

Kaija-Leena Kolho ja Martti Färkkilä

Tulehdukselliset suolistosairaudet – mikä vialla?

Kroonisen tulehduksellisen suolistosairauden katsotaan syntyvän suolistobakteerien sekä ympäristö- ja ravintotekijöiden laukaisemana geneettisesti alttiille henkilölle. Sairauden taustalla ajatellaan olevan geneettisesti määräytyviä limakalvon immuunijärjestelmän poikkeavuuksia ja suoliston läpäisevyyden (permeabiliteetin) lisääntyminen, jotka johtavat epänormaalin voimakkaaseen ja jatkuvaan immuunivasteeseen suolen normaalia mikrobiflooraa kohtaan. Tulehduksellisten suolistosairauksien nopea lisääntyminen ei selity geneettisillä tekijöillä, joten ympäristötekijöiden, suoliston mikrobiomin ja ravinnon muutosten katsotaan olevan lisääntymisen merkittävimmät syyt. Sairauteen liittyy usein liitännäissairauksia, joista primaarinen sklerosoiva kolangiitti on potilaan ennusteen kannalta merkittävin. Liitännäissairauksien syntyyn liittyviä tekijöitä ei tunneta, mutta suoliston läpäisevyyden lisääntymisen ja bakteeriantigeenistimulaation muutosten arvellaan olevan keskeisiä tekijöitä.

Tulehdukselliset suolistotaudit (inflammatory bowel disease, IBD) eli Crohnin tauti, haavainen koliitti (colitis ulcerosa) ja välimuotoinen koliitti (IBDU) ovat lisääntyneet hämmästyttävän nopeasti kaikissa länsimaissa viime vuosina. Suomessa näitä tauteja sairastavia on Kelan rekisterissä noin 46 000, ja vuosittain todetaan noin 2 000 uutta tapaus. Haavainen koliitti on tavallisin tautimuoto, mutta Crohnin tauti lisääntyy nuorissa ikäluokissa nopeammin. Suurin osa potilaista saa diagnoosin 16–30-vuotiaana, mutta ilmaantuvuus lisääntyy 6–8 %:n vuosivauhtia kaikissa ikäluokissa alle kouluikäisiä lapsia lukuun ottamatta.

Lapsuusiän IBD:n ilmaantuvuus oli 15/100 000 vuonna 2003 ja aikuisilla 34/100 000 vuonna 2007. IBD:tä sairasti vuonna 2014 jo 0,17 % 14-vuotiaista. 20-vuotiaista puolestaan lähes 0,5 % ja yli 35-vuotiaista yli 1 % sairastaa nykyään IBD:tä (1–4). Sairauden näin nopeaa lisääntymistä eivät selitä geneettiset tekijät, vaan taustalla on väistämättä ympäristötekijöitä, suoliston mikrobiomin muutoksia ja ravintotekijöitä (5–8).

Toistaiseksi ei ole tunnistettu sellaisia yksittäisiä riskitekijöitä, joilla voitaisiin ehkäistä sairauden kehittymistä. Oireet ilmenevät useim-

miten vähitellen ja saattavat aluksi rauhoittua itsestään. IBD:n syntyyn johtavia patogeneettisiä mekanismeja ei tunneta vielä riittävästi. Altistavia geenivariantteja on kuvattu parisen sataa, mutta niiden selitysosuus taudin synnyssä jää edelleen pieneksi (alle 20 %). Toistaiseksi mitään näistä ei voida hyödyntää potilaan ennustetta arvioitaessa tai hoidon valinnassa. Aikakauskirjassa on vastikään julkaistu katsauksia taudin hoidosta ja uusista lääkkeistä (9,10). Kertaamme uusinta tietoa sairauden synty mekanismeista ja liitännäissairauksista.

Puolustusjärjestelmän rooli sairauden synnyssä keskeinen

IBD:n patogeneesi on monitekijäinen, ja nykyisen käsityksen mukaan geneettinen alttius lisää riskiä ravinto- ja ympäristötekijöiden vaikutukselle, jonka seurauksena synnynnäinen ja hankinnainen puolustusjärjestelmä toimii poikkeavasti. Tämä johtaa krooniseen tulehdukseen ja kudostuhoon. Suolen mikrobiomilla on näissä reaktioissa keskeinen rooli. Uusimmat tutkimukset ovat pyrkineet kuvaamaan uusia mahdollisia tulehdusta ylläpitäviä molekyyliä ja merkkiaineita, mutta varsinainen läpimurto sairauden patogeneesin ymmärtämisestä puuttuu.

TAULUKKO 1. Tulehduksellisten suolistotautien keskeiset immunologiset tekijät (14).

