

Eelis Wirtanen

**RUUANSULATUSKANAVAN YLÄOSAN  
TÄHYSTYSLÖYDÖKSET LASTEN  
TULEHDUKSELLISISSA  
SUOLISTOSAIRAUKSISSA**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
Syventävä opinnäytetyö  
Tammikuu 2021

# TIIVISTELMÄ

Eelis Wirtanen: Ruuansulatuskanavan yläosan tähystyslöydökset lasten tulehduksellisissa suolistosairauksissa  
Syventävä opinnäytetyö  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma  
Tammikuu 2021

---

Tausta: Crohnin tauti ja haavainen paksusuolentulehdus ovat tulehduksellisia suolistosairauksia. Noin neljännes näistä diagnosoidaan lapsuudessa. Ruuansulatuskanavan yläosan tähystyslöydökset (gastroskopiaalöydökset) voisivat mahdollistaa yksilöllisemmät hoitosuunnitelmat, mutta asiaa on tutkittu vähän. Yksikössämme on jo pitkään tehty kaikille potilaille kolonoskopian lisäksi myös gastroskopia ja otettu systemaattiset koepalat epäiltäessä tulehduksellista suolistosairautta, mikä vähentää tutkimusharhan riskiä. Tutkimme gastroskopiaalöydösten merkitystä tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavilla lapsilla.

Menetelmät: Sähköisistä potilasasiakirjoista kerättiin kattavat tiedot lapsista, joille tehtiin gastroskopia ( $\pm$ kolonoskopia) vuosina 2007-2014. Analyysiin otettiin mukaan haavaista koliittia (n=75) ja Crohnin tautia (n=49) sairastavat lapset (n=124). Kontrolliryhmän muodostivat 162 tähystettyä, mutta ilman diagnoosia jäänyttä lasta. Kerättyjä tuloksia verrattiin sekä kaikkien tutkimusryhmien välillä että diagnoosin saaneiden lasten välillä, joilla oli tai ei ollut histologisia löydöksiä ruuansulatuskanavan yläosassa.

Tulokset: Koliittipotilailla oli enemmän muita kroonisia sairauksia, ripulia, veriulosteita, anemiaa ja kohonnutta kalprotektiinia kuin Crohnin tautia sairastavilla ja kontrolleilla, kun taas Crohn-potilailla oli eniten kasvuongelmia ja kontrolleilla vatsakipuja, ummetusta ja refluksoireita. Ruuansulatuskanavan yläosan histologisia poikkeavuuksia tulehdukselliseen suolistosairauteen sairastuneilla oli selvästi kontrolleja enemmän sekä kokonaisuutena että etenkin mahalaukussa. Lisäksi Crohn-potilailla oli muita enemmän löydöksiä kaikkiaan ja yksittäisistä koepalanottoaikoista duodenumissa. Löydökset olivat pääosin epäspesifejä tulehdusmuutoksia. Tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla yläruuansulatuskanavan histologiset löydökset liittyivät suurempaan määrään kasvuongelmia ja hypoalbuminemiaa. Crohn-potilailla löydökset liittyivät myös vähäisempään perianaalitaudin esiintyvyyteen. Crohn-potilailla esiintyi enemmän sairauden komplikaatioita, mutta vähemmän liitännäissairauksia kuin koliittipotilailla.

Johtopäätökset: Yläruuansulatuskanavan löydökset olivat yleisiä ja assosioituivat vakavampaan taudinkuvaan tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavilla lapsilla. Jatkossa olisi tärkeää saada lisää pitkäaikaisseurantatuloksia, etenkin mahdollisten komplikaatioiden ja liitännäissairauksien suhteen.

Avainsanat: Tulehduksellinen suolistosairaus; Crohnin tauti; Haavainen koliitti; tähystys, koepalat; taudinkuva

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

## SISÄLLYSLUETTELO

1. Johdanto.....	4
2. Aineisto ja menetelmät.....	6
2.1 Potilaat ja tutkimusasetelma.....	6
2.2 Eettiset kysymykset.....	7
2.3 Kliininen data.....	7
2.4 Laboratoriotutkimukset.....	8
2.5 Endoskooppiset ja histologiset löydökset.....	8
2.6 Tilastolliset menetelmät.....	9
3. Tulokset.....	9
4. Pohdinta.....	18
4.1 Yläruuansulatuskanavan histologisten löydösten yleisyys.....	18
4.2 Yläruuansulatuskanavan löydösten vaikutus suolistosairauksien taudinkuvaan.....	19
4.3 Komplikaatiot ja liitännäissairaudet.....	20
4.4 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet.....	21
4.5 Johtopäätökset .....	22
5. Lähdeluettelo.....	23

