

Autoimmuunienteropatia

Autoimmuunienteropatia (AIE) on harvinainen sairaus, jolle on tyypillistä pitkittynyt ripuli, imeytymishäiriö, immuunivälitteinen suolen limakalvovaurio ja reagoimattomuus ruokavaliomuutoksiin. Sairaus ilmenee ennen kaikkea ohutsuolessa. Limakalvolla on kuvattu lymfosyyttikertymiä, ja valtaosalla sairastuneista on kuvattu enterosyytti- tai pikarisoluvasta-aineita. AIE esiintyy ensisijaisesti imeväisillä, mutta myös aikuisiässä alkavaa sairautta on kuvattu. Jälkimmäisen diagnosoiminen voi olla haastavaa, koska mitään yksittäistä diagnostista testiä ei ole käytettävissä ja biopsialöydökset ovat viitteelliset. Kyseessä on ainakin osittain hoitokekeiluihin perustuva pois-sulkudiagnoosi. Monia immunosuppressiivisia lääkkeitä on käytetty vaihtelevalla menestyksellä. AIE:n ennuste riippuu suolen limakalvovaurion vaikeusasteesta ja siihen liittyvistä suoliston ulkopuolisista oireista ja sairauksista.

Autoimmuunienteropatia on harvinainen sairaus, jolle tyypillisiä piirteitä ovat hellittämätön ja pitkittynyt ripuli, ohutsuolen limakalvolle painottuvat tulehdusmuutokset, ja se ettei ruokavaliomuuttamisella – kuten esimerkiksi gluteenittomalla ruokavaliolla – voida vaikuttaa oireistoon. AIE kuvattiin ensimmäisen kerran 1,5-vuotiaalla poikalapsella vuonna 1982 (1). Sairaus esiintyy ensisijaisesti alle kuuden kuukauden ikäisillä lapsilla (2). Sen ilmaantuvuuden on arvioitu imeväisillä olevan alle 1/100 000 (3). Sitä on kuvattu yhä enemmän myös aikuisilla (4). Aikuisiän AIE:ta käsittelevä kirjallisuus koostuu pelkästään tapauselostuksista ja -sarjoista (5).

Kliininen kuva

AIE ilmenee yleisimmin ensimmäisinä elinviikkoina, yleisimmin poikalapsilla, vaikea-

na sekretorisena ripulina (6, 7, 8). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöiden hoitamiseksi tarvitaan usein suonensisäistä ravitsemusta. Nestehukan lisäksi esiintyy imeytymishäiriötä, eikä lapsen paino nouse odotetusti, ja kasvu on hidasta. Tautitilaan liittyy myös paikallisia ja yleistyneitä infektoita. AIE voi ilmetä myöhemminkin lapsuudessa, nuoruudessa tai aikuisiässä ripulina ja imeytymishäiriönä. Mayo-klinikan 15 potilaan aineistossa keski-ikä oli 55 vuotta (4). Kaikilla potilailla esiintyi kroonista ripulia, laihtumista ja merkkejä aliravitsemuksesta. Kohonneita suurentuneita aminotransferaasiarvoja todettiin kymmenellä ja rasvaliukoisten vitamiinien puutosta yhdeksällä potilaalla. Myös aikuisiällä alkavalle AIE:lle on tyypillistä, että ripuli on hellittämätöntä, eikä oireisto reagoi ruokavaliomuutuksiin tai suonensisäiseen ravitsemukseen (9, 10).

AIE:ssä esiintyy vasta-aineita suoliston pintaepiteeliä kohtaan. Näitä niin sanottuja epiteelisoluvasta-aineita on todettu yleisesti verenkierrossa, ja ainakin yhdessä tutkimuksessa myös suolen limakalvolla (4). Pari vuotta sitten ilmestyneessä kirjallisuuskatsauksessa aikuispotilaista 85 %:lla raportoitiin epiteelisoluvasta-aineita: enterosyyttivasta-aineita (anti-enterocyte = AE) 65 %:lla, pikarisoluvasta-aineita (anti-goblet cell = AG) 27 %:lla ja molempia 8 %:lla potilaista (5). Kyseessä ovat useimmiten olleet IgG-luokan AE-vasta-aineet, mutta myös IgA- ja IgM-luokan AE-vasta-aineiden esiintymistä on kuvattu (4, 5, 11).

Noin 80 %:lla AIE:ta sairastavista esiintyy muita autoimmuuni-ilmioita (4, 5) (**TAULUKKO 1**). Joskus nämä autoimmuuni-illiot saavat aivan erityisen muodon (6), kuten lähes yksinomaan lapsilla esiintyvissä, maassamme hyvin harvinaisessa IPEX-oireyhtymässä, sekä suomalaiseen tautiperintöön kuuluvassa APECED-oireyhtymässä (12). IPEX on

TAULUKKO 1. Autoimmuunienteropatiaan liittyvät muut immunitetin häiriöt ja maha-suolikanavan ulkopuoliset ilmentymät.

