Laura Merras-Salmio
LT dos. apulaisylilääkäri, HUS Uusi lastensairaala,
lasten gastroenterologian yksikkö

Lasten IBD

Lapsena IBD-diagnoosi asetetaan keskimäärin 14 vuoden iässä. IBD:n esiintyvyys nousee nuorilla kuten aikuisillakin, mutta pikkulasten IBD määrissä ei ole yhtä merkittävää nousua. IBD:n etiologia on monitekijäinen: genetiikan, ravinnon ja mikrobikannan interaktiot elimistön immuunijärjestelmän kanssa luovat pohjan sen synnylle. Lasten IBD on useammin laaja-alaisempi kuin aikuisilla, ja proktiittia esiintyy harvemmin. Lapsuusiässä IBD-diagnoosin saaneilla on suurentunut riski kolektomiaan verrattuna aikuisiässä sairastuneisiin. Tarkemmin määrittämätön IBD on tavallisempaa lapsuusiässä ja koliitin muuttuminen laaja-alaisemmaksi Crohnin taudiksi yleisempää. Lääkehoito ja lääketieteellinen seuranta noudattavat pitkälti aikuispotilaiden IBD:n hoidossa käytettäviä linjoja. Biologisten lääkkeiden käyttö lisääntyy myös lapsilla, vaikkakin 5-ASA- ja systeemikortisonilääkitykset ovat tavallisia.

IBD:n etiologiasta

Tulehduksellisten suolistosairauksien (Inflammatory Bowel Disease, IBD) lisääntyminen on ollut niin voimakasta, että ilmiöstä on käytetty termiä IBD-epidemia. Vuonna 2020 IBD-diagnoosi oli asetettu yli 54 000 suomalaiselle, eli hiukan yli 1 % väestöstämme sairastaa IBD:tä (1). IBD:n keskimääräinen puhkeamisikä on aikuisiällä 25–35 vuoden iässä, mutta jo vuonna 2014 arvioitiin alle 14-vuotiaista 0,17 % sairastavan IBD:tä. Lasten IBD diagnoosien kasvuvauhti oli tuolloin +4 %/vuosi. Kasvu on suurinta 16–19-vuotiaiden joukossa, ja pikkulasten IBD on edelleen suhteellisen harvinaista (2). Kuitenkin nuorimmat IBD- potilaat ovat vain muutaman vuoden ikäisiä. Erityisesti pienimpien lapsipotilaiden kohdalla genetiikalla on suuri merkitys: taustalta voi löytyä muita useammin jokin immuunijärjestelmän toimintaa haittaava monogeneettinen mutaatio. Tutkimuksissa on löydetty lisäksi yli 240 geeniä, jotka assosioituvat ylipäänsä IBD:n kehittymiseen. Näiden geenien vaikutus perustuu hyvin erilaisiin mekanismeihin, kuten esimerkiksi patogeenien tunnistamiseen (NOD2), suolen limakalvosolujen autofagiaan (ATG16L1) ja epiteelin/limakalvoesteen toimintaan (ECM1). Crohnin taudin kohdalla genetiikan ajatellaan selittävän alle 15 % tautitapauksista, kun taas tyypillisen ulseratiivisen koliitin kohdalla genetiikan merkitys on vieläkin pienempi, alle 7 % (3). Lapsuusiässä sairastuvilla on kuitenkin tavallisempaa, että ensimmäisen asteen sukulaisella on IBD, korostaen genetiikan merkitystä juuri nuorilla potilailla. Muista autoimmuunisairauksista IBD assosioituu erityisestä tulehduksellisiin nivelsairauksiin. Muilla kuin geneettisillä tekijöillä vaikuttaa kuitenkin olevan merkittävämpi rooli taudin patogeneesissä. Ulosteen mikrobiomissa IBD potilaiden bakteerikirjo on erilainen terveisiin verrattuna, ja länsimainen (sakkaroosi- ja lihapitoinen sekä teollinen) ravinto vaikuttaa olevan yhteydessä IBD diagnoosiin. IBD patofysiologia lienee erittäin monitahoinen prosessi, jonka todentaminen yksilötasolla on haasteellista (4).

> ” Lapsena diagnosoitu IBD vaikuttaisi olevan keskimäärin aikuisikäisiä vaikeampi sairaus.