## 1. Johdanto

Tulehduksellisiksi suolistosairauksiksi lasketaan Crohnin tauti, haavainen koliitti ja välimuotoinen koliitti. Tämän sairausryhmän ilmaantuvuus ja esiintyvyys ovat kasvaneet etenkin kehittyneissä maissa merkittävästi viimeisten vuosikymmenten aikana. Näiden sairauksien nopea lisääntyminen ei ole selitettävissä perimässä tapahtuneilla muutoksilla, mikä viittaa ympäristötekijöiden rooliin. Nykyisin Suomessa on arviolta jo noin 50 000 potilasta ja vuosittain tehdään yli 2000 uutta diagnoosia. Taudin ilmaantuvuus lisääntyy kaikissa ikäryhmissä, paitsi alle kouluikäisillä lapsilla. Useimmiten diagnoosi tehdään nuorille aikuisille, ja kaikkiaan lasten osuus potilaista on noin neljännes.[1]

Tulehduksellisten suolistosairauksien kehittyminen on monien tekijöiden summa. Syntyyn vaikuttavat nykytiedon mukaan etenkin perinnöllinen alttius, ravinnon koostumus sekä muut ympäristötekijät, ilmeisesti vahvassa vuorovaikutuksessa suoliston mikrobiotan kanssa. Lopputuloksena elimistön immunitetti toimii poikkeavasti, mikä johtaa suoliston limakalvon krooniseen tulehdukseen ja lopulta kudosaivourioihin. Tulehdusreaktion syntyyn ja ylläpitoon osallistuvat nykytiedon mukaan sekä synnynnäinen että hankittu immunitetti. Merkittävä osuus taudin patogeneesissä ajatellaan olevan suolen pintakerroksen läpäisevyyden kasvu, mahdollisesti ulkoisen tekijöiden johdosta. Näitä tekijöitä voisivat olla muun muassa erilaiset suolistopatogeenit ja ravinnon toksiinit.[2,3]

Tulehduksellisille suolistosairauksille altistavia geenimuutoksia tutkimalla on löydetty vähintään 163 altistavaa geenialuetta, joista yli 100 on yhteisiä Crohnin taudille ja haavaiselle koliitille. Geneettisistä riskialueista varsin merkittävä osa näyttää liittyvän myös muihin autoimmuunisairauksiin. Lisäksi havaituilla geenialueilla on yhteyksiä ainakin T-solujen lukumäärään ja toimintaan. Tiedossa olevat geenimuutokset selittävät kuitenkin varsin huonosti tulehduksellisten suolistosairauksien nopeaa lisääntymistä ja taudinkuvan muutoksia.[4] Viime aikoina onkin ympäristötekijöiden ohella alettu tutkia myös epigenetiikan merkitystä näiden sairauksien kehittämisessä.[5,6]

Aiemmin mainittujen ruokavalion ja elinympäristön merkitys tulehduksellisten suolistosairauksien kehittämisessä on aktiivisen tieteellisen tutkimuksen kohteena. Nykytiedon mukaan runsas rasvan ja punaisen lihan käyttö voivat lisätä sairastumisriskiä. Sen sijaan riittävä ja monipuolinen hedelmien, vihannesten ja kuidun käyttö ilmeisesti suojaavat näiltä taudeilta.[7,8] Tupakoinnin tiedetään lisäävän Crohnin taudin riskiä, mutta - hieman yllättäen - vähentävän haavaisen koliitin riskiä [9]. On myös

jonkin verran näyttöä, että runsas antibioottien käyttö altistaa tulehduksellisille suolistosairauksille, ainakin lapsuusiässä [10,11].

Tulehdukselliset suolistosairaudet aiheuttavat nimensä mukaisesti erilaisia, usein varsin hankalia, suolisto-oireita. Crohnin taudin tyypillisiä oireita ovat etenkin vatsakivut, ripuli, kuumeilu, laihtuminen ja tihentynyt ulostamistarve. Haavainen paksusuolentulehdus aiheuttaa yleensä kroonista ripulia. Ulosteen mukana voi olla runsaastikin verta ja limaista eritettä. Edetessään sairaus voi aiheuttaa kovia vatsakipuja, laihtumista ja kuumeilua. Tulehduksellisiin suolistosairauksiin voi kuitenkin liittyä myös erilaisia ekstraintestinaalisia oireita, kuten nivelvaivoja, huonoa kasvua ja ihottumaa. Oireet kehittyvät yleensä melko hitaasti, mutta joskus alku voi olla hyvinkin akuutti ja tilanne jopa hengenvaarallinen. Molempien tautimuotojen pitkäaikaiskulku on varsin vaihteleva; toisin sanoen oireet voivat olla pitkäänkin poissa, mutta pahentua taas äkisti.[12,13]