Sairaudet
Periytyvät oireyhtymät
IPEX
APECED
Immuunipuutokset
Yleinen vaihteleva immuunipuutos (CVID)
Puutokset immunoglobuliinien alaluokissa (IgA, IgG tai IgM)
Autoimmuunisairaudet ja muut maha-suolikanavan ulkopuoliset ilmentymät
Autoimmuunidiabetes, krooninen haimatulehdus
Autoimmuuni inflammatorinen myopatia
Interstitiaaliset keuhkomuutokset, bronkiitti
Hemolyyttinen anemia, trombosytopenia
Interstitiaalinen munuaistulehdus, munuaiskerästulehdus, nefroottinen oireyhtymä
Kilpirauhasen vajaatoiminta
Autoimmuunihepatiitti
Myastenia gravis
Polyklonaalinen hypergammaglobulinemia
Psoriasisriitti, (atooppinen dermatiitti)
Sjögrenin syndrooma, yhteys nivelreumaan, Raynaud'n ilmiö
Yhteys tymoomaan?
Vasta-aineet
Transglutaminaasivasta-aineet (IgA)
Tumavasta-aineet
DNA-vasta-aineet
Sileälihasvasta-aineet
Parietaalisoluvasta-aineet
Saarekesoluvasta-aineet
Insuliinivasta-aineet
Retikuliinivasta-aineet
Tyreoglobuliinivasta-aineet
Gliadiinivasta-aineet

saanut nimensä kliinisen kuvan ja periytymistavan mukaan (immunodysregulation – polyendocrinopathy – X-linked inheritance) ja APECED kliinisen kuvan mukaan (autoimmune polyendocrinopathy – candidiasis – ectodermal dystrophy). AIE:hen voi liittyä myös immuunivajaus, ja onkin esitetty, että immuunivajauksen yhteydessä esiintyvistä enteropatiasta käytettäisiin nimeä immuunienteropatia (5). Autoimmuuni-ilmiöt ja immuunivajaus esiintyvät kuitenkin usein

yhdessä, kuten esimerkiksi Mayo-klinikan 15 AIE-potilaan aikuisaineistossa, jossa immunoglobuliinipuutokset olivat yleisiä (4). Kolmella potilaalla todettiin lieviä IgA:n, IgG:n tai IgM:n puutoksia ja kahdella yleinen vaihteleva immuunipuutos (CVID).

Tähystys- ja kudoslöydökset

Tähystyslöydöksiä on kuvattu suhteellisen vähän. Viidentoista aikuispotilaan aineistossa huomattavan poikkeava pohjukaissuolen tähystyslöydös oli kahdeksalla potilaalla (4). Limakalvo oli halkeilevaa ja näytti mosaiikkimaiselta, ja syntyi vaikutelma nukkakadosta. Ohutsuolen kapseliendoskopia tehtiin kuudelle potilaalle, joista viidellä poikkeavat tähystysmuutokset rajoittuivat ohutsuolen alkupäähän. Paksusuolen tähystyslöydöksiä on kuvattu niukasti, ja ne ovat yleensä olleet vähäisiä (4, 13).

AIE:tä käsittelevä kirjallisuus keskittyy kuitenkin pitkälti kudoslöydösten – ennen kaikkea pohjukaissuolen limakalvon – kuvaamiseen. Ohutsuolimuutoksista on julkaistu neljä tapaussarjaa, joissa on esitetty 66 potilaan löydökset (4, 14, 15, 16). Heistä lapsia on 43. Löydökset ovat olleet melko yhtenevät, joskin tutkijat ovat päätyneet hieman erilaisiin ryhmittelyihin. Suurimmassa 25 potilaan lapsista ja aikuisista koostuvassa aineistossa noin puolella potilaista esiintyi aktiiviseksi krooniseksi pohjukaissuolen tulehdukseksi luonnehdittu löydös, jolle oli tyypillistä selvä suolinukan madaltuminen, epiteelin alaisen limakalvon (lamina propria) lähinnä pyörötumaisten (plasmasolujen ja lymfosyyttien) tulehdussolujen kertymät ja liuskatumaisten valkosolujen aiheuttaman kryptaepiteelin tulehdus (16). Kahdessa muussa aineistossa (4, 15) tulokset ovat hyvinkin tätä vastaavat, mutta 12 potilaan pediatriisessa IPEX-aineistossa (14) käänteishyljintää muistuttava, pääosin apoptoosia sisältävä epiteelituho katsottiin yleisimmäksi. Koska näilläkin potilailla tulehdusmuutoksia oli usein runsaammin kuin apoptoosia, vaikuttaa aktiivinen krooninen tulehdus myös tässä aineistossa olevan vallitseva löydös. Käänteishyljintää muistuttava löydös

näyttää jäävän hieman harvinaisemmaksi kuin keliakiaa muistuttava, jota esiintyi noin joka viidennellä potilaalla (4, 15, 16). Pienellä osalla potilaista esiintyi joko piirteitä useammasta edellä mainitusta kudosuutostyypistä (16) tai lisäksi yksittäisten solujen apoptoosia (15).

Vaikeimmat kudosuutokset löytyvät siis ohutsuolesta (4, 16). Viimeisimmät julkaisut viittaavat siihen, että kudosuutoksia esiintyy ohutsuolen loppupäähän asti jopa suurimmalla osalla potilaista (16). Lievempiä kudosuutoksia näyttää esiintyvän myös muualla maha-suolikanavassa yli puolella potilaista (4, 16). Ne eivät ole spesifisiä AIE:lle. Paksusuolella on todettu vaihtelevia tulehdusuutoksia ja lisääntynyttä kryptasolujen apoptoosia, mutta varsinaiset tulehduselliseen suolistosairauteen viittaavat kryptamuutokset näyttävät olevan harvinaisia (4, 16). Mahalaukun limakalvolla on kuvattu akuuttia ja kroonista gastriittia, atrofista gastriittia autoimmuni-gastriitin piirtein ja lymfosyyttigastriittia (15, 16). Ruokatorvessa on tavattu reaktiivisia muutoksia kuten lymfosyyttikertymiä ja eosinofiliaa (15, 16). Onkin ehdotettu, että puhut-taisiin yleistyneestä autoimmuni-suolisairaudesta (generalized autoimmune gut disease), jos limakalvovaurio ulottuu ohutsuolen ulko-puolelle (17).

