

Tsöliaakia avaldumisvormid väljaspool seedetrakti: atüüpiline ja varjatud tsöliaakia

Oivi Uibo – TÜ lastekliinik, TÜ Kliinikumi lastekliinik

tsöliaakia, atüüpiline tsöliaakia, varjatud tsöliaakia, tsöliaakia riskirühmad, kaasuvad haigused

Tsöliaakia on üks sagedamini esinev krooniline haigus nii lastel kui ka täiskasvanutel, esinedes 1–2%-l rahvastikust. Nisu-, rukki-, odra- ja võimalik, et ka kaeravalkude poolt vallandatavad ja tsöliaakia autoantigeeni – inimese normaalse valgu, koe II tüüpi transglutaminaasi – vastu tekkivad autoimmuunreaktsioonid põhjustavad peensoole limaskesta kahjustuse ning autoimmuunreaktsioonid ka organismi muudes kudedes. Alates tsöliaakia autoantigeeni avastamisest 1997. aastal ei peeta tsöliaakiat enam ainult seedetrakti haiguseks. Umbes 60%-l kõikidest tsöliaakiahaigetest esineb tsöliaakia atüüpiline või varjatud haigusvorm, mille puhul ongi seedetrakti sümptomid tagasihoidlikud või puuduvad hoopiski. Seetõttu võivad aga tsöliaakiahaiged jääda õigeaegse diagnoosita. Õigel ajal diagnoosimata ja seega ka ravimata tsöliaakiahaigetel on risk tüsistuste, sealhulgas ka pahaloomuliste kasvajate tekkeks.

Tsöliaakia ehk gluteenenteropaatia on haigus, mille vallandavad päriliku eelsoodumusega isikutel nisust, rukkist, odrast ja võimalik, et ka kaerast valmistatud toidud ja tooted. Nendes teraviljades sisalduvate valkude toimel kahjustub tsöliaakiahaigel peensoole limaskest: järk-järgult hävivad peensoole limaskesta hatud kuni nende täieliku kaoni – atroofiani. Et just peensoole limaskesta hattude kaudu imenduvad organismi kõik toitained – valgud, lipiidid, samuti süsivesikud, vitamiinid, mineraalained ja mikroelemendid –, kujuneb kahjustunud peensoole limaskestaga tsöliaakiahaigel nende vaegus. Tsöliaakia tüüpilised haigusnähud – krooniline kõhulahtisus, kõhupuhitus, kõhnumine, kasvupeetus – väljendavadki malabsorptsioonisündroomi ehk toitainete kadu organismist. Tsöliaakia tüüpilist vormi ei ole keeruline õigel ajal diagnoosida, kui arst selle haiguse võimalusele mõtleb. Tsöliaakiahaige vaevused taanduvad ja peensoole limaskesta hatud taastuvad aga täielikult, kuid ainult siis, kui haige järgib rangelt nisu-, rukki-, odra- ja soovitatavalt ka kaeravaba dieeti. See niinimetatud gluteenivaba dieet ongi tsöliaakia ainus ravi, mida haige peab järgima väga rangelt kogu elu (1–3).

Kuigi esimesed andmed tsöliaakia kohta pärinevad II sajandist enne Kristuse sündi, selgus

haiguse põhiolemus alles 1997. aastal. Siis avastas Dieterich kaasautoritega, et nisus, rukkis, odras ja kaeras leiduvate valkude toimel kujuneb kahjustus inimese omaenese kudede vastu – tekib reaktsioon inimese normaalse valgu, koe II tüüpi transglutaminaasiga (4). See avastus andis teadmise, et tsöliaakia on autoimmuunhaigus. Nii võivadki tsöliaakia korral lisaks peensoole kahjustusele esineda muutused ka organismi muudes kudedes, näiteks närvisüsteemis. Autoimmuunprotsessidele tuginedes võib seletada ka mitmete seedetraktiväliste sümptomite esinemist tsöliaakiahaigetel.