Tulehduksellisia suolistosairauksia hoidetaan pääosin lääkkeillä. Crohnin tautia voidaan hoitaa myös ns. enteraalisella ravitsemuksella, jossa nautitaan ainoastaan nestemäisiä ravintoliuoksia muutaman kuukauden ajan.[13,14] Lääkityksistä sulfasalatsiini tai 5-aminosalisyylihappo soveltuvat ainoaksi hoidoksi lähinnä lievässä taudissa ja perushoitona tehokkaampien hoitojen taustalla. Etenkin heti diagnoosin jälkeen ja usein myös myöhemmissä pahenemisvaiheissa käytetään kortisonia laskevina annoksina, sekä joskus myös erilaisia oraalisia tai suonensisäisiä antibiootteja. Vaikeampien tautimuotojen hoitoina käytetään solunsalpaajia ja/tai niin sanottuja biologisia lääkkeitä. Huonosti lääkehoitoon vastaavassa tai hengenvaarallisessa tilanteessa voidaan joutua turvautumaan myös kirurgiseen hoitoon.[12] Tämä on ongelmallista etenkin Crohnin taudissa, koska laajakaan suoliresektio ei - toisin kuin paksusuolen poisto haavaisessa koliitissa - paranna sairautta pysyvästi.

Yksi tämänhetkisen tieteellisen tutkimuksen päätavoitteista on parantaa mahdollisuuksia ennustaa tulehduksellisten suolistosairauksien taudinkulkua ja siten mahdollistaa yksilöllisemmät hoito- ja seurantasuunnitelmat [15,16]. Erityisen tärkeää olisi Crohnin taudin varhainen tunnistaminen, koska tämä saattaa vaikuttaa merkittävästi esimerkiksi valintaan biologisten ja kirurgisten hoitojen välillä [17,18]. Tätä asiaa korostaa entisestään nykyinen pyrkimys tehokkaiden mutta vahvasti immunosuppressiivisten biologisten hoitomuotojen käyttöön jo alusta alkaen (ns. top down -hoito).[19]

Ylemmän ruuansulatuselimistön tähytys eli gastroskopia (esophagogastroduodenoskopia) on tärkeä perustutkimus epäiltäessä erilaisia ruuansulatuskanavan sairauksia [20,21]. Tämän suoliston osan

endoskooppisten ja histologisten muutosten systemaattinen tutkiminen voisi edesauttaa myös tulehduksellisten suolistosairauksien tarkempaa luokittelua. Tällä hetkellä aiheesta on kuitenkin vain vähän tutkimuksia, ja tulosten tulkinta on haastavaa johtuen muun muassa vaihtelevista tutkimusasetelmista. Potilaille on esimerkiksi voitu aloittaa hoito jo ennen gastroskopiaa, mikä voi peittää muutoksia tai vaikeuttaa lääke- ja tautimuutosten erottamista toisistaan.[22] Muita aiempien tutkimusten rajoitteita ovat olleet etenkin epäsystemaattinen koepalojen otto ja puuttuva kontrolliryhmä.[15,16]

Tampereen yliopistollisen sairaalan lastenklินิกassa on jo kauan pyritty kolonoskopian eli paksusuolen tähytyksen lisäksi tekemään gastroskopiitutkimus kaikille lapsille, joilla on kliininen ja/tai laboratoriotutkimuksiin perustuva epäily tulehduksellisesta suolistosairaudesta [20]. Lisäksi tähytyskoepalat otetaan systemaattisesti ennalta suunnitelluista ottopaikoista riippumatta potilaan oireista tai tähytyksenaikaisista visuaalisista havainnoista. Nämä tekijät, yhdessä tarkkojen elektronisten sairaskertomusten kanssa, mahdollistivat yläruuansulatuskanavan histologisten löydösten merkityksen tutkimisen tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavilla lapsilla.