Diagnoosi

AIE voi olla helppo tunnistaa, kun se liittyy IPEX- tai APECED-oireyhtymään. Yleensä diagnoosiin pääseminen on kuitenkin vaikeaa, vaikka muut potilaalla esiintyvät autoimmuni-ilmiot voivat auttaa AIE:n tunnistamisessa (8). AIE:tä tulisi epäillä, jos potilaalla on vaikea suonensisäistä ravitsemusta vaativa ripuli, etenkin jos kyseessä on imeväinen (6). Ripulin luonne voi auttaa diagnostiikassa: yleensä se ei reagoi suun kautta annetun ruokinnan lopettamiseen (7).

Oireen alkamisen ajankohdan ja mahdollisten laukaisevien tekijöiden tunnistaminen voi olla hyödyksi pitkittyneen ripulin syyn selvittämisessä. Jos ripuli alkaa, ennen kuin lapselle on annettu viljaa, kyseessä ei ole keliakia. Keliakiaa epäillään usein, koska sen kudosa-

TAULUKKO 2. Histopatologinen erotusdiagnoosi.

Keliakia
Lehmänmaitoenteropatia
Crohnin tauti
Parasiitti-infektiot
Bakteeri- ja virusinfektiot
Suolilymfooma
Whiplen tauti

telöydökset voivat olla samankaltaiset kuin AIE:ssa ja myös se voi liittyä muihin autoimmuni-tauteihin. Myös Crohnin taudin ja joidenkin muiden ohutsuolen sairauksien biopsialöydökset muistuttavat AIE:ta (TAULUKKO 2).

AIE:n ja refraktaarikeliakian erotusdiagnoosi-tiikassa transglutaminaasi- ja endomysium-vasta-aineiden käyttöä rajoittaa se, että osalla AIE-potilaista on todettu transglutaminaasi-vasta-aineita (4), ja toisaalta se että refraktaari-keliakia on usein seronegatiivista. Kuitenkin, mikäli potilaalla ei todeta HLA-DQ2- tai -DQ8-kudostyyppiä, keliakia on hyvin epä-todennäköinen. Toisaalta HLA-DQ2 on hyvin yleinen, ja se on kuvattu AIE-potilaalla (4). AIE voi olla erotettavissa keliakiasta, silloin kun kudosa-näytteessä ei todeta intraepiteelialista lymfosytoosia. Voimakas limakalvon tulehdus ja lisääntynyt kryptaepiteelisolujen apoptoosi viittaavat myös AIE:hen (4).

Seronegatiivisessa keliakiassa on kylläkin todettu pohjukaissuolen limakalvolla epiteelin alaisia transglutaminaasispesifisiä IgA-kertymiä, eikä näitä vasta-ainekertymiä todettu verrokkeina toimineilla AIE-potilailla (18). Heillä puolestaan on kuvattu esiintyvän epiteelisoluvasta-aineita pohjukaissuolen limakalvon pintaepiteelissä, ei sen alla (4). Pintaepiteelin vasta-aineiden diagnostinen merkitys on kuitenkin epävarma, ja niiden osoittaminen vaatii erityismenetelmiä, jotka tällä hetkellä ovat käytössä vain tutkimuslaboratorioissa.

Seerumin enterosyyttivasta-aineiden määrittäminen sijaan on yleisesti saatavilla. Niiden roolia diagnostiikassa heikentää kuitenkin se, että niitä ei löydy kaikkien AIE-potilaiden verenkierrosta ja että niitä esiintyy myös tulehdusellisisuolisairauksissa, lehmänmaito-allergiassa ja HIV-infektiossa (6). Seerumin

TAULUKKO 3. Autoimmuunienteropatian alkuperäiset kriteerit lapsille ja aikuisille ehdotetut kriteerit.

Lapset
Pitkittänyt ripuli ja enteropatia
Ei vastetta eliminaatiodieetille tai parenteraaliselle ravitsemukselle
Merkkejä alttiudesta autoimmuunisairaudelle (kiertävät vasta-aineet tai samanaikainen muu autoimmuunisairaus)
Ei vakavaa immuunipuutosta
Aikuiset ¹
1. Aikuisiällä alkanut krooninen ripuli (kesto yli kuusi viikkoa)
2. Malabsorptio
3. Spesifinen ohutsuolen histologia <ul style="list-style-type: none"> – Osittainen tai täydellinen suolinukan (villusten madaltuminen) – Lymfocytoosi syvällä kryptoissa – Kryptojen lisääntynyt apoptoosi – Vähäinen intraepiteelialinen lymfocytoosi
4. Muiden villusatrofiaa aiheuttavien sairauksien, kuten keliakian, Crohnin taudin ja suolilymfooman poissulkua
5. Epiteelisolu- (enterosyytti- tai pikarisolu-) vasta-aineet

¹Kriteerit 1–4 vaaditaan varmaan autoimmuunienteropatian (AIE) diagnnoosiin. Epiteelisolvasta-aineet tukevat AIE:n diagnnoosia, mutta niiden puuttuminen ei sulje pois AIE:ta.

pikarisolvasta-aineista ei liene avuksi diagnostiikkaan, koska ne vaikuttavat olevan hyvin epäspesifinen löydös (19).