Veel 1980. aastate alguses peeti tsöliaakiat kogu maailmas harva esinevaks ning peamiselt malabsorptsioonisündroomiga kulgevaks haiguseks. Paljudes maades korraldatud söeluuringutega selgus aga 1990. aastate alguseks, et tsöliaakiat esineb mitmeid, isegi kümneid kordi sagedamini, kui seda senini oli diagnoositud – kuni 2%-l rahvastikust – ning umbes 60%-l haigetest on tegemist hoopiski tsöliaakia atüüpilise või varjatud (ingl *silent*) haigusvormiga (2, 3, 5).

Tsöliaakia haigustunnused võivad avalduda esimest korda igas vanuses alates imikueast kuni täiskasvanueani. Teada on eripära, et mida noorem eas tsöliaakia avaldub, seda tüüpilisemad

on haigusnähud ning seda ägedam võib olla haiguse kulg. Mida hilisemas vanuses tsöliaakia avaldub, seda varjatum ehk atüüpilisem see võib olla (2, 3).

Atüüpiline ja varjatud tsöliaakia

Atüüpilise tsöliaakia puhul võib tüüpilisele tsöliaakiale iseloomulik malabsorptsioonisündroom olla tagasihoidlik ning umbes 30%-l haigetest see puudub hoopiski. Need haiged otsivad arstiabi seedetraktiivsete sümptomite tõttu.

Tsöliaakia varjatud vormiga haiged on ise küll kaebusteta, kuid nende tsöliaakia diagnoos on avastatud sageli just rahvastiku-uuringutel või ka tsöliaakia riskirühmade regulaarsetel uuringutel, näiteks tsöliaakiahaigete I astme sugulastel või tsöliaakiaga kindlalt kaasnevate haigustega isikutel (2, 3, 5).

Kogu maailmas juhitakse arstide tähelepanu ohule, et just atüüpilise kuluga ja varjatud haigusvormiga tsöliaakiajuhud võivad sageli jääda õigel ajal diagnoosimata. Seda kinnitavad Sandersi ja kaasautorite 2002. aastal avaldatud uurimistöö tulemused, et tsöliaakiahaigete sümptomite kestus enne tsöliaakia diagnoosimist oli keskmiselt 4,9 aastat (0,25–16 aastat) (6). Heeli ja Westi andmetel on Inglismaal iga diagnoositud tsöliaakiajuhu kohta avastamata kaheksa uut ja hoopiski atüüpilise kuluga haigusjuhtu (2). Soomes uuritud 1070 meditsiinitöötajast, kellest ühelgi polnud varem tsöliaakiat kahtlustatud, diagnoositi tsöliaakia 8 inimesel – kõigil atüüpilise kuluga (7). Eesti 1160 koolilapse hulgast avastasime tsöliaakia 4-l (1 haigusjuht 290 uuritu kohta), kellest kaks tütarlast olid kõhnunud ja ühel tütarlapsel esines kaks aastat kestnud ebaselge põhjusega rauavaegusaneemia, kuid siiski neist kellelgi ei olnud eelnevalt tsöliaakia kahtlust (8).

Atüüpilise või varjatud tsöliaakia tunnuseks võib olla vaid üks või ka mitu järgmisest loetelust (2, 5, 9–16): kõhnumine, kasvupeetus, ülekaalulisus või rasvumine, rauavaegusaneemia, jäävhamaste emaili ja struktuuri muutused, retsidiveeruvad aftoossed haavandid suu limaskestal, neuroloogilised ja psühhiaatrilised vaevused või haigused,

sugunäärmete funktsiooni häired, reumatoloogilised vaevused, osteopeenia või osteoporoos, transaminaaside hulga suurenemine veres ebaselge põhjuse tõttu.

Kõhnumine võib olla tsöliaakiahaige ainus sümptom, kusjuures haigel võivad puududa krooniline kõhulahtisus ning ka muud malabsorptsioonisündroomi sümptomid.

Kasvupeetus võib olla samuti tsöliaakia ainus sümptom. Kasvupeetuse põhjusena on diagnoositud tsöliaakiat 3–10%-l lühikese kasvuga isikutest, seega on tsöliaakia kasvupeetuse põhjustest sagedasem kui kasvuhormooni puudulikkus.