## **2. Aineisto ja menetelmät**

### *2.1 Potilaat ja tutkimusasetelma*

Tutkimus toteutettiin Tampereen yliopiston lasten terveyden tutkimusyksikössä ja Tampereen yliopistollisen sairaalan (TAYS) lastentautien klinikassa. Potilasmateriaalin keräämiseksi sähköisistä potilasasiakirjoista kerättiin ensin kattavat lääketieteelliset tiedot kaikista alle 17-vuotiaista lapsista, joille tehtiin ruuansulatuskanavan tähytykset tammikuun 2007 ja lokakuun 2014 välisenä aikana. Mukaan otettiin kaikki polikliiniset tähytykset paitsi selkeästi toimenpideindikaatioilla tehdyt kirurgiset tähytykset ja jo aiemmin todetun sairauden vuoksi tehdyt kontrollitähytykset. Kyseisenä ajanjaksona tutkimukseen ohjautui lapsia pääosin Pirkanmaan alueelta, mutta myös niin sanotusta TAYS -miljoonapiiristä, joihin tutkimusajankohtana kuuluivat Kanta-Hämeen, Päijät-Hämeen, Vaasan ja Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiirit. Pieni osa potilaista lähetettiin jatkotutkimuksiin myös Keski-Suomen sairaanhoitopiiristä. Tämän tutkimuksen potilaskeräyksen tavoitteena oli löytää kaikki kyseisenä ajankohtana diagnosoidut lasten tulehdukselliset suolistosairaudet.

Jatkoanalyysiin hyväksyttiin ainoastaan diagnostiikkahetken gastroskopiaalöydökset ja vain niiltä potilailta, joille oli tehty sekä gastroskopia että kolonoskopia. Muina tutkimuksen poissulkukriteereinä olivat epäselvä tulehduksellisen suolistosairauden diagnoosi ja ikä  $\geq 17$  vuotta sairauden diagnoosihetkellä. Potilashaun perusteella tulehduksellinen suolistosairaus oli todettu

kaikkiaan 133 lapsella, jotka muodostivat lopullisen tutkimusryhmän. Näistä 133:sta haavaista koliittia sairasti 75, Crohnin tautia 49 ja välimuotoista koliittia yhdeksän potilasta. Tutkimuksen pääanalyysiin otettiin mukaan ainoastaan haavaista koliittia ja Crohnin tautia sairastavat 124 potilasta (Kuva 1). Suolistosairauksien diagnoosit perustuivat kyseisen ajankohdan kansainvälisiin hoitosuosituksiin [17,23].

Tutkimuksen kontrolliryhmän muodostivat yhteensä 179 samasta tähystyssarjasta kerättyä lasta, jotka eivät laboratorio-, kuvantamis- ja tähystystutkimuksista huolimatta olleet saaneet mitään virallista diagnoosia alkuvaiheessa tai myöhemmän seurannan aikana.

## *2.2 Eettiset kysymykset*

Tampereen yliopistollisen sairaalan lastentautien yksikön hallinto hyväksyi tutkimuksen kulun ja sairaskertomustietojen keräyksen. Kaikki potilastiedot analysoitiin anonyymisti. Virallisten suomalaisten säädösten mukaan eettisen komitean erillistä hyväksyntää ei tarvittu, koska tutkimus oli rekisteripohjainen eikä potilaisiin oltu millään tavalla yhteydessä tutkimuksen aikana. Tutkittavien henkilötiedot eivät käy ilmi tässä raportissa tai missään muussa muodostettavassa julkaisussa. Tutkimus noudatti Helsingin julistuksen eettisiä ohjeita.

## *2.3 Kliininen data*

Kaikista tutkimuspotilaista kerättiin tarkat demografiset tiedot, kasvudata, mahdolliset aiemmat pitkäaikaissairaudet (mukaan lukien allergiat) ja niihin liittyvät säännölliset lääkitykset, sekä ruuansulatuskanavan sairaudet (tulehdukselliset suolistosairaudet, keliakia) ensimmäisen asteen sukulaisilla. Sairausepäilyyn johtaneet suolisto-oireet ja suoliston ulkopuoliset oireet kirjattiin yksityiskohtaisesti, sekä jaoteltiin tarkemmin vatsakipuihin, ripuliin, verisiin ulosteisiin, ummetukseen, oksenteluun, nielemisongelmiin ja muihin.

Lisäksi potilastiedoista kerättiin seuraavat mahdolliset tautiin liittyvät komplikaatiot: 1. perianaalitauti (tulehdus, fistulat, fissuurat, ihopolyypit); 2. rakenteelliset/kirurgiset ongelmat (märkäpesäkkeet, muut kuin perianaalifistulat, suolen ahtaumat, leikkaukset); 3. tulehduksellisten suolistosairauksien tunnetut liitännäissairaudet [24] ja 4. kasvuhäiriö. Kasvuhäiriön olemassaolo määriteltiin käyttämällä suomalaisia validoituja viitearvoja, sekä vanhempien pituustietoihin ja kasvun taantumisenopeuteen perustuvia seulontasääntöjä.[25]