Miten lapsuusiässä alkava IBD eroaa aikuisiän taudista?

IBD:n perinteiset alaluokat ovat Crohnin tauti ja ulseratiivinen koliitti (UC). UC on nimensä mukaisesti vain paksunsuolen alueella todettava, yhtäjaksoinen limakalvon tulehdus. Crohnin tauti puolestaan voi affisioida mitä tahansa ruuansulatuselimistön osaa huulista perianaali-alueelle (5). Lapsuusiässä tarkempaa diagnostiikkaa vaikeuttaa se tieto, että merkittävä osa Crohn-potilaista sairastuu nuorena ensin panko-

liittiin ja muut Crohnin taudille tyypilliset manifestaatiot tulevat esille vasta vuosien kuluessa. Jo diagnoosivaiheessa suositellaan lapsille tehtävän aina sekä gastro-duodenoskopia että kolonoskopia. Ohutsuolen kuvantaminen on suositeltavaa myös heti diagnoosivaiheessa, tosin kuvantamismodaliteetin saatavuus ja herkkyys on huomioitava. Kapselikameratutkimus on herkin ohutsuolen limakalvon muutoksien osoittamiseen, mutta tutkimus on aikaa vievä ja sen saatavuus on rajoitettua. Ohutsuolen magneettienterografia osoittaa puolestaan limakalvon alaisen kudoksen tulehduksen, sekä mahdolliset etenevään tautiin liittyvät kaventumat ja ahtaumat. On tavallista, että lapsuusiässä alkaneen koliitin diagnoosiksi asetetaan IBD-U (IBD Unknown) virheellisen yksioikoisen CU diagnoosin välttämiseksi, jos anamneesissa tai löydöksissä on mitään tyypillisestä CU:sta poikkeavaa. Tutkimusten mukaan lapsuusiässä paksusuolen poistoleikkauksen läpikäyneillä todetaankin seurannassa jopa 25 %:lla Crohnin tauti (6). Potentiaaliseen Crohnin tautiin viittaa kasvuhäiriö, merkittävä laihtuminen, perianaalilöydökset sekä histologisissa näytteissä esiintyvät granuloomat.

Lapsena diagnosoitu IBD vaikuttaisi olevan keskimäärin aikuisikäisiä vaikeampi sairaus. CU on useammin pankoliittina alkava tai sellaiseksi nopeasti leviävä. Proktiittia esiintyy vähemmän, ja potilaat ovat tyypillisesti murrosikäisiä tai sen jo ohittaneita nuoria. Kolektomiaan päätyy 10 vuoden sisällä sairastumisestaan jopa 20 % lapsipotilaista, kun aikuisilla osuus on 10 %. Vaikka absoluuttinen paksusuolen syövän riski on pieni, lapsena IBD diagnoosin saaneilla on suurempi elämänaikainen todennäköisyys sairastua suolistosyöpiin ja lymfoomiin (7). Harvinaisten lymfoomien kohdalla on epäselvää, johtuuko kohonnut riski itse sairaudesta vai siihen käytettävistä lääkkeistä (erityisesti atsatiopriini). Liitännäissairauksista merkittävin on sklerosoiva kolangiitti (primaari sklerosoiva kolangiitti, PSC), jota esiintyy erityisesti CU potilailla. PSC voi edeltää IBD diagnoosia jopa vuosilla ja olla siis sen ensimmäinen manifestaatio. On esitetty, että lapsuusiässä alkavaan PSC:in liittyisi aikuisista poiketen vahva autoimmuuni komponentti. Ns. overlap syndrooma tarkoittaa autoimmuunihepatiitin ja PSC:n yhdistelmää. Käytännössä lasten PSC on kuitenkin hyvin samankaltainen kuin aikuisilla. PSC on lapsilla useammin pieniä sappiteitä affisioiva, ja sillä on hitaampi progressio ja sitä kautta jossain määrin parempi ennuste kuin aikuisiällä alkavalla suuria sappiteitä affisioivalla taudilla. PSC voi johtaa hitaasti kehittyvään kirroosiin ja/tai kolangiokarsinoomaan (8).