Lapsipotilaiden diagnostiset kriteerit esitettiin jo vuonna 1985 ja aikuisiällä puhkeavan taudin vuonna 2007 (4, 8) (TAULUKKO 3). Käsititys AIE:n kudosmuutoksista on tuon jälkeen kuitenkin siinä määrin muuttunut, ettei kyseinen kriteeristö kata kaikkia AIE:n ilmenemismuotoja. Tarkkoja diagnostisia kriteereitä ei siis edelleenkään ole.

Patofysiologia

AIE:n taustalla lienee hankitun immunitteen vaste tuntemattomalle auto-antigeenille (20), sillä kudostäytelylöydökset viittaavat autoreaktiivisten T-solujen aiheuttamaan vaurioon. AIE:ssä suolen limakalvossa on todettu tavallista enemmän CD4+- ja CD8+-T-lymfosyyttejä ja sen pintaepiteelissä CD8+-T-lymfosyyttejä (6), joten suora sytotoksinen vaikutus suolen limakalvon epiteelisoluihin on mahdollinen. Yksittäisissä tapauselostuk-

sisä on kuvattu atyyppisiä, hyvin aktiivisia T-lymfosyyttejä, jotka tuottivat runsaasti tuumorinekroositekijä alfaa (TNF-alfa) (5, 17). Näin ollen sytokiinivälitteisen vaurion mahdollisuuskään ei ole suljettu pois (5, 6, 17). Enterosyyttivasta-aineet puolestaan näyttävät ilmaantuvan verenkiertoon suolen limakalvovaurion jo synnyttyä, ja häviävän sieltä ennen kuin limakalvo paranee, joten vasta-aineiden merkitys AIE:n patogeneesissä on kyseenalainen (6).

Taudin liittyminen IPEX- ja APECED-oireyhtymiin tukee ajatusta autoimmuunien T-solujen aiheuttamasta kudostuovauriosta. IPEX syntyy X-kromosomissa (Xp11.23-Xq13.3) sijaitsevan geenin *FOXP3*:n mutaatiosta (21). Seurauksena on häiriö säätelevien CD4+CD25+T-solujen kehityksessä, mikä puolestaan johtaa T-solujen yliaktivaatioon. Tästä seuraavat IPEX:n kliiniset piirteet: immuunijärjestelmät häiriöt, polyendokrinopatia ja AIE. APECED syntyy kromosomissa 21 (q22.3) sijaitsevan geenin, *AIRE*:n mutaatiosta. *AIRE* tuottaa valkuaisainetta, joka on mukana säätelemässä kateenkorvan T-soluvallintaa. Mutaation seurauksena kateenkorvasta pääsee periferiaan normaalia enemmän autoreaktiivisia T-soluja (12). Autoimmunitteetti eri elinten epiteeliä kohtaan onkin APECED-oireyhtymälle tyypillistä (12). AIE:n ja tymooman välinen yhteys on puolestaan kuvattu ainakin viidellä aikuispotilaalla, joilla ei tosin ollut APECED:tä (22, 23).

Hoito

AIE-potilaiden riittävästä ravitsemuksesta ja nesteytyksestä on huolehdittava. Vaikeimmillaan AIE:n hoito edellyttää suonensisäistä ravitsemusta, kun taas lievemmissä tautimuodoissa ainakin lapsilla on käytetty elementaalisia ruokavaliota – jossa proteiinit on pilkottu aminohapoiksi, tai vähähiilihydraattista ruokavaliota (6).

Suurin osa potilaista tarvitsee immuunijärjestelmää hillitsevää lääkehoitoa, joka on ollut kokeellista, sillä sairauden harvinaisuuden takia mitään varsinaisia lääketutkimuksia ei ole voitu tehdä. Mayo-klinikan aikuisaineistossa

13 potilaasta kahdeksan hyötyi selvästi ja kaksi jossain määrin oraalisesta prednisolonista, joka aloitettiin annoksella 10–40 mg/vrk (4). Näistä kymmenestä steroidista vasteen saaneesta potilaasta kuusi tarvitsi yli puolen vuoden kestoista hoitoa joko kortikosteroidilla tai muilla immunosuppressioläkkeillä. Yhtä potilaista hoidettiin peräti neljän vuoden ajan merkaptopuriinilla.

Suonensisäisesti annetun siklosporiinin on kuvattu poistavan AIE:n oireet, mutta vaste menetettiin, kun siirryttiin annosteluun suun kautta (9). Siklosporiinin tavoin takrolimuusi heikentää T-solujen toimintaa. Hyvin imeytyvänä lääkeaineena se soveltuu paremmin suun kautta käytettäväksi ja sille on kuvattu useaan otteeseen vaste AIE:n hoidossa (9, 24). Seerumin jäännöspitoisuustavoite on ollut 4–8 µg/l välillä. Takrolimuusi tulisi todennäköisesti yhdistää kortikosteroideihin ainakin aluksi.

AIE:n hoitona on kokeiltu myös immunoglobuliinia, mykofenolaattia, syklofosfamidia ja metotreksaattia, joihin kaikkiin on kuvattu vaste (11, 17, 25, 26). Infliksimabille on kuvattu vaste muihin immunosuppressiivisiin lääkkeisiin reagoimattomassa AIE:ssä sekä lapsilla että aikuisilla (23, 24, 27). Mesenkymaalisten stroomasolujen infuusiota on käytetty kortikosteroideille reagoimattoman refraktaarin AIE:n hoidossa, ja sillä on saatu lyhytkestoinen vaste (28). Aikuispotilailla on siirrytty onnistuneesti prednisolonihoitosta budesonidiylläpitohoitoon, missä joskus jopa vain 3 mg/vrk on ollut tehokas annos (4, 13, 20).