Ülekaalulisus või rasvumine ei ole tsöliaakiat välistav sümptom, esinedes tsöliaakiahaigetest isegi kuni kolmandikul.

Rauavaegusaneemia on tsöliaakia sagedasim ja sageli ka ainus väljendus. Mayo kliiniku uuringul diagnoositi tsöliaakia rauavaegusaneemia põhjusena 15%-l haigetest, kellel tehti gastroskopia just ebaselge põhjusega rauavaegusaneemia tõttu. Rauavaegusaneemia põhjuseks tsöliaakiahaigetel on eelkõige rava imendumise häire, kuid ka tagasihoidlik, kuid püsiv veritsus kahjustunud peensoolelimaskestalt. Tsöliaakiale peaks arst mõtlema eelkõige siis, kui rauavaegusaneemia põhjus jääb ebaselgeks või kui õiges annuses rakendatud rava asendusravi on efektitu. Just atüüpilise tsöliaakia avastamist rõhutades soovitatakse arstidel gastroskoopial alati võtta biopsiatükid ka duodeenumist, eriti just nendel haigetel, kel rauavaegusaneemia põhjus ei ole selge. Ka B₁₂-vitamiini puudusest tingitud aneemiat on kirjeldatud tsöliaakiahaigetel sageli: 10%-l haigetest.

Jäävhamaste emaili ja struktuuri muutused esinevad ligi kolmandikul diagnoosimata või ravimata tsöliaakiahaigetest. Tsöliaakiale võib olla ainsaks viiteks jäävhamaste emaili värvuse muutumine sinakaks ja läikivaks. Haiguse kestmi-

sel lisanduvad ka hammaste struktuuridefektid: hammastele tekivad ristivaod, mille kohalt võib osa hambast isegi murduda. Nende muutuste tekkepõhjuseks on tsöliaakiapuhused peensoole limaskestast kahjustusest tingitud toitainete, eelkõige aga kaltsiumi imendumise häired.

Kui tsöliaakia on diagnoositud ja ravi alustatud ajal, kui kahjustunud on veel vaid hambaemail, võib range gluteenivaba dieediga vältida edasist hamba struktuuridefektide teket. Kui hammaste struktuuri muutused on aga juba välja kujunenud, ei mõjuta gluteenivaba dieedi range järgimine enam hammaste paranemist.

Retsidiveeruvad aftoossed haavandid suu limaskestal

esinevad 10–40%-l diagnoosimata, kuid ka ravimata tsöliaakiahaigetest. Tuginedes nii suu limaskestast kui ka hammaste võimalike muutuste esinemisele tsöliaakiahaigetel, on vaja rõhutada haige põhjaliku läbivaatuse olulisust eesmärgiga avastada tsöliaakiakahtlusega isikud haiguse varajases staadiumis.

Neuroloogilised ja psühhiaatrilised vaevused või haigused

võivad nii eelneda kui ka järgneda tsöliaakia iseloomulikele seedetraktivaevustele, kuid võivad olla ka tsöliaakia ainsaks väljenduseks. Tsöliaakiahaigetel on sageli kirjeldatud perifeerset neuropaatiat, kuid ka aju kaltsifikaate, aju valgeaine koldelisi kahjustusi, ataksiat, müopaatiat, entsefalopaatiat, mikrotsefaaliat, migreeni, peavalu, depressiooni, skisofreeniat. 3–6%-l epilepsiahaigetest on sõeluuringutel avastatud kaasuva haigusena tsöliaakia, kusjuures nii lastel kui ka täiskasvanutel on leitud tsöliaakia kindel seos epilepsiaga koos aju parieta-oksipitaalpiirkonna kaltsifikaatidega just aju hall- ja valgeaine piiril. Verkasalo ja kaasautorite hiljutit avaldatud teadustöö näitas aga, et võrreldes üldrahvastikuga on varjatud kuluga tsöliaakiahaiged madalama vaimse võimekusega ning madalama haridustasemega (13).