#### *2.4 Laboratoriotutkimukset*

Kaikista potilaista kerättiin sairaskertomuksista ja sairaalan laboratoriotutkimusjärjestelmästä seuraavat tutkimustulokset: 1. veren hemoglobiini (Hb, viitealueet vaihtelevat 100-141 g/l - 130-160 g/l iästä ja sukupuolesta riippuen); 2. plasman C-reaktiivinen proteiini (CRP, viiteraja < 10 mg/l); 3. lasko (viiteraja < 15 mm/h); 4. plasman albumiini (viitealueet vaihtelevat 35-46 g/l - 37-51 g/l iästä riippuen); ja 5. ulosteen kalprotektiini (viiteraja < 100 µg/g). Viitearvot perustuvat Pirkanmaan sairaanhoitopiirin laboratorio-ohjeistukseen (Fimlab).[26, 27]

#### *2.5 Endoskooppiset ja histologiset tutkimukset*

Tampereen yliopistollisen sairaalan lastenlinikassa on jo pitkään ollut käytössä standardoidu tähystysprotokolla sekä gastroskopioiden että kolonoskopioiden yhteydessä.[26] Gastroskoppioissa limakalvonäytteitä eli biopsioita on otettu systemaattisesti vähintään kaksi ruokatorvesta, mahalaukun cardia- ja antrumosisista ja ohutsuolen alkuosasta eli duodenumista. Vastaavasti kolonoskopiassa on otettu vähintään kaksi kudoksenäytettä peräsuolesta, sigmasuolesta/laskevasta paksusuolesta, nousevasta paksusuolesta, umpisuolesta ja ohutsuolen loppuosasta eli terminaalista ileumista. Ylimääräisiä kudoksenäytteitä on otettu tähystyksissä kliinisen kuvan ja makroskooppisten poikkeavuuksien perusteella. Tutkimukset on tehty laajasti käytössä olevilla kaupallisilla laitteistoilla (Olympus Corporation, Shinjuku, Tokio, Japani).

Näytteenoton jälleen kudokset on yleensä valettu parafiiniin säilytystä varten. Mikroskooppista analyysia varten parafinoidut näytteet on leikattu ohuiksi (5 µm) siivuiksi, jotka ovat värjätty standardoiduilla histopatologisilla menetelmillä ja analysoitu lasten ruuansulatuskanavaan perehtyneiden patologioiden toimesta.[26,28] Erilaisia tarkentavia histologisia menetelmiä on saatettu käyttää kliinisen kuvan, laboratoriolöydösten ja makroskooppisten löydösten mukaan.

Tätä tutkimusta varten tähystyksen aikana tehdyistä makroskooppisista löydöksistä ja patologioiden raportoimista mikroskooppisista löydöksistä tehtiin huolelliset kirjaukset. Jälkimmäiset sisälsivät relevantit tiedot esimerkiksi mahdollisesta tulehduksesta ja sen alatyypistä, tulehduksellisiin suolistosairauksiin tyypillisesti liittyvistä krypta-absesseista ja mikrogranuloomista, suolinukkavaurioista, haavaumista, metaplasiaa, sekä muista poikkeavista histopatologisista löydöksistä.



## 2.6 Tilastolliset menetelmät

Sukupuoli, sairaushistoria, kliiniset löydökset, poikkeavat laboratoriotulokset, histopatologiset löydökset eri koepalasisijainneissa ja komplikaatiot eri ryhmissä on esitetty prosenttiosuuksina. Näitä kvalitatiivisia muuttujia vertailtiin sekä tulehdukselliseen suolistosairauteen sairastuneiden, yläruoansulatuskanavalöydöksellisten ja ei-löydöksellisten, että kontrolliryhmän välillä käyttäen ryhmien koon mukaan Khiin neliö -testiä tai Fisherin eksaktia testiä. Kvantitatiivisten muuttujien, kuten iän ja laboratoriotulosten, vinoutta arvioitiin Shapiro-Wilkin testillä ja koska suurin osa muuttujista oli vinoja, kvantitatiivisia muuttujia vertailtiin ryhmien välillä käyttäen Mann-Whitneyn testiä, ja tulokset on ilmaistu mediaaneina ja ylempänä sekä alempana kvartiilina. P-arvo <0.05 katsottiin tilastollisesti merkittäväksi. Kaikki analyysit tehtiin SPSS-tilasto-ohjelmalla (IBM-yhtiöt, Armonk, New York, Yhdysvallat).

## 3. Tulokset

**Taulukossa 1** kuvataan tutkimusryhmän ja kontrolliryhmän kliinis-demografiset löydökset ja diagnoosivaiheen laboratoriotulokset. Näiden tulosten saatavuus potilasta kohden oli lähes 100 % kliinisten muuttujien osalta ja yli 80 % laboratoriotutkimusten suhteen.