Tiedot lääkehoidon kestosta ovat melko niukkoja. Hoidon kesto on vaihdellut. Toisaalta on raportoitu lähes kahden vuoden mittainen lääkkeetön remissio vain neljä päivää kestäneen syklofosfamidihoidon jälkeen, ja toisaalta osa potilasta on tarvinnut ylläpitohoitoa useiden vuosien ajan (9, 23, 26). Useimmiten hoito näyttäisi kestävän vähintään joitakin kuukausia (4).

Kaiken kattavaa vastetta johonkin yksittäiseen lääkeaineeseen ei ole raportoitu. AIE-potilailla todetut melko vaihtelevat kudostuotokset viittaavat siihen, että kyseessä voi olla ryhmä erilaisia sairauksia, joiden vaste eri lääkkeisiin on myös vaihteleva.

Ennuste

Mahasuolikanavan oireiden vaikeusasteen ja kudostuotosten laajuuden lisäksi ennusteeseen vaikuttavat autoimmunitautiin liittyvät mahasuolikanavan ulkopuoliset oireet ja ilmentymät.

IPEX- ja APECED-potilaiden ennuste tunnetaan parhaiten: IPEX-potilaista suurin osa kuolee imeväisiässä tai lapsena. Tulevaisuudessa näitä potilaita saatetaan hoitaa autologisten T-solujen geeniterapialla (6). APECED-oireyhtymästä on julkaistu kotimainen 89 potilaan aineisto vuonna 2002 (12). Kaksikymmentä potilasta oli kuollut 6,8–60 (mediaani 35,5) vuoden iässä. Elossa olevista vanhin oli 54-vuotias.

Tieto muiden potilaiden ennusteesta on niukkaa ja sirpaleista. Imeväisten ja hieman vanhempien lasten kuolleisuus pitkittyneeseen ja vaikeaan ripuliin ilman immuunijärjestelmää hillitsevää lääkettä on vaihdellut 5 ja 47 %:n välillä (3). Raportit lääkkeitä hoidetuista potilaista päättyvät usein siihen, kun vaste on saavutettu. Tuoreessa tutkimuksessa, jossa potilaita seurattiin keskimäärin 6,9 vuotta, immunomodulaattoreilla hoidetuista 13 lapsesta kaksi kuoli (15). Niin lapsilla kuin aikuisillakin kuolinsyyt vaihtelevat. Varsin usein mukana on infektio, mutta esimerkiksi myös myastenia gravis ja disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio on raportoitu kuolinsyynä (15, 17, 22).

Lopuksi

AIE on usein osa laajempaa oireyhtymää. Sen ajatellaan olevan yksi piirre yleistyneessä ylivilkkaassa immuunireaktiossa (8, 17). AIE:tä tulee epäillä ainakin, jos imeväisellä on pitkittynyt ripuli ennen gluteenipitoisen ruokavalion aloittamista. Niille AIE-potilaille, joilla gluteenipitoinen ruokavalio on jo käytössä, on tyyppillistä, ettei ripuli reagoi gluteenin poisjättämiseen – tai muihinkaan ruokavaliomuutoksiin. Seerumissa esiintyvien enterosyyttivastaineiden arvoa diagnostiikassa rajoittaa jonkinasteinen epäspesifisyys ja huono herkkyys.

Kudostuotteissa nähdyt tulehtuneen pohjukaissuolen pintaepiteelin vain lievä lymfo-

Oma potilas

Aiemmin terve 58-vuotias mies tuli läheteellä keskussairaalaan pitkittyneen ripulin takia. Kaksi kuukautta ennen sairaalaan tuloa potilaalla esiintyi flunssaoireita, joiden yhteydessä alkoi ripuli. Kuumetta ei ollut. Uloste-
viljelyt olivat jääneet negatiivisiksi.

Sairaalaan tullessa ulosteita tuli 5–6 kertaa vuorokaudessa. Potilaan paino oli laskenut 5 kg, ja nesteytyksestä huolimatta verenpaine oli matala, 95/61 mmHg. Vatsa todettiin pömpöksi mutta aristamattomaksi. Potilas vaikutti kuivuneelta, plasman kreatiinipitoisuus oli 179 µmol/l ja CRP 6 mg/l. Gastroskopiassa bulbusen limakalvo näytti hieman mosaikkimaiselta, mutta laskeva pohjukaissuoli oli normaalin näköistä. Pohjukaissuolessa oli kauttaaltaan katteisia, pinnallisia haavaumia. Kolonoskopiassa ohutsuolen loppuosan (ileum terminale) limakalvo näytti läiskäiseltä ja mosaikkimaiselta, ja paksusuolen verisuonikuvioitus vaikutti hieman poikkeavalta. Biopsianäytteissä pohjukaissuolen pintaepiteeli oli lähes täysin tuhoutunut (KUVA 1), eikä ileumin limakalvoa voitu edes tunnistaa, koska sen yleisrakenne oli niin vahvasti muuntunutta. Paksusuolen kudokset nähtiin krooninen koliitti.

Aloitettiin prednisoloni annoksella 40 mg x 1 suun kautta ja nesteytys, minkä jälkeen ripuli hävisi nopeasti ja potilaan vointi koheni, mutta hypokalemia (1,9 mmol/l) vaati korvaushoitoa. Potilas kotiutui hyvävointisena lääkityksenään mesalatsiini 1,6 g/vrk ja prednisoloni 30 mg x 1.