Neuroloogiliste vaevuste ja haiguste teket tsöliaakiahaigetel on seletatud eelkõige peensoole limaskestast kahjustusest tingitud vitamiinide, eelkõige

B₁₂, B₁ ja foolhappe vitamiini malabsorptsiooniga. Üks võimalik seose põhjus võib olla aga ka autoantikehade (koe transglutaminaasi või endomüüsiumi antikehade) või ka gliadiini antikehade otsene toksiline toime Purkinje rakkudele. Praetesi kaasautoritega avastas immunofluorestsentsmeetodiga aga aju veresoonte tugeva reaktsiooni tsöliaakiahaigetel, mida seostatakse ajukoovastaste autoantikehade (ingl *anti-brain antibodies*) toimega ajustruktuuridele (12). Hiljutiste avastuste alusel osaleb neuroloogiliste, eelkõige just neurodegeneratiivsete haiguste patogeneesis ka tsöliaakia autoantigeen – koe transglutaminaas. Tsöliaakiahaigetel, kellel olid neuropaatia sümptomid, on kirjeldatud ka gangliosiidivastaseid antikehi (GM1, GMD, GD1a, GD1b).

Sugunäärmete funktsiooni häireid, näiteks puberteedi hilinemine, menstruaatsioonide hilinemine või menstruaaltsükli häired, sagedased iseeneslikud abordid, nii meeste kui ka naiste viljatus, väikese sünnikaaluga vastündinu sünd, enneaegne menopaus (<45 aastat), potentsi vähenemine või impotentsus, hüpogonadism, oligospermia, spermatoosoidide vähenenud liikuvus, on teaduskirjanduses kirjeldatud seoses diagnoosimata või ravimata tsöliaakiaga. Just malabsorptsiooni tõttu jääb tsöliaakiahaige organismis puudu hormoonide, seega ka suguhormoonide valmistamiseks vajaminevatest valkudest. Suguhormoonide vaegusest tekivad tsöliaakiahaigetel sugunäärmete funktsiooni häired, mis võivad olla hilisemate reproduktiivsete häirete põhjuseks. Tegemist võib olla ka olukorraga, kus autoantikehad on blokeerunud olemasolevate hormoonide toime, s.t hormoonide hulk organismis on normikohane, kuid nende funktsioon on puudulik.

Uuringutega on näidatud, et kui tsöliaakiahaiged on ranget gluteenivaba dieeti järginud vähemalt 12 kuud, on neil reproduktiivfunktsiooni häirete esinemissagedus sarnane üldrahvastikus leitudga.

Reumatoloogilised vaevused, näiteks artalgia või artriit, võivad esineda kuni kolmandikul kõikidest tsöliaakiahaigetest, kusjuures tsöliaakiat

on diagnoositud kaasneva haigusena 3–6%-l juveniilse idiopaatilise artriidi haigetest ning 10%-l Sjögreni sündroomiga haigetest.

Osteopeenia või osteoporoos võib olla atüüpilise või varjatud tsöliaakia iseloomulik leid, kuid seda võib käsitleda ka kui tsöliaakia tüsistust. Tsöliaakiat on diagnoositud 2–7%-l osteoporoosiga isikutest. Luu mineraalse tiheduse vähenemise põhjuseks tsöliaakiahaigetel on eelkõige kaltsiumi imendumise häired peensoole limaskestast kahjustusest tingitud malabsorptsiooni tõttu. Kaltsiumi vähesus omakorda põhjustab parathormooni sekretsiooni suurenemist organismis, seetõttu on luu resorptsioon aktiivsem kui luu süntees, kujuneb osteopeenia ning protsessi jätkumisel osteoporoos. Tsöliaakiahaigetel võib olla ka kaltsiumi transportvalkude (näiteks kalbindiini) vaegus ning suguhormoonide vaegus.