Immuunijärjestelmän osa	Keskeisin rooli tulehduksellisen suolistosairauden synnyssä	Huomioitavaa
Luontainen immuuteetti Dendriittisolut	Sytokiinituotanto ja solujen elin aika lisääntynyt	Haavainen koliitti ja Crohnin tauti
Makrofagit	Sytokiinituotantoa	Erityisesti Crohnin taudissa CD14-positiiviset makrofagit tuottavat esim. IL-6:ta, IL-23:a ja TNF:ää
Syöttösolut	Suolen limakalvon vaurio	IBD:stä vähän spesifisiä tutkimuksia
Lamina propria antigeenia esittelevät solut (APC)	Tuottavat sytokiineja, jotka aktivoivat T-soluja	Esim. IL-6- ja TNF-tuotantoa sekä Crohnin taudin että haavaisen koliitin yhteydessä
Luontaiset lymfosyytit (ILC) suolen limakalvolla	Eivät ilmennä T- ja B-solujen antigeenispesifisiä reseptoreita	Mahdollisesti osallistuvat suoliston fibroosin muodostumiseen
Hankinnainen immuuteetti Humoraalinen immuuteetti	Autoantigeeni tropomyosiini haavaisessa koliitissa. Antineutrofiilinen sytoplasmien vasta-aine (ANCA) tavallisempi haavaisessa koliitissa, Crohnin taudissa <i>Saccharomyces cerevisiae</i> vasta-aineet (ASCA) ja vasta-aineet bakteerian pintarakenteita kohtaan (esim. OmpC, CBir1) tavallisempia	Vasta-aineita ei voi käyttää sairauden diagnoosin varmistamiseen tai hoidon valintaan
T-solusytokiinit	Th1- ja Th17-sytokiinit yleisempiä Crohnin taudissa ja Th2-sytokiinit haavaisessa koliitissa, mutta jako ei tarkka	Crohnin taudissa säätelijä-T-solujen määrä vähentynyt
Solunulkoinen matriksi (ECM)	ECM:n osuus suolen pinnassa lisääntyy ja edistää fibroosin syntyä haavaisessa koliitissa (pinnallinen fibroosi) ja Crohnin taudissa (transmuraalinen fibroosi)	Matriksin metalloproteiinaasien ilmentyminen lisääntynyt Crohnin taudissa (esim. MMP-3 ja MMP-9) ja haavaisessa koliitissa (esim. MMP-8)

On ilmeistä, että IBD on itse asiassa ryhmä erilaisia sairauksia. Tutkimuksia on vaikeuttanut se, että hyvin erilaista taudinkuvaa sairastavia potilaita on analysoitu ikään kuin kyseessä olisi yksi, tarkkaan tunnettu tauti.

Toistaiseksi ei ole mekanistista selitystä sille, miksi esimerkiksi Crohnin tauti saattaa ilmetä vain ohutsuolen loppuosassa ja johtaa nopeasti ahtauttavaan tautimuotoon tai toisaalta muistuttaa lähinnä haavaista paksusuolitulehdusta mutta johtaa segmentaaliseen tulehdukseen yhtenäisen tulehdusmuutoksen sijaan. Geneettisillä tekijöillä on osittain merkitystä taudin ilmaisuun (11).

Hyvin varhain alkavan, vaikean IBD:n taustalta on löytynyt viime vuosina geneettisiä puutoksia puolustusjärjestelmän toiminnassa. Näistä tärkeimpiä ovat IL-10-reseptorin ja IL-10-signaalintireitin puutokset (12). Geneettisiä tautimuotoja tunnetaan yli 50, ja niistä käytetään kirjallisuudessa usein nimitystä ”IBD:n kaltainen tauti”. Kuvatut yhden geenin puutokset

vaikuttavat useimmiten suolen immunologiseen tasapainoon useiden eri mekanismien välityksellä. Varhaislapsuudessa alkavaa tautimuotoa lukuun ottamatta geneettiset tutkimukset eivät yleensä ole tarpeen, ja epigeneettisten tekijöiden ymmärtäminen on vasta alkuvaiheessa.

IBD:n patogeneesiin ja tulehduksen ylläpitoon vaikuttavat keskeisesti synnynnäisen ja hankinnaisen puolustusjärjestelmän toiminta sekä useat tulehdusta aiheuttavat molekyylit. Suolen läpäisevyyden ajatellaan ulkoisen tekijän vaikutuksesta muuttuvan, mikä johtaa immunostimulaation lisääntymiseen. Tällaisia ulkoisia tekijöitä voisivat olla ravitsemustekijät sekä erilaiset patogeenit ja toksiinit, joiden vaikutuksesta käynnistyy noidankehämäinen, itseään ylläpitävä tulehdusreaktio (13,14). **TAULUKOISSA 1 ja 2** on esitetty yksinkertaistetusti keskeisimmät kuvatut immunologiset piirteet ja tärkeimmät tulehdukseen vaikuttavat tekijät (14). **KUVASSA 1** on esitetty pelkistetysti IBD:n patogeneesin monimuotoisuutta.

TAULUKKO 2. Tulehdussellisten suolistotautien keskeiset tulehdusmolekyylit (14).

Tulehdukseen liittyviä tekijöitä	Taudin patogeneesiin liitetyjä tekijöitä	Huomioitavaa
Antimikrobiset molekyylit	Defensiinit	Crohnin taudissa määrä vähentynyt suolen limakalvolla
Angiogeneesiin liittyvät molekyylit ja neuropeptidit	Suolen mikrobiomi stimuloi	Rooli IBD:ssä epäselvä
Ohjelmoituneeseen solukuolemaan liittyvät tulehdusmolekyylit	Ohjelmoitunutta solukuolemaa estäviä molekyylejä, esim. IL-6	Tulehdussolujen elinkaari pitenee
Kemokiinit	Ohjaavat puolustusjärjestelmän soluja tulehtuneelle ja epiteelivaurion alueelle, esim. IL-8, CCL3	Määrä lisääntynyt IBD:ssä suolen limakalvolla
Inflammasomit	Soluliman proteiinikomplekseja, jotka vaikuttavat esim. IL-1:n ja IL-18:n tuottoon	Crohnin taudissa lisääntynyt määrä
Mikro-RNA (miRNA)	Ei-koodaava RNA	Haavaisessa koliitissa esitetty yhteyttä syövän kehittymiseen, jos kohdennettu miRNA ei riittävästi estä esim. K-Ras-onkogeeniä
Solujen vauriosignaalit (DAMPs)	Yhteisnimitys laajalle ryhmälle proteiineja, sytokiineja, rasvahappoja, solunulkoisen matriksin tuotteita ja lähetti-RNA:ta, joita solukuolema ja tulehdus vapauttavat	Lisääntynyt tulehdussolujen kuten neutrofiilien aktiivisuus suolen seinämässä. Ulosteen kalprotektiinin mittaus kliinissä käytössä

Mikään käytössä olevista lääkkeistä ei paranna tautia kokonaan, ja on itse asiassa hämmästyttävää, kuinka moni potilas hyötyy yhden tulehdusvälittäjäaineen, TNF-alfan salpauksesta. Uusimmat lääkkeet estävät tulehdussolujen kulkeutumista suoleen salpaamalla integriinien toimintaa (vedolitsumabi) tai vaikuttamalla IL-12/23-reittiin (ustekinumabi). Seuraavaksi lääkevalikoimaan on lähivuosina tulossa todennäköisimmin januskinaasin estäjä, joka vaikuttaa erittäin lupaavalta haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa (9).