Kuusi vuorokautta myöhemmin potilas otettiin jälleen sairaalahoitoon vetisen ripulin takia. Suonensisäisestä nesteytyksestä ja suun kautta annetusta kortikosteroidihoidosta (prednisoloni 20 mg x 1) huolimatta kuivuminen johti anuriaan. Viisi vuorokautta myöhemmin potilas siirtyi hypotonisena ja edelleen anurisenä ja metabolisessa asidoosissa teho-osastolle. Ulsteen bakteeriviljely ja *Clostridium difficile* toksiiniosoitus jäivät negatiivisiksi. Virtsan sedimentti ja munuaisten kaikukuvaus todettiin normaaleiksi. Seerumin osmolaliteetti oli viitealueella, mutta virtsan osmolalisuus oli pienentynyt. Kun mesalatsiini jätettiin pois käytöstä ja potilasta hoidettiin nesteytyksellä, suonensisäisellä ravitsemuksella, mikrobilääkkeellä ja suonensisäisellä kortikosteroidilla (metyyliprednisoloni 40 mg x 1), munuaisten toiminta normalistui jokseenkin nopeasti ja ripuli alkoi vähetä. Potilas kotiutettiin vain neljä vuorokautta kestäneen sairaalahoidon jälkeen lääkityksenään sulfasalatsiini 1 g x 2, kaliumkloridi 1 g x 2 ja pienevin annoksen prednisoloni 40 mg x 1.

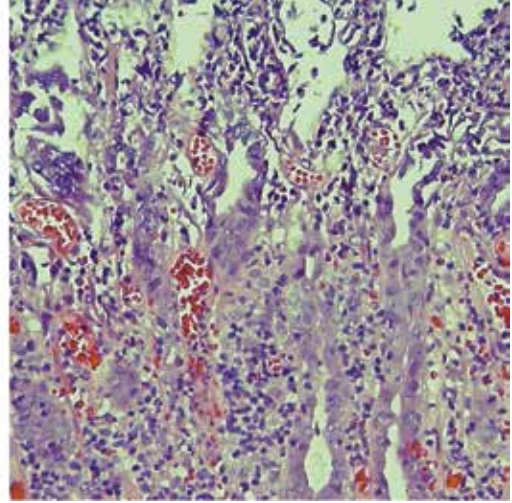
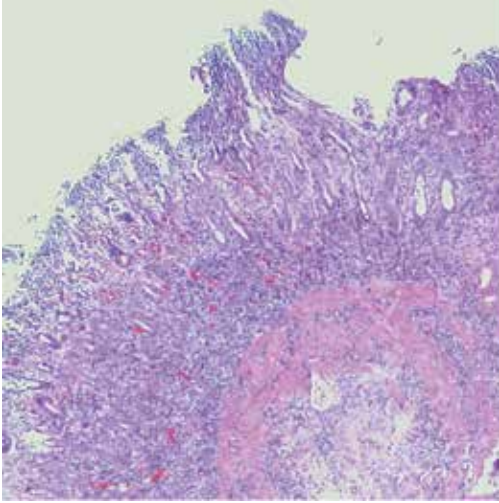
Kahdenkymmenen vuorokauden kuluttua edellisestä hoitajaksosta – jälleen kortikosteroidikuurin ollessa vielä kesken – ripuli oli alkanut taas lisääntyä ja potilas otettiin taas teho-osastolle anurian ja asidoosin takia. Potilaan

vointi koheni jälleen nopeasti, kun aloitettiin suonensisäinen kortikosteroidihoito, jota jatkettiin vuodeosastolla suun kautta prednisolonilla annoksella 60 mg x 1. Vasoaktiivisen intestinaalisen peptidin pitoisuus todettiin normaaliksi (FP-VIP 25 pmol/l). Sulfasalatsiini jätettiin pois käytöstä ja aloitettiin atsatiopriini. Potilas pääsi sairaalasta oltuaan hoidossa 12 vuorokauden ajan. Lääkitykseksi tuli esomepratsoli 40 mg x 1, kaliumkloridi 2 g x 3, prednisoloni 40 mg x 1 ja atsatiopriini nousevin annoksin. Noin viikkoa myöhemmin tehtiin TT-enterografia, jossa löydös oli kapean näköinen 10 cm:n pituinen alue ileumissa. Muutos ei näyttänyt selkeästi tulehduskelliselta. Potilaalle oli kehittynyt pysyvä eteisvärinä ja alaraajan laskimotukos, joten aloitettiin varfariinihoito. Kun atsatiopriinikaan ei pitänyt ripulia täysin kurissa, potilas siirrettiin yliopistosairaalaan.