Tsütokiin interleukiin-6 on osteoklastide stimulaator, millele avaldavad tavapäraselt pidurdavat toimet suguhormoonid. Seega, kui tsöliaakiahaigel on tegemist suguhormoonide puudulikkusega (vaegus imendumishäire tõttu või on nende funktsioon eba piisav neid blokeerinud tsöliaakia autoantikehade tõttu), aktiveerub interleukiin-6, mis omakorda stimuleerib osteoklaste, seega hakkab luu lammutusprotsess prevaleerima luu ülesehitamise üle.

Osteoporoosi probleemi aktuaalsust tsöliaakiahaigetel rõhutab kindlasti fakt, et ajakirjas Gut on publitseeritud konkreetsed kliinilised juhtumid osteoporoosi varajase diagnoosimise ja ravi kohta tsöliaakiahaigetel (16). Kui inimesel on diagnoositud osteoporoos, peab arst kindlasti mõtlema selle tegelikule tekkepõhjusele, milleks võivad olla kaltsiumi imendumise häired just tsöliaakiapuhuse peensoole-limaskestakahjustuse tõttu.

Transaminaaside hulga suurenemist veres ebaselge põhjuse tõttu on kirjeldatud 10–54%-l tsöliaakiahaigetest, kusjuures gluteenivaba dieedi toimet nende tase normaliseerub. Haigete maksa biopsiatüki histoloogilisel uuringul ilmneb mittespetsiifiline hepatiit või steatoos. Tsöliaakiat on

leitud kaasnevalt ka primaarse biliaarse tsirroosiga, skleroseeruva kolangiidiga ja autoimmuunse hepatiidiga haigetel. Seetõttu on avaldatud arvamust, et tsöliaakiahaigetel on ka maks haiguse (ühiste) autoimmuunmehhanismide märklaudorgan.

Tsöliaakia riskirühmad

Tsöliaakia riskirühma kuuluvad tsöliaakiaga kindlalt kaasuvaid haigusi põdevad isikud ja tsöliaakiahaigete I astme sugulased. Teades, et tsöliaakia võib eriti just riskirühmade isikutel olla atüüpiline või varjatud, on vaja eelkõige just neil isikutel määrata tsöliaakia sõeluuringud ja seda kindlasti regulaarselt, vähemalt iga kahe aasta järel. Ja seda kindlasti vaatamata sellele, et neil haigetel ei pruugi esineda tsöliaakiale viitavaid haigusnähte.

Tsöliaakiaga kindlalt kaasnevad haigused

Meditsiinikirjanduses on andmeid tsöliaakia koosseisumise kohta umbes 100 erineva haigusega. Tsöliaakia kaasneb aga 3–10 korda sagedamini inimestel, kes põevad autoimmuunhaigusi ja neid haigusi, millele on iseloomulik tsöliaakiaga sarnane pärilik eelsoodumus (HLA II klassi antigeenid DQ2, DQ8). Neist olulisemateks on kindlasti I tüüpi diabeet (diabeedihaigetest 1–11%-l kaasub tsöliaakia), autoimmuunne türeoidiit (10%-l kaasub tsöliaakia) ja IgA puudulikkus (10%-l kaasub tsöliaakia). Ka Downi, Turneri ja Williamsi sündroomi puhul on tsöliaakia sageli kaasnev haigus. Eraldi tähelepanu väärrib villiline dermatiit – herpetiformne dermatiit, mille Soome dermatoloog Timo Reunala nimetas tsöliaakia nahavormiks. Selle haiguse puhul on 80%-l haigetest atroofiline ka peensoole limaskest, kuigi enamikul neist ei esine tsöliaakia tüüpilisi haigusnähte – kroonilist kõhulahtisust ega ka kõhnumist. Miks aga ühel tsöliaakiahaigel esineb näiteks krooniline kõhulahtisus või kõhnumine, teisel aga hoopiski villiline nahalööve, ei ole tänaseni veel täpselt teada. Tsöliaakiat on kirjeldatud koos esinevana teiste nahahaigustega: *alopecia areata*'ga, psoriaasiga, vitiliigoga ja kroonilise urtikaariaga (9, 10, 17, 18).