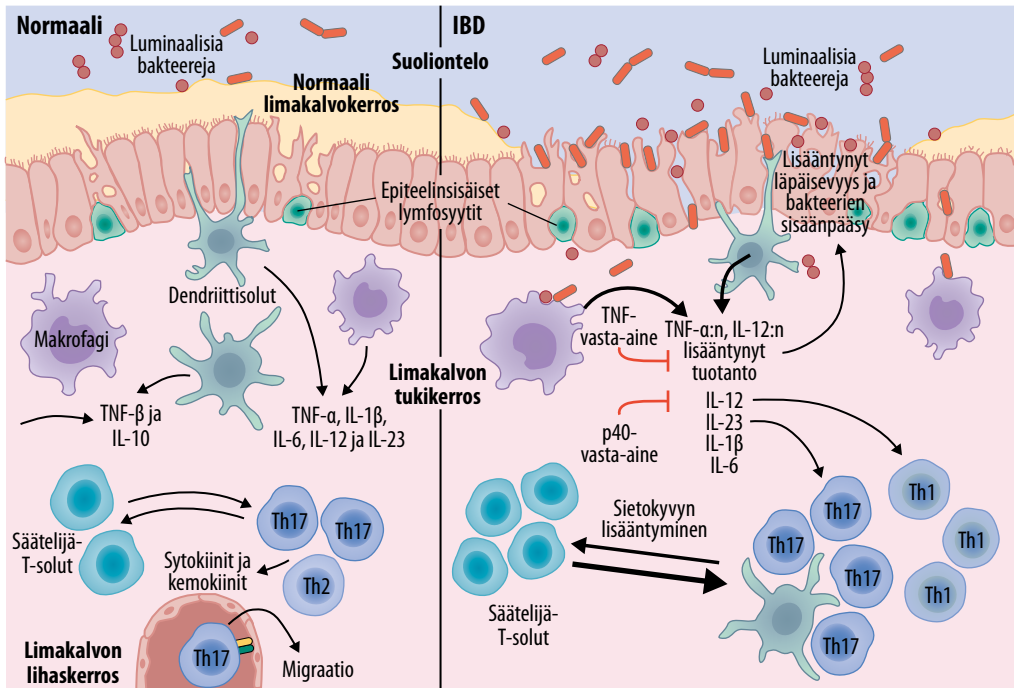
Mikrobiomi on muuntunut

Suolen mikrobiomin merkitys IBD:n patogeneesissa on saanut yhä enemmän huomiota viime vuosina. Osin tämä johtuu siitä, että sekvensointitekniikoiden kehittyessä on pystytty tunnistamaan runsaasti uusia lajeja. Esimerkki uudesta bakteerista on muutama vuosi sitten tunnistettu *Akkermansia muciniphila*, joka on tärkeä tekijä suolen limakalvon pinnan limakalvokerroksen (musiini) koostumukselle (15). Musiinit voivat olla tärkeitä ravinnonlähteitä suoliston mikrobeille, ja musiinia hyödyntävien bakteerien ajatellaan siksi yleistyneen. Terveillä henkilöillä on suolessa runsaasti *A. muciniphilaa*, mutta haavaista koliittia sairastavilla määrä on vähentynyt.

A. muciniphila kykenee myös stimuloimaan musiinin tuotantoa, joten teoriassa on mahdollista, että tätä bakteeria tai sen kaltaista musiinin tuottajaa voitaisiin hyödyntää suolen limakalvon pintarakenteen tasapainottajana.

Suolistomikrobiomistamme yli 99 % koostuu neljästä pääbakteerien pääjaksosta: firmikuutit, bakteroidit, proteobakteerit ja akinetobakteerit. Terveisiin verrokkeihin verrattuna IBD-potilaiden mikrobiomi on muuntunut, jolloin puhutaan usein dysbioosista (16,17). Käsite pitää sisällään bakteerilajimäärän vaihtelun ja vaihtelun yksittäisten lajien runsaudessa. IBD-potilaiden bifidobakteerimäärän on toistuvasti todettu vähentyneen. Bifidobakteereilla on tärkeä rooli voi-hapon (butyraatin) tuottajien määrän säätelyssä, ja IBD-potilaiden voi-hapon tuottajien määrä on myös vähentynyt.