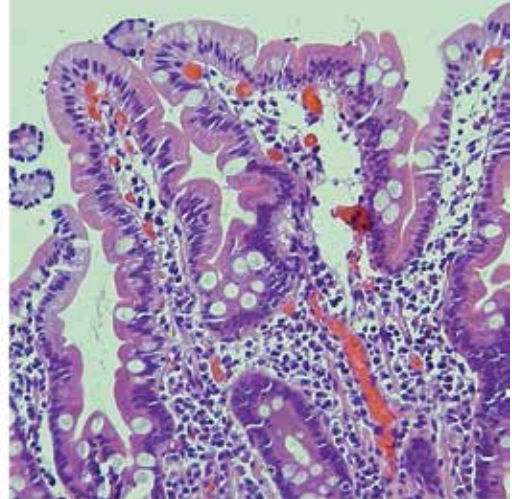
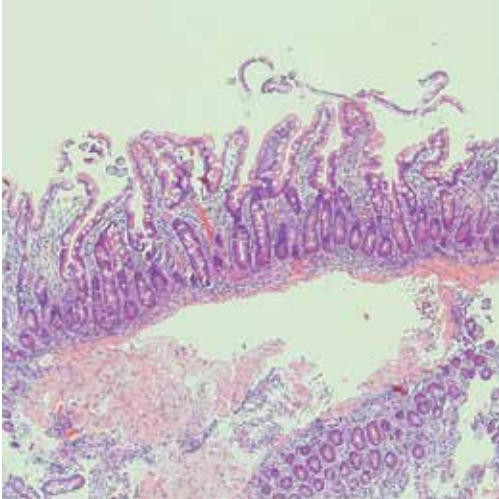
Tähystyslöydösten perustella epäiltiin Crohnin tautia, mitä ajatellen vaste kortikosteroidihoidon aloittamiseen ja etenkin sen purkamiseen oli kuitenkin liian jyrkkä ja nestetasapainon häiriöt liian rajuja. Taudinkuvassa oli muutakin epätyypillistä, kuten toistuva munuaisten vajaatoiminta ja asidoosi. Yliopistosairaalassa sairautta pidettiin ensin komplisoituneena keliakiana, mutta kun atsatiopriinin rinnalle aloitettiin suun kautta takrolimuusi, oireisto rauhoittui varsin nopeasti, niin ettei kortikosteroideita enää tarvittu. Diagnoosiksi asetettiin AIE, vaikkei potilaan seerumissa epiteelivasta-aineita todettukaan.

Seuraavana talvena ohutsuoli todettiin kapselitähystyksessä terveeksi ja lääkitys lopetettiin. Oireet palasivat noin kuukauden kuluttua: esiintyi ripulia, oksentelua ja hypokalemiaa. Annettiin kortikosteroidikuuri ja aloitettiin uudelleen takrolimuusi. Potilas pysyikin oireettomana, kunnes takrolimuusi lopetettiin 4,5 vuoden hoidon jälkeen, jolloin alkoi ilmetä lievää ripulia. Gastroskopian tähystyslöydös oli normaali, mutta pohjukaissuolessa otetuissa kudokset todettiin todettiin vaikea nukkakato. Ripulointi loppui, kun takrolimuusi aloitettiin uudelleen. Potilas on saanut takrolimuusia yhteensä noin seitsemän vuoden ajan, parina viime vuotena veren jäännöspitoisuus on vaihdellut välillä 2,6–4,1 µg/l.

Potilaan diagnoosi perustuu kliiniseen kuvaan, tähystys- ja kudoksetalöydöksiin sekä hoitovasteeseen. Todetut histopatologiset löydökset ovat epäspesifisiä. Jälkeenpäin tarkastellen ennen hoidon aloittamista otetuissa sekä pohjukaissuolen että ohutsuolen loppuosan biopsianäytteissä on havaittavissa käänteishyljinnän piirteitä. Kun takrolimuusihoitoa oli annettu noin vuoden ajan, suoliston biopsianäytelöydökset perusvärjäyksessä näyttivät jo normaaleilta (KUVA 2).



KUVA 1. HE-värijäys (suurennos 25x ja 100x) ensimmäisen sairaalajakson aikana otetusta pohjukaissuolen limakalvobiopsiasta. Siinä pintaepiteeli on lähes täysin tuhoutunut. Lamina propriassa on lymfocyttinen tulehdussolulisa, jota nähdään myöskin limakalvon alla side- ja lihaskerroksessa.



KUVA 2. HE-värijäys (suurennos 25x ja 100x) pohjukaissuolen biopsiasta, kun takrolimuusihoidoa oli annettu noin vuoden ajan. Säännöllisiä villuksia verhoaa normaali ohutsuolityyppinen lieriöepiteeli, eikä lamina propriassa ole tulehdussolulisia. Myös limakalvon alainen sidekudoskerros on säännöllinen. Löydös on normaalin rajoissa.

sytoosi, limakalvon pohjaosaan painottuvat pyörötumaisten tulehdussolujen kertymät, epiteelituho, lisääntynyt apoptoosi sekä mahdollisesti krypta-absessit voivat herättää epäilyä AIE:sta. AIE-potilaiden ohutsuolen pintaepiteelissä todettujen enterosyyttivasta-aineiden merkitys diagnoosille kannattaisi selvittää tarkemmin. Tämä kuitenkin vaatii erityismenetelmiä, jotka eivät ole yleisesti käytössä.