Tsöliaakiahaige I astme sugulased

Tsöliaakiahaige I astme sugulastest põeb tsöliaakiat umbes 10%. Oluline on märkida, et sageli on tsöliaakia avastatud neil alles siis, kui peres on tsöliaakia juba kellelgi diagnoositud ning seetõttu tehti ette nähtud tsöliaakiauuringud ka teistel pere-liikmetel (17, 18).

Tsöliaakia diagnoosimine

Tuginedes tsöliaakia diagnoosimise kriteeriumidele, on tsöliaakiahaigetel ja tsöliaakia riskirühmade isikutel soovitatav kõigepealt määrata verest sõeltestid (≤ 2 aastastel lastel IgA- ja IgG-tüüpi gliadiini ja IgA-tüüpi koe transglutaminaasi antikehad; kõikidel

> 2 aastastel isikutel IgA-tüüpi koe transglutaminaasi antikehad) alati koos üld-IgA taseme määramisega (IgA-puudulikkuse välistamiseks). Kui sõeltesti(de) tulemus(ed) on positiivne(sed), võetakse tsöliaakiahaigetel isikult peensoole limaskestalt biopsiatükk tsöliaakia diagnoosi kinnitamiseks või välistamiseks. Tsöliaakia diagnoosi kinnitab M. Marshi peensoole limaskesta kahjustuse klassifikatsiooni järgi hattude atroofia, krüptide hüperplaasia ja intraepiteliaalsete lümfotsüütide hulga suurenemine (1, 17, 18).

Tsöliaakia diagnoosimise põhimõtted on kirjas ajakirja Eesti Arst 2007. aasta veebruarikuu numbris ilmunud ülevaateartiklis "Tsöliaakia - kliiniline kameeleon" (19).

Kirjandus

1. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
2. Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006;55:1037-46.
3. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S10-8.
4. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:979-801.
5. Tikkakoski S, Savilahti E, Kolho KL. Undiagnosed coeliac disease and nutritional deficiencies in adults screened in primary health care. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:60-5.
6. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, et al. Changing face of adult celiac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J* 2002;78:31-3.
7. Kolho KL, Farkkila MA, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(12):1280-3.
8. Ress K, Harro M, Maaroos HJ, et al. High prevalence of coeliac disease: need for increasing awareness among physicians. *Dig Liver Dis* 2007;39:136-9.
9. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Reports* 2006;8:383-9.
10. Gadewar S, Fasano A. Celiac disease: is the atypical really typical? Summary of the recent national institutes of health consensus conference and latest advances. *Curr Gastroenterol Reports* 2005;7:455-61.
11. Patinen P, Aine L, Collin P, et al. Oral findings in coeliac disease and Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 2004;10:330-4.
12. Praetesi R, Gandolfi L, Martins RC, et al. Is the prevalence of celiac disease increased among epileptic patients? *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:330-4.
13. Verkasalo MA, Raitakari OT, Viikari J, et al. Undiagnosed silent coeliac disease: a risk for underachievement? *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1407-12.
14. Volta U, De Giorgio R, Granito A, et al. Anti-ganglioside antibodies in celiac disease with neurological disorders. *Dig Liver Dis* 2006;38:183-7.
15. Luft LM, Barr SG, Martin LO. Autoantibodies to tissue transglutaminase in Sjögren's syndrome and related rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2003;30:2613-9.
16. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000;46:i1-i8.
17. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
18. Bai J, Zeballos E, Fried M, et al. World Gastroenterology Organization practice guidelines „Celiac disease”. *World Gastroenterol News* 2005;2:1-10.
19. Ress K, Uibo O. Tsöliaakia - kliiniline kameeleon. *Eesti Arst* 2007;86(2):121-32.

Summary

Extraintestinal manifestations of coeliac disease

Coeliac disease is an autoimmune disorder that occurs in genetically predisposed individuals. Coeliac disease is an frequent disease occurring up to 2% in population. The typical presentation is malabsorption syndrome (chronic

diarrhoea, failure to thrive, abdominal distention), but 60% of patients have atypical or silent presentation of coeliac disease. Delayed diagnosis of coeliac disease increases risk for complications, also for cancer.

oivi.uibo@kliinikum.ee