Firmikuutteihin kuuluvan *Faecalibacterium prausnitzii* määrän on todettu vähentyneen sekä haavaisen koliitin että Crohnin taudin yhteydessä (18). *F. prausnitzii* on osoitettu vaikuttavan tulehdusta ehkäisevästi indusoidulla IL-10:n eritystä ja estämällä NFκB-aktivaatiopolkua sekä in vitro että in vivo. Bakteerista on vastikään onnistuttu eristämään tulehdusta estävä 15 kD -proteiini (19). Tuore tutkimus Crohnin tautiin sairastuneista lap-



KUVA 1. Tulehduksellisten suolistosairauksien syntyyn vaikuttavia tekijöitä. Yhdessä ravinto- ja ympäristötekijöiden kanssa suoliston poikkeava bakteerifloora (dysbioosi) aiheuttaa perinnöllisesti alttiille henkilöille bakteerien määrän lisääntymisen suolen epiteelisoluissa. Tämä johtuu läpäisevyyden lisääntymisestä, puutteellisesta autofagiasta ja defensiininerityksen vähentymisestä. Bakteerit ja bakteeritoksiinit käynnistävät tulehdusväittäjäaineiden erityksen, mikä johtaa T-solujen krooniseen aktivaatioon ja tulehduksen voimistumiseen. Puutteellisen ohjelmoituneen solukuoleman seurauksena aktivoituneet Th1- ja Th17-solut lisääntyvät edelleen. Tämä voimistaa tulehdusprosessia, joka johtaa limakalvovaurion syntyyn ja bakteerien siirtymiseen kudokseen.

sista osoitti, että erityisesti *Enterobacteriaceae*-, *Bacteroidales*- ja *Clostridiales*-lajien määrä oli muuntunut suolen limakalvolla (20). Omasa tutkimuksessaamme tutkimme mikrobistoa IBD-lapsipotilaiden ulostenäytteistä ja totesimme mikrobiomiprofilin korreloivan ulosteen kalprotektiinipitoisuuden perusteella selvästi tulehduksen vaikeuteen. Aktiivisessa tulehduksessa grampositiivisten bakteerien suhteellinen määrä ja butyraatin tuottajien määrä oli vähentynyt mutta enterobakteerien määrä lisääntynyt.

Osalla potilaista, joiden kalprotektiinipitoisuus oli suuri, bakteroidiryhmä oli rikastunut ja gramnegatiivisten bakteerien määrä korostunut. Potilaat voitiin siis jakaa mikrobistoprofilinsa mukaan muutamaani eri päluokkaan (21). Kiinnostavana havaintona totesimme myös äskettäin, että IBD-lapsipotilailla synnynäiseen immunitettiin liittyvät reaktiot bifidobakteereita kohtaan olivat muuntuneet

signalointireiteissä, jotka saavat aikaan IL-6:n ilmentymisen. Tämä vahvistaa teoriaa, jonka mukaan puolustusjärjestelmän toiminta osaltaan ohjaa mikrobiomin muovaantumista (22).

Suolen mikrobiomitutkimusten arviointia IBD:ssä vaikeuttavat käytettyjen menetelmien vaihtelevuus, vajaa tieto näytteiden säilytyksestä tai mikrobiäläkkeiden käytöstä ennen määrittämiä ja tulkinnan kannalta vaihteleva bakteeriston luokittelu. Tutkimuksia on tehty sekä ulostenäytteistä että suolen kudostenäytteistä, ja tulokset ovat jossain määrin ristiriitaisia. Mikrobiomin koostumukseen vaikuttavat oleellisesti geneettisetkin tekijät, esimerkiksi fukosylaatioon vaikuttava FUT2-genotyyppi. *Fukosyylitransferaasi 2* -geeni (*FUT2*) säätelee liukoisessa muodossa olevien A-, B- ja H-veriryhmäantigeenien määrää muun muassa suolilimassa. Näiden antigeenien puute voi vaikuttaa suoliston mikrobiomin koostumukseen ja

immunologisiin vasteisiin. Suomessa FUT2:n niin sanottu non-secretor-geotyyppi todetaan noin 18 %:lla IBD-potilaista. *FUT2*-geeni-varianttien on todettu liittyvän riskiin sairastua IBD:hen (23,24).

Olemme ensimmäisinä kuvanneet bakteeriprofilin, joka ennusti vastetta puolustusjärjestelmää voimakkaasti lamaavaan lääkkeeseen, TNF-alfa-antagonisti infliksimabiin. Hoitoon hyvin reagoivien potilaiden mikrobiomi muuttui verrokkien kaltaiseksi (21). Aikuisten haavaista koliittia sairastavien potilaiden antimikrobisten proteiinien, etenkin defensiini 5:n ilmentyminen suolen kudostäyteessä ennusti parempaa hoitovastetta TNF-alfa-antagonistiin, samoin lievempi dysbioosi ulosteen mikrobiomin koostumuksessa. Onnistuneen hoidon myötä *F. prausniziin* pitoisuudet suurensivat edelleen, mikä vahvistaa havaintoa mikrobiomin normaalistumisesta (25).

Se, voidaanko IBD:n tautitasapainoon vaikuttaa muuntamalla suolen mikrobiomia, on vielä avoin kysymys. Kokeellisilla mikrobilääkehoidoilla on viime aikoina saatu yllättävän hyviä vasteita, mutta ulosteensiirrot ovat toistaiseksi osoittautuneet pettymyksiksi (26,27). Vaatii vielä paljon tutkimustyötä selvittää, minkälainen muutos mikrobiomissa on oleellinen puolustusjärjestelmän toiminnan muuttamisen kannalta ja minkälainen mahdollisen ulosteensiirteen tai siirrettävän bakteerikannan tai bakteerikantojen yhdistelmän tulisi olla. Tulevaisuudessa opitaan myös ymmärtämään paremmin bakteriofagien ja virusten roolia mikrobiomin tasapainon ylläpidossa, sillä niitäkin tutkitaan aktiivisesti. Mikrobiomin toiminnallisten kokonaisuuksien ymmärtäminen on vasta alkuvaiheessa, ja uusimmat tutkimukset pyrkivät yhdistämään metabolomiikkaa ja proteomiikkaa mikrobiomin karakterisointiin.

TAULUKOSSA 3 esitellään tärkeimmät, yhte-neväiset havainnot IBD:hen liittyvistä suolen mikrobiomin muutoksista.