Lasten IBD:n hoito

Lasten IBD:n lääkehoito noudattaa hyvin pitkälle aikuispotilaiden hoitolinjoja. Koliitissa peruslääke on 5-ASA-valmisteet. Erityisesti koliittipotilailla tarvitaan kuitenkin usein systeemistä kortikosteroidia remission induktiossa. Lapset ja pienikokoiset nuoret ovat suuressa riskissä kehittää iatrogeeninen kortisolivaje, ja systeemikortisoni on purettava hitaasti ja pikkulapsilla kortisoli-mittauksia hyödyntäen. Ohjeistus kortisonin stressikorvausten tarpeesta ja sen toteutuksesta on tärkeä huomioida. Systeemikortisonin aiheuttama kasvuhidastuma ja luustosairaus ovat merkittäviä sivuvaikutuksia, samoin kuin joillekin nuorille erityisen hankalana puhkeava akne. Pitkäaikaista (yli 6 kk) kortisonihoitoa vältetään sen vuoksi. Atsatiopriinia käytetään immunomodulaattori-ryhmän lääkkeistä eniten. Sen merkittävä ongelma on tehon hidas saavuttaminen ja tutkimustenkin valossa melko heikko teho ylipäänsä (9). Atsatiopriinin kokeilu on usein edellytys korvattavuuden saamiseksi biologiselle lääkkeelle, ja voi tarkoittaa potentiaalisesti haitallisen kortisonihoidon pitkittymistä usein juuri kiihkeimmän pituuskasvun aikaan. Biologisista lääkkeistä käyttöindikaatio lapsuusiän IBD hoitoon löytyy ainoastaan infliksimabilta ja adalimumabilta, joita käytetään enenevässä määrin steroidiriippuvaisen koliitin hoitoon sekä laajaalaisen Crohnin taudin hoitoon. Muista uusista lääkkeistä vedolitsumabin ja ustekinumabin tehosta ja turvallisuudesta lapsipotilailla on kohtalaista näyttöä. Tofasitinibistä on lasten IBD hoidossa vain vähän tutkimustietoa.

IBD hoidon tavoitteeksi tulee asettaa oireellinen ja endoskooppinen remissio. Seurannassa hyödynnetään ulosteen kalprotektiinin määritystä aktiivisesti. Lasten endoskopiat tehdään lähes aina nukutustutkimuksina, ja kolonoskopiaa edeltävä tyhjennys on nuorten potilaiden näkökulmasta elämää merkittävästi haittaava asia. Lasten gastroenterologian yksikön tehtävä on valmentaa nuorta IBD potilasta ymmärtämään pitkäaikaissairautensa liittyvät riskit ja perustella taudin seurannassa tarvittavat toimenpiteet. Nuorilla potilailla on oikeus heidän tarpeensa ja kehitystasonsa huomioivaan hoitoon. Yksilöllinen siirtyminen aikuisyksiköiden hoitoon tapahtuu 16–18 vuoden iässä. IBD hoidon tavoitteena tulisi lääketieteellisen tuloksen ohella pitää nuoren mahdollisuutta kasvaa ja kehittyä ikätovereidensa tavoin kohti aikuisuutta.

Kirjallisuutta

1. https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/143550/Suomen_laaketilasto_2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y. pvm 5.10.2022
2. Virta, Lauri J., Saarinen Maiju M., and Kolho Kaija-Leena. "Inflammatory bowel disease incidence is on the continuous rise among all paediatric patients except for the very young: a nationwide registry-based study on 28-year follow-up." Journal of Crohn's and Colitis 2017;11(2): 150–156.
3. Chang, John T. "Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases." The New England Journal of Medicine 2020:383(27); 2652–2664.
4. Kolho KL, Färkkilä M. Tulehdukselliset suolistosairaudet - mikä vialla? Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2017;133(18):1701–9
5. Levine, A., Koletzko, S., Turner, D. , ym. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2014:58 (6); 795–806.
6. Jones I, Ramani P, Spray C, Cusick E. How Secure Is the Diagnosis of Ulcerative Colitis in Children, Even After Colectomy? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Jan;66(1):69–72.
7. El-Matary W, Bernstein CN. Cancer Risk in Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease. Front Pediatr. 2020 Jul 17; 8:400.
8. Tenca A, Färkkilä M, Arola J, ym. Clinical course and prognosis of pediatric-onset primary sclerosing cholangitis. United European Gastroenterol J. 2016 Aug;4(4):562-9.
9. Chande N, Townsend CM, Parker CE, ym Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 26;10(10):CD000545.