AIE:n diagnoosi joudutaan usein tekemään luottaen pitkälti kliiniseen kuvaan ja viitteellisiin kudoslöydöksiin. Muiden autoimmuunilmiöiden esiintyminen potilaalla tukee AIE-diagnoosia. Suurin osa potilaista hyötyy kortikosteroidihoidosta, mutta sairaus uusi suurimmalla osalla ilman muita hoitoja. Niistä eniten lienee käytetty takrolimuusia. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Walker-Smith JA, Unsworth DJ, Hutchins P, Phillips AD, Holborow EJ. Autoantibodies against gut epithelium in child with small intestinal enteropathy. *Lancet* 1982;1:566–7.
2. Goulet OJ, Brousse N, Canioni D, Walker-Smith JA, Schmitz J, Phillips AD. Syndrome of intractable diarrhea with persistent villous atrophy in early childhood: a clinicopathological survey of 47 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26:151–61.
3. Catassi C, Fabiani E, Spagnuolo MI, Barera G, Guarino A. Severe and protracted diarrhea: results of the 3-year SIGEP multicenter survey. Working Group of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:63–8.
4. Akram S, Murray JA, Pardi DS, ym. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1282–90.
5. Bishu S, Arsenescu V, Lee EY, Vargas HD, de Villiers WJ, Arsenescu R. Autoimmune enteropathy with a CD8+ CD7- T-cell small bowel intraepithelial lymphocytosis: case report and literature review. *BMC Gastroenterol* 2011;11:131.
6. Montalto M, D'Onofrio F, Santoro L, Gallo A, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy in children and adults. *Scand J Gastroenterol* 2009;44: 1029–36.
7. Russo PA, Brochu P, Seidman EG, Roy CC. Autoimmune enteropathy. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:65–71.
8. Unsworth DJ, Walker-Smith JA. Autoimmunity in diarrhoeal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:375–80.
9. Däum S, Sahin E, Jansen A, ym. Adult autoimmune enteropathy treated successfully with tacrolimus. *Digestion* 2003;68: 86–90.
10. Al Khalidi H, Kandel G, Streutker CJ. Enteropathy with loss of enteroendocrine and paneth cells in a patient with immune dysregulation: a case of adult autoimmune enteropathy. *Hum Pathol* 2006;37: 373–6.
11. Volta U, De Angelis GL, Granito A, ym. Autoimmune enteropathy and rheumatoid arthritis: a new association in the field of autoimmunity. *Dig Liver Dis* 2006;38:926–9.
12. Perheentupa J. APS-I/APECED: the clinical disease and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:295–320.
13. Carroccio A, Volta U, Di Prima L, ym. Autoimmune enteropathy and colitis in an adult patient. *Dig Dis Sci* 2003;48:1600–6.
14. Patey-Mariaud de Serre N, Canioni D, Ganousse S, ym. Digestive histopathological presentation of IPEX-syndrome. *Mod Pathol* 2009;22:95–102.
15. Singhi AD, Goyal A, Davison JM, Regueiro MD, Roche RL, Ranganathan S. Pediatric autoimmune enteropathy: an entity frequently associated with immunodeficiency disorders. *Mod Pathol* 2014;27:543–53.
16. Masia R, Peyton S, Lauwers GY, Brown I. Gastrointestinal biopsy findings of autoimmune enteropathy: a review of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1319–29.
17. León F, Olivencia P, Rodríguez-Pena R, ym. Clinical and immunological features of adult-onset generalized autoimmune gut disorder. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1563–71.
18. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, ym. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006;55:1746–53.
19. Biagi F, Bianchi PI, Trotta L, Corazza GR. Anti-goblet cell antibodies for the diagnosis of autoimmune enteropathy? *Am J Gastroenterol* 2009;104:3112.
20. Gentile NM, Murray JA, Pardi DS. Autoimmune enteropathy: a review and update of clinical management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:380–5.
21. van der Vliet HJ, Nieuwenhuis EE. IPEX as a result of mutations in FOXP3. *Clin Dev Immunol* 2007;2007:89017.
22. Mais DD, Mulhall BP, Adolphson KR, Yamamoto K. Thymoma-associated autoimmune enteropathy. A report of two cases. *Am J Clin Pathol* 1999;112:810–5.
23. Elwing JE, Clouse RE. Adult-onset autoimmune enteropathy in the setting of thymoma successfully treated with infliximab. *Dig Dis Sci* 2005;50:928–32.
24. von Hahn T, Stopik D, Koch M, Wiedenmann B, Dignass A. Management of severe refractory adult autoimmune enteropathy with infliximab and tacrolimus. *Digestion* 2005;71:141–4.
25. Quirós-Tejeira RE, Ament ME, Vargas JH. Induction of remission in a child with autoimmune enteropathy using mycophenolate mofetil. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:482–5.
26. Oliva-Hemker MM, Loeb DM, Abraham SC, Lederman HM. Remission of severe autoimmune enteropathy after treatment with high-dose cyclophosphamide. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36: 639–43.
27. Vanderhoof JA, Young RJ. Autoimmune enteropathy in a child: response to infliximab therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:312–6.
28. Ciccocioppo R, Russo ML, Bernardo ME, ym. Mesenchymal stromal cell infusions as rescue therapy for corticosteroid-refractory adult autoimmune enteropathy. *Mayo Clin Proc* 2012;87:909–14.

URPO KINNUNEN, LT, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri

KATRI VUOPALA, LT, dosentti, patologian ja pediatriksen patologian erikoislääkäri

Lapin keskussairaala

KATRI KAUKINEN, sisätautiopin professori, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri

Lääketieteen yksikkö, Tampereen yliopisto sekä sisätautien vastuualue, TAYS

SIDONNAISUDET

Urpo Kinnunen: Luentopalkkio (Olympus Finland), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbvie, MSD, Olympus)

Katri Vuopala: Apuraha (Pohjois-Suomen Syöpäyhdistys, Suomen kulttuurirahasto, Lappi), johtokunnan tms. jäsenyys (PPSHP, eettinen ja tutkimustoimikunta)

Katri Kaukinen: Apuraha (PSHP evo-rahoitus, Sigrid Juséliuksen Säätiö, Suomen Akatemia), luentopalkkio (Dr Schär, Suomen Keliakialiitto, Tillots)

Summary

Autoimmune enteropathy

Autoimmune enteropathy (AIE) is characterized by protracted diarrhea, malabsorption, immunomediated damage to the intestinal mucosa, and unresponsiveness to changes in diet. The disease is mainly manifested in the small intestine. Lymphocyte deposits are present on the mucous membrane, and anti-enterocyte or anti-goblet cell antibodies have been described in the majority of affected persons. AIE occurs primarily in infants. Immunosuppressive drugs have been used with varying success. The prognosis of AIE is dependent on the degree of severity of the damage to the intestinal mucosa and extraintestinal symptoms and diseases associated therewith.