Ravitsemustekijöiden merkitys

Lapsilla Crohnin tauti voidaan saada remission yhtä tehokkaasti kuin glukokortikoidihoidolla käyttämällä niin sanottua eksklusi-

TAULUKKO 3. Mikrobiston muutokset tulehduksellisessa suolistosairaudessa.

	Haavainen koliitti	Crohnin tauti
Bakteroidit	↓	↓
Firmikuutit	↓	↓
Fekaalibakteerit	↓	↓
Fusobakteerit	–	↑
Klostridit	↑	↑
Proteobakteerit	↑	↑
Akinetobakteeri	↑	–
<i>Akkermansia muciniphila</i>	↓	↓
Bifidobakteerit	↓	↓

↓ = määrän väheneminen, ↑ = määrän lisääntyminen

vista enteraalista ravitsemusta (EEN), joka tarkoittaa yksinomaista ravitsemusta ravintoliuksilla usean viikon ajan. Tätä on pidetty tärkeänä osoituksena ravintotekijöiden merkityksestä Crohnin taudin synnystä. Kun potilas aloittaa taas tavanomaisen ruokavalion, tauti aktivoituu uudestaan, mikä havaitaan muun muassa ulosteen kalprotektiiniarvojen suurenemisena. Vaikka osittaisella ravitsemusmuutoksella ei tutkimusten mukaan saada aikaan remissiota (limakalvon paranemista), on saatu viitteitä siitä, että osittainen ravitsemuslisä edesauttaa taudin pysymistä rauhallisena.

EEN-hoitoon reagoi kuitenkin vain osa potilaista, eikä ole yksimielisyyttä siitä, mihin hoidon teho perustuu. Suolen mikrobiomi muuntuu ruokavaliomuutoksen myötä, mutta yllättäen viimeaikaisten tutkimustulosten mukaan lähinnä tulehdusta voimistavaan suuntaan (28). Antigeenien välittämä immunostimulaatio muuntuu hoidon aikana, samoin mahdollisesti myös suolen limakalvoesteen läpäisevyys. Mikään yksittäinen ravintotekijä ei toistaiseksi ole osoittautunut merkitykselliseksi taudin aktiivisuuden säätelyssä, vaikka subjektiivisesti potilaat saattavat yhdistää oireiden pahenemisen esimerkiksi runsaaseen sokerin, hiilihap-poa sisältävien juomien tai maitotuotteiden nauttimiseen (29). Ilmiö voi selittyä osin sillä, että IBD-potilailla esiintyy suolen ärtymisoireita enemmän kuin terveillä, ja FODMAP-dieetti vähentää myös IBD-potilaiden oireita.

Sitä, voidaanko ruokavalion osittaisella muutoksella vaikuttaa tautitasapainoon, tutkitaan

TAULUKKO 4. Tavallisimmat Crohnin taudin (CD) ja haavaisen koliitin (UC) liitännäissairaudet.

Liitännäisoreet	Esiintyvyys (%)	Esiintyvyys, CD vs UC	Liittyy suolitaudin aktiivisuuteen	Reagoi suolitaudin hoitoon
Pienten nivelten tulehdus	6–23	CD > UC	Kyllä	Kyllä
Selkärankareuma	5–15	CD = UC	Ei	Ei
Osteoporoosi	5–37	CD > UC	Kyllä	Ei näyttöä
Suun aftat	4–20	CD	Kyllä	Kyllä
Kyhmyruusu (erythema nodosum)	3–6	CD >> UC	Kyllä	Kyllä
Pyoderma gangraenosum	0,8–2,3	CD = UC	Ei	Ei/kyllä
Episkleriitti	2–4	CD > UC	Kyllä	Kyllä
Iriitti tai uveiitti	0,5–3,5	CD > UC	Kyllä/ei	Kyllä/ei
Primaarinen sklerosoiva kolangiitti (PSC)	3–10	CD < UC	Ei	Ei
Rasvamaksa	1,5–55	CD < UC	Kyllä	Ei
Maksan amyloidoosi	0,1	CD >> UC	Kyllä	?
Laskimotukokset	1–2	CD = UC	Kyllä	Ei
Astma	10	CD	Ei	Ei

aktiivisesti. Laajassa eurooppalaisessa tutkimuksessa selvitettiin ruokavalion linolihapon määrän vaikutusta riskiin sairastua haavaisen koliittiin. Linolihappo on monitydyttymätön omega-6-rasvahappo, jota on erityisen runsaasti kasviöljyissä ja pähkinöissä. Tutkimuksessa todettiin, että niiden henkilöiden, jotka käyttivät eniten linolihappoa, sairastumisriski oli 2,5-kertainen (95 %:n luottamusväli 1,23–5,07, $p = 0,01$). Tutkijat päättelivät, että linolihapon runsaus ruokavaliossa saattaa selittää jopa 30 % haavaisen koliitin lisääntymisestä (30).

Omega-6 ja omega-3-rasvahappojen tasapainoa on pidetty merkityksellisenä tekijänä. Sen perusteella on arveltu, että kalan syönti on hyödyllistä, ja toisaalta on ajateltu, että runsas punaisen lihan syönti voisi olla epäedullista. On todennäköistä, että yksilölliset perinnölliset tekijät vaikuttavat osaltaan siihen, vaikuttaako ruokavalio tautiin vai ei.