Kolmen tutkimusryhmän välillä ei havaittu merkittäviä eroja sukupuolijakaumassa. Sen sijaan diagnoosihetken iän suhteen kontrollien joukossa oli jonkin verran enemmän alle 7-vuotiaita, kun taas sairausryhmässä haavaisen koliitin ja Crohnin taudin välillä ei ollut vastaavaa eroa. Myös tulehduksellisten suolistosairauksien esiintyvyys suvussa oli samalla tasolla kaikissa kolmessa ryhmässä, mutta koliittipotilailla itsellään oli jonkin verran enemmän autoimmuuni- ja muita kroonisia sairauksia (paitsi astmaa ja allergioita) Crohn- ja kontrolliryhmiin verrattuna (**Taulukko 1**).

Laboratoriotutkimuksissa tulehdukselliseen suolistosairauteen sairastuneilla havaittiin huomattavasti useammin anemiaa, hypoalbuminemiaa, kohonnuttua laskoa ja kohonnuttua ulosteen kalprotektiinia kuin kontrollilapsilla. Sairausryhmän sisällä Crohn-potilailla oli hieman harvemmin anemiaa ja kohonnuttua kalprotektiinia koliittipotilaisiin verrattuna (**Taulukko 1**).

Oirevertailussa sairastuneilla oli kontrolleihin verrattuna enemmän verisiä ulosteita ja kasvuongelmia, mutta vastaavasti vähemmän vatsakipuja, ummetusta ja refluksoireita. Lisäksi sairausryhmän sisällä koliittipotilailla oli enemmän ripulia/veriripulia ja vähemmän kasvuongelmia

kuin Crohn-potilailla. Kontrolli- ja sairausryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja oksentelussa ja nielemisvaivoissa, joiden esiintyvyys tutkimusryhmässä oli ylipäätään vähäistä (**Taulukko 1**).

**Taulukko 1.** Kliiniset- ja laboratoriolöydökset tulehduksellista suolistosairautta (IBD) sairastavilla lapsilla, jaoteltuna haavaiseen koliittiin (UC) ja Crohnin tautiin (CD), sekä verrokeilla.

	IBD, n=123	UC, n=77	CD, n=46	Verrokit, n=162
	%	%	%	%
<i>Demografinen data</i>				
Ikä <7 vuotta	13.0	13.9	13.0	33.3
Ikä 7-12 vuotta	29.3	27.3	32.6	35.8
Ikä >12 vuotta	57.7	59.7	54.3	30.9
Tyttöjä	42.3	40.3	45.7	46.9
IBD suvussa	17.1	18.2	15.2	16.7
Muu autommuunisairaus <sup>1</sup>	6.5	9.1	2.2	6.2
Astma/allergia	21.1	15.6	30.4	24.7
Muu sairaus <sup>2</sup>	9.8	11.7	6.5	10.5
<i>Veriarvot</i>				
Anemia	57.5	64.0	46.7	12.8
Kohonnut lasko	64.3	65.8	61.9	17.5
Kohonnut kalprotektiini	88.2	92.3	81.8	25.9
Matala albumiini	40.8	41.2	40.0	12.9
<i>Oireet</i>				
Vatsakipu	65.0	61.0	71.7	80.9
Ripuli	53.2	58.4	45.7	49.4
Veriulosteet	48.0	62.3	23.9	10.5
Ummetus	9.8	7.8	13.0	16.7
Oksentelu	8.1	6.5	10.9	8.6
Dysfagia	1.6	0.0	4.3	0.0
Huono kasvu	36.6	28.6	50.0	17.9
Närästys	1.6	2.6	0.0	8.0
Muu <sup>3</sup>	60.2	59.7	60.9	63.0

<sup>1</sup>Esim. keliakia, tyypin 1 diabetes, lastenreuma; <sup>2</sup>esim. migreeni, ADHD, epilepsia; <sup>3</sup>esim. kuume, nivelkipu, väsymys ja pahoinvointi. Tiedot olivat saatavilla jokaisen muuttujan osalta >80% :ssa tapauksista, pois lukien albumiini ja kalprotektiini (50-70%).

Diagnostisissa kolonoskopiapöytäkirjoissa oli kyetty ottamaan tähystyskoepalat systemaattisesti lähes kaikista ottopaikoista, pois lukien ohutsuolen loppuosa eli terminaalinen ileum, josta keskimääräinen saanti oli noin 70%. Määritelmän mukaisesti kaikissa näytteenottopaikoissa havaittiin huomattavasti enemmän histologisia poikkeavuuksia tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavilla lapsilla kuin kontrollipotilailla. Kaiken kaikkiaan kontrolliryhmässä poikkeavien limakalvolöydösten osuus oli ainoastaan noin 5% ottopaikkaa kohden (**Taulukko 2**), ja nämäkin edustivat lähes poikkeuksetta lieviä epäspesifisiä muutoksia (dataa ei näytetä).

