuska S, Laakso S, Leskinen O, ym. Impaired bone health in children with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:707–12.
- Samyn M. Transitional care of biliary atresia. *Semin Pediatr Surg* 2020;29:150948. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150948.

MIKKO P. PAKARINEN, lastenkirurgian professori
LAURA MERRAS-SALMIO, lastentautien erikoislääkäri, dosentti
TIMO JAHNUKAINEN, lastentautien erikoislääkäri, dosentti
 HUS, Uusi lastensairaala

VASTUUTOIMITTAJA
 Ville Sallinen

SIDONNAISUUDET

Mikko Pakarinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Takeda, Shire, Mirum Pharmaceuticals, Intercept), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Shire, Baxter, Astellas), luottamustoimet (ERNICA, EUPSA)

Laura Merras-Salmio: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Shire, Baxter, Fresenius), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Tillotts, Shire), luottamustoimet (Suomen Gastroenterologiyhdistys, hallituksen jäsen 2016–)

Timo Jahnukainen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (IPNA 2019, Venetsia (työnantajan maksama))