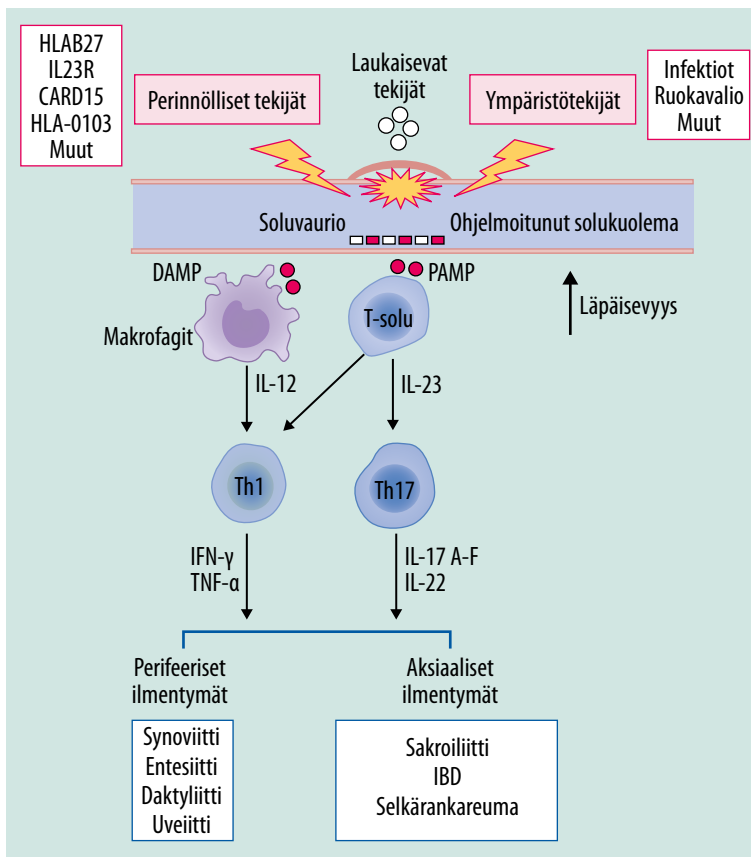
Olemme soluviljelyolosuhteissa osoittaneet, että laktoosi voi muuttaa ihmisen T-solujen toimintaa tulehdusta ylläpitävään suuntaan (31). Laktoosi voi sitoutua galektiiniin, jota on sekä suolen epiteelin että T-solujen pintarakenteissa. D-vitamiinin riittävää saantia pidetään keskeisenä, mutta erot muuhun väestöön ovat pieniä. Tämäkin tekijä ei ole ratkaissut kysymystä siitä, pitäisikö IBD-potilaiden sairastuttuaan muuttaa ruokavaliotaan oleellisesti vai ei.

Ei vain suolistosairaus

Sekä haavaisen koliitin että Crohnin taudin yhteydessä todetaan usein muista elinjärjestelmistä tulevia oireita ja sairauksia eli ekstraintestinaalisia manifestaatioita. Raja IBD:hen liittyvien komplikaatioiden, liitännäissairauksien ja ekstraintestinaalisten manifestaatioiden välillä vaikuttaa olevan epäselvä. Näin on jopa tuoreessa Euroopan Crohn Colitis -järjestön (ECCO) suosituksessa (32). Komplikaatiot saattavat kehittyä taudin lääke- tai leikkaushoidon seurauksena. Lisäksi IBD:hen liittyvä krooninen tulehdus lisää muun muassa suolistosyöpien sekä sydän- ja verisuonitautien riskiä (33,34).

Ekstraintestinaaliset manifestaatiot jaetaan patogeneesinsa mukaan joko immuunivälitteisiksi tai ei-immuunivälitteisiksi. Tyypillisiä liitännäissairauksia ovat ihon, silmien, suun ja nivelten sekä maksan sairaudet. Liitännäissairaudet saattavat liittyä suolistosairauden aktiivisuuteen tai olla siitä riippumattomia. Käytävän määritelmän mukaan 20–50 %:lla IBD-potilaista todetaan vähintään yksi ekstraintestinaalinen manifestaatio. Niiden esiintyvyys lisääntyy taudin keston myötä, ja ne ovat Crohnin taudin yhteydessä tavallisempia kuin haavaista koliittia sairastavilla.

TAULUKOSSA 4 on esitetty tavallisimpia liitän-



KUVA 2. Ekstraintestinaalisten manifestaatioiden ja tulehduksellisen suolistosairauden väliset yhteydet. Tulehdukselliseen suolistotautiin liittyvän limakalvovaurion sekä bakteerirakenteiden (pathogen associated molecular pattern, PAMP) ja vauriosignaaleiden (damage associated molecular pattern, DAMP) seurauksena aktivoituvat sekä T-solut että makrofagit. Näiden erittämät sytokiinit aiheuttavat muissa kuin kohde-elimissä, esimerkiksi nivelkalvossa (synovia), suonikalvostossa (uvea) ja värikalvolla tulehdusreaktion. IBD = tulehdukselliset suolistosairaudet

näissairauksia, niiden esiintyvyyttä sekä yhteyttä suolistosairauden tyyppiin, aktiivisuuteen ja hoitovasteeseen. Liitännäissairaudet ilmenevät 25 %:lla jo ennen suolistosairauden puhkeamista ja 75 %:lla sen toteamisen jälkeen (35). Krooniseen tulehdukselliseen suolistosairauden liittyvällä poikkeavalla suolen läpäisevyydellä katsotaan olevan keskeinen merkitys liitännäissairauksien synnyssä. Lisääntynyt bakteeriantigenestimulaatio aiheuttaa T-soluaktivaation ja sytokiinituotannon lisääntymisen, mikä johtaa autoantigeenien muodostumiseen ja ristireaktioon autoantigeenien kanssa.