Sairausryhmän sisällä koliittipotilailla oli enemmän paksusuolen eli koolonin histologisia löydöksiä Crohn-potilaisiin verrattuna, etenkin koolonin loppuosan ja peräsuolen alueella (**Taulukko 2**). Vastaavasti Crohnin tautia sairastavilla oli selvästi enemmän terminaalisen ileumin poikkeavuuksia. Pienellä osalla haavaista koliittia sairastavilla esiintyi myös ohutsuolilöydöksiä, mutta tällöin kyseessä olivat vain lyhyellä alueella havaitut epäspesifit muutokset (ns. ”backwash ileitis”). Tarkemmissa histologisissa analyyseissä Crohn-potilailla esiintyi etenkin taudille ominaisia granuloomia ja löydösten vaikeusasteen alueellista vaihtelua, kun taas koliittipotilailla oli enemmän etenkin niin kutsuttuja krypta-absesseja ja tasaisemmin esiintyviä muutoksia (dataa ei näytetä).

**Taulukko 2.** Kolonoskopiapöytäkirjoissa todetut tulehdukselliset suolistosairaudet (IBD) sairastavilla lapsilla, luokiteltuna haavaiseen koliittiin (UC) ja Crohnin tautiin (CD), sekä verrokeilla.

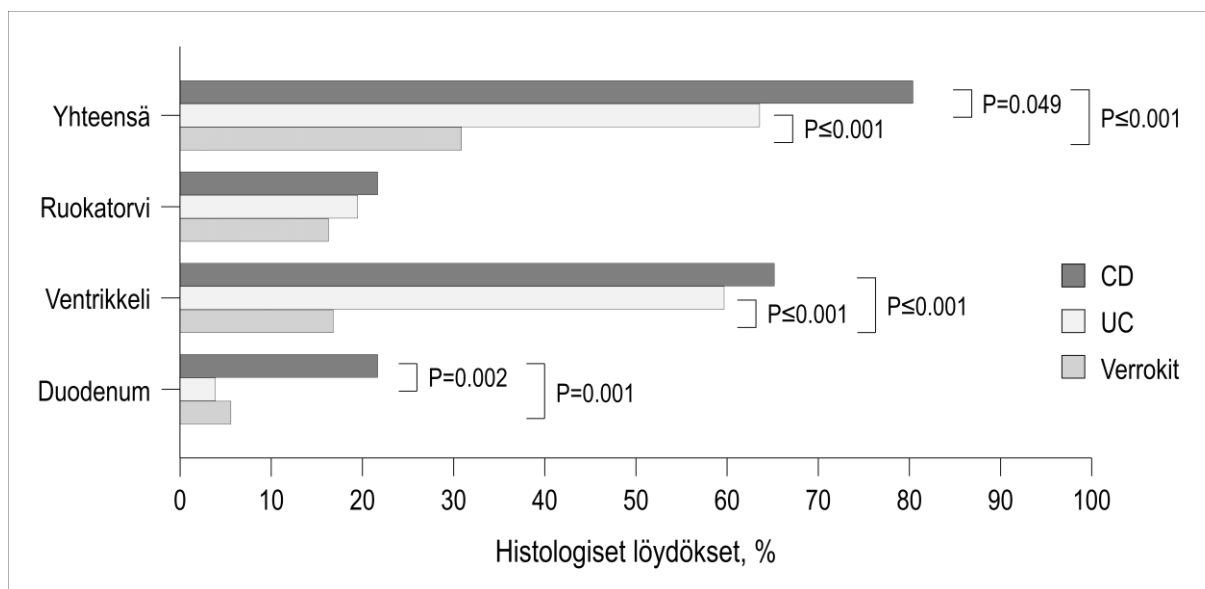
	IBD, n=123	UC, n=77	CD, n=46	Verrokit, n=162
	%	%	%	%
Yhteensä	95.9	98.7	91.1	14.2
Ohutsuolen loppuosa	35.1	13.8	66.7	5.2
Nouseva paksusuoli	78.1	70.3	74.4	4.3
Laskeva paksusuoli	84.4	93.4	69.6	5.0
Peräsuoli	76.1	86.7	57.1	6.3

Limakalvon koepalat olivat saatavilla >90%:lla tapauksista jokaisesta anatomisesta kohdasta, pois lukien ohutsuolen loppuosa (65-85%)