Niveleireet ovat tavallisimpia kroonisiin tulehduksellisiin suolistosairauksiin liittyviä

liitännäissairauksia. Perifeeristä ja aksiaalista (selkärangan) artropatiaa esiintyy 10–35 %:lla potilaista, tavallisimmin Crohnin taudin yhteydessä (36). Sakroiliittia ja selkärankareumaa todetaan 3–25 %:lla potilaista, eivätkä ne välttämättä liity perifeeriseen artropatiaan. Altistavia geneettisiä tekijöitä ovat HLA-DRB1*0103, B35 ja HLA-B27 sekä HLA-B44. HLA-B27 on selkeä riskitekijä myös kroonisen tulehduksellisen suolistotaudin yhteydessä esiintyvälle aksiaaliseen artropatialle. Perifeerinen niveltulehdus vaikuttaa olevan IL-12- ja Th1-soluvälitteinen, kun taas aksiaalisen artropatian yhteydessä IL-23- ja Th17-solut ovat keskeisiä tulehduksen synnyssä (KUVA 2).

Ydinasiat

- ▶ Tulehdukselliset suolistosairaudet eli haavainen ja välimuotoinen koliitti sekä Crohnin tauti ovat yleistyneet niin nopeasti, että voidaan jo puhua uudesta kansantaudista.
- ▶ Sairauksien syntymekanismeja ei tunneta, mutta ainakin osittain ne liittyvät synnynäisen ja hankitun immunitetin reagointiin suolen mikrobiston muutoksiin.
- ▶ Sairauksien yleistymiseen johtaneita ympäristötekijöitä ei tunneta, mutta mikrobiston muutosten ja mahdollisten ravitsemuksellisten tekijöiden osuutta tutkitaan nykyisin aktiivisimmin.
- ▶ Autoimmuunitaudeiksi luokiteltavat liitännäissairaudet ovat tavallisia.

IBD-potilaiden ennusteen kannalta merkittävin liitännäissairaus on primaarinen sklerosoiva kolangiitti (PSC). Kyseessä on maksan sisäisiä ja ulkoisia sappiteitä vaurioitava tiehytepiteelin krooninen tulehdus, joka johtaa striktuuroihin, kolestaasiin ja lopulta maksa-irroosiin (37). Krooninen tulehdus altistaa merkittävästi sappitiehytsyövän kehittymiselle, ja kolangiokarsinooma onkin tärkein PSC-potilaiden kuolinsyy (38).

PSC:n etiologia tunnetaan huonosti. Sen syntymekanismista on esitetty neljä eri hypoteesia: autoimmuunitauti, toksisten sappihappojen aiheuttama sappitiehytvaurio, ”vuotava suoli” eli läpäisevyyden lisääntyminen, joka johtaa portaaliseen endotoksemiaan sekä T-lymfosyyttien poikkeava kotiutuminen (homing), jolloin tulehtuneessa suolessa aktivoituneet T-solut enterohepaattisessa kierrossa lau-

kaisevat portaalisen tulehduksen. IBD-potilaita alle 10 %:lla todetaan PSC. Toisaalta PSC:tä sairastavista miehistä noin 80 %:lla ja naisista noin 60 %:lla on taustalla IBD, joka on 80 %:lla haavainen koliitti.

Tuoreen tutkimuksen mukaan PSC:n ilmaantuvuus Suomessa on 1,29/100 000 ja esiintyvyys Kelan erityiskorvattavuuden perusteella 16/100 000 (Nina Barner-Rasmussen, henkilökohtainen tiedonanto). Laajassa yli 7 100 PSC-potilasta käsittäneessä kansainvälisessä tutkimuksessa todettiin samanaikaisen haavaisen koliitin heikentävän PSC-potilaiden ennustetta ja lisäävän kolangiokarsinooman riskiä (38). Toistaiseksi laajin lähes 4 800 PSC-potilaan koko genomin analyysi osoitti, että potilailla on useita sekä haavaiselle koliitille että PSC:lle altistavia geenejä, jotka liittyvät erityisesti HLA-tyyppeihin. Tutkimuksessa tunnistettiin viisi uutta tautiassosiaatiogeeniä, joista yksi (*UBASH3A*) osoittautui PSC:ltä suojaavaksi. Tutkimus osoitti myös, että Crohnin tauti ja haavainen koliitti ovat geneettisesti lähempänä toisiaan kuin PSC:tä (39).

Lopuksi

Lasten, nuorten ja nuorten aikuisten krooniset tulehdukselliset suolistosairaudet lisääntyvät niin nopeasti, että IBD:stä on tulossa uusi kansantautimme. Yleistymisen syytä ei tunneta, eikä sairauden syntymekanismeja tunneta riittävästi, jotta ehkäisevät toimenpiteet olisivat mahdollisia. On oletettavaa, että suolen mikrobiomin muuntuminen on keskeistä, mutta vielä ei ole olemassa menetelmiä, joilla voisi arvioida yksilön sairastumisriskiä. Tieteellinen tutkimus on erittäin tärkeää, jotta löydettäisiin keinoja taudin ehkäisyyn ja parempia, parantavia hoitoja nykyisten, tulehdusta vain vaimentavien hoitomuotojen sijaan. ■

KAIJA-LEENA KOLHO, dosentti, apulaisylilääkäri
Hus Lastenkliniikka ja Helsingin yliopisto

MARTTI FÄRKKILÄ, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja Hus Vatsakeskus, gastroenterologian klinikka

SIDONNAISUUDET

Kaija-Leena Kolho: Apuraha (Lastentautien tutkimussäätiö, Valtion tutkimusapuraha (HUS)), asiantuntijapalkkio (Ferring, Tillotts), johtokunnan tms. jäsenyys (Abbvie Advisory Board, MSD Advisory Board), luentopalkkio (Abbvie, MSD), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim)
Martti Färkkilä: Apuraha (Gilead), asiantuntijapalkkio (BMS, Intercept, MSD Finland, Pfizer), luentopalkkio (Cook Ireland, Janssen, Takeda)

KIRJALLISUUTTA

1. Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, *ym.* Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987–2003: a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1778–83.
2. Jussila A, Virta LJ, Kautiainen H, *ym.* Increasing incidence of inflammatory bowel diseases between 2000 and 2007: a nationwide register study in Finland. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:555–61.
3. Jussila A, Virta LJ, Salomaa V, *ym.* High and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in Finland with a clear North–South difference. *J Crohns Colitis* 2013;7:e256–62.
4. Virta L, Saarinen M, Kolho KL. Inflammatory bowel disease incidence is on the continuous rise among all pediatric patients except for the very young: a nationwide register-based study on 28 year follow-up. *J Crohns Colitis* 2017;11:150–6.
5. Virta L, Auvinen A, Helenius H, *ym.* Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease – a nationwide, register-based Finnish case-control study. *Am J Epidemiol* 2012;175:775–84.
6. Virta LJ, Ashorn M, Kolho KL. Cow's milk allergy, asthma and pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:649–51.
7. Ungaro R, Bernstein C, Geary R, *ym.* Antibiotics associated with increased risk of new onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1728–38.
8. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, *ym.* Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: evidence based literature review. *World J Gastroenterol* 2016;22:6296–317.
9. Sipponen T, Färkkilä M, Kolho KL. Uusia vaihtoehtoja tulehduksellisten suolistosairauksien hoitoon. *Duodecim* 2014;130:1391–8.
10. Sipponen T, Kolho KL. Ulosteen kalprotektiiniptoisuus tulehduksellisissa suolistosairauksissa. *Duodecim* 2011;127:55–61.
11. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, *ym.* Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016;387:156–67.
12. Loddo I, Romano C. Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics and pathogenesis. *Front Immunol* 2015;6:551.
13. de Souza HS, Focchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:13–27.
14. Park JH, Peyrin-Birolet L, Eisenhut M, *ym.* IBD immunopathogenesis: a comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev* 2017;16:416–26.
15. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. *Microb Pathog* 2017;106:171–81.
16. Ahmed I, Roy BC, Khan SA, *ym.* Microbiome, metabolome and inflammatory bowel disease. *Microorganisms* 2016;4. DOI 10.3390/microorganisms4020020.
17. Shaw KA, Bertha M, Hofmekler T, *ym.* Dysbiosis, inflammation, and response to treatment: a longitudinal study of pediatric subjects with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Genome Med* 2016;8:75.
18. Cao Y, Shen J, Ran ZH. Association between Faecalibacterium prausnitzii reduction and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:872725.
19. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, *ym.* Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016;65:415–25.
20. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, *ym.* The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;15:382–92.
21. Kolho KL, Korpela K, Jaakkola T, *ym.* Fecal microbiota in pediatric inflammatory bowel disease and its relation to inflammation. *Am J Gastroenterol* 2015;110:921–30.
22. Maukonen J, Kolho KL, Paasela M, *ym.* Altered fecal microbiota in pediatric inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:1088–95.
23. Miyoshi J, Yajima T, Okamoto S, *ym.* Ectopic expression of blood type antigens in inflamed mucosa with higher incidence of FUT2 secretor status in colonic Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2011;46:1056–63.
24. Parmar AS, Alakulppi N, Paavola-Sakki P, *ym.* Association study of FUT2 (rs601338) with celiac disease and inflammatory bowel disease in the Finnish population. *Tissue Antigens* 2012;80:488–93.
25. Magnusson MK, Strid H, Sapnara M, *ym.* Anti-TNF therapy response in patients with ulcerative colitis is associated with colonic antimicrobial peptide expression and microbiota composition. *J Crohns Colitis* 2016;10:943–52.
26. Turner D, Levine A, Kolho KL, *ym.* Combination of oral antibiotics may be effective in severe pediatric ulcerative colitis: a preliminary report. *J Crohns Colitis* 2014;8:1464–70.
27. Lopez J, Grinspan A. Fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2016;12:374–9.
28. MacLellan A, Moore-Connors J, Grant S, *ym.* The impact of exclusive enteral nutrition (EEN) on the gut microbiome in Crohn's disease: a review. *Nutrients* 2017;9. DOI 10.3390/nu9050447.
29. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;152:398–414.
30. IBD in EPIC Study Investigators, Tjonne-land A, Overvad K, *ym.* Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut* 2009;58:1606–11.
31. Paasela M, Kolho KL, Vaarala O, *ym.* Lactose inhibits regulatory T-cell-mediated suppression of effector T-cell interferon- γ and IL-17 production. *Br J Nutr* 2014;112:1819–25.
32. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, *ym.* The First European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239–54.
33. Haapamäki J, Roine RP, Turunen U, *ym.* Increased risk for coronary heart disease, asthma, and connective tissue diseases in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:41–7.
34. Nieminen U, Färkkilä M. Malignancies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:81–9.
35. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, *ym.* Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1794–800.
36. Perez-Alamino R, Maldonado-Ficco H, Maldonado-Cocco JA. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel diseases: a link between GI and rheumatology. *Clin Rheumatol* 2016;35:291–6.
37. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:1161–70.
38. Weismüller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, *ym.* Patient age, sex and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2017;152:1975–84.
39. Ji SG, Juran BD, Mucha S, *ym.* Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017;49:269–73.

SUMMARY

Inflammatory bowel disease – what's wrong?

The theories on the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) suggest that environmental and dietary factors together with gut microbiota trigger the disease in genetically predisposed individuals. Altered intestinal permeability and genetically determined variations in the gut immune system result in a vicious circle with an increased exposure to bacterial antigens resulting in an ongoing immune response towards the normal gut microbiota (“loss of tolerance”). The increase in the incidence of IBD is so rapid that genetic factors obviously play only a minor role whereas the diet, gut microbiota, and yet unidentified environmental factors are the major driving forces for the increased incidence. Patients with IBD frequently suffer from several extraintestinal manifestations, of which primary sclerosing cholangitis is the most important one for the long-term outcome of the patients.