Systemaattinen koepalojen otto gastroskopioiden aikana toteutui lähes kaikista (>95 %) suunnitelluista ottopaikoista kaikilla potilailla. Sairausryhmän potilailla oli merkitsevästi kontrolleja enemmän poikkeavia histologisia löydöksiä sekä kokonaisuutena että mahalaukussa (**Kuva 1**); mahalaukussa oli myös suurin osa havaituista poikkeavista löydöksistä. Lisäksi Crohn-potilailla oli

kahta muuta tutkimusryhmää enemmän löydöksiä kokonaisuutena ja duodenumissa eli ohutsuolen alkuosassa (**Kuva 1**). Ryhmien välillä ei ollut eroa ruokatorvilöydöksissä, eikä duodenumlöydöksissä koliitti- ja kontrolliryhmien välillä (**Kuva 1**).

Tarkemmassa analyysissä ruokatorven ja mahalaukun löydökset edustivat miltei aina epäspesifejä tulehdusmuutoksia, ja esimerkiksi *H. pylori* oli hyvin harvinainen tutkimussarjan potilailla (**Taulukko 3**). Etenkin mahalaukussa esiintyi pääosin inaktiivisia tulehdusmuutoksia, joskin joillakin potilailla oli myös aktiivinen gastriitti (dataa ei näytetä). Yhdellä Crohnin tautiin sairastuneella oli mahalaukussa taudille tyypillisiä granuloomia. Samoin enemmistö duodenumlöydöksistä oli epäspesifejä tulehdusmuutoksia, mutta etenkin Crohn-potilailla havaittiin myös muita poikkeavuuksia, mukaan lukien suolinukkakatoa ja pinnallisia haavaumia.



**Kuva 1.** Yläruoansulatuskanavan koepalalöydökset Crohnin tautia (CD, n=46) ja haavaista koliittia (UC, n=77) sairastavilla lapsilla, sekä ei-sairailla verrokeilla.

**Taulukko 3.** Gastroskopia löydökset tulehduksellista suolistosairautta (IBD) sairastavilla lapsella, luokiteltuna haavaiseen koliittiin (UC) ja Crohnin tautiin (CD), sekä verrokeilla

	IBD, n=123	UC, n=77	CD, n=46	Verrokki, n=162
	%	%	%	%
<i>Ruokatorvi</i>				
Yhteensä	20.3	19.5	21.7	16.3
Tulehdus	19.4	18.2	21.7	16.3
Muu	0.9	1.3	0	0.0
<i>Mahalaukku</i>				
Yhteensä	61.8	59.7	65.2	16.8
<i>H. pylori</i> gastriitti	0.8	1.3	0.0	0.0
Muu gastriitti	60.2	57.1	65.2	15.5
Muu	0.8	1.3	0.0	1.3
<i>Duodenum</i>				
Yhteensä	10.6	3.9	21.7	5.6
Tulehdus	7.3	2.6	15.2	2.5
Muu	3.3	1.3	6.5	3.1

Koepalanäytteet olivat saatavilla >95%:ssa tapauksista jokaisesta anatomisesta kohdasta.

Yhdelläkään tutkimusryhmän potilaalla tai kontrollilla ei havaittu maligneja tai premaligneja muutoksia gastroskopiassa.

**Taulukossa 4** kuvataan tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavien potilaiden demografiset tiedot ja oireet diagnoosihetkellä, kun potilaat on jaettu niihin, joilla oli tai ei ollut histologisesti varmistettuja yläruuansulatuskanavan löydöksiä. Muuttujien tiedot olivat saatavilla yli 90 %:ssa tapauksista. Potilasryhmät eivät eronneet merkitsevästi demografisissa tiedoissa, mukaan lukien samanaikaisten kroonisten sairauksien määrä (**Taulukko 4**). Sen sijaan diagnoosivaiheen ummetus oli vähäisempää ja kasvuongelmat yleisempiä potilailla, joilla todettiin histologisia yläruuansulatuskanavan löydöksiä. Ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa muissa oireissa. Huolimatta histologisista löydöksistä, etenkin nielemisvaikeuksia ja närästystä raportoitiin ylipäätään hyvin vähän (**Taulukko 4**).

**Taulukko 4.** Kliiniset löydökset tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla lapsilla, joilla oli tai ei ollut histologisesti varmistettuja yläruoansulatuskanavan löydöksiä (UGI).

	UGI-löydöksiä, n=93	Ei UGI-löydöksiä, n=40	P-arvo
	%	%	
<i>Demografinen data</i>			
Tyttöjä	46.2	37.5	0.351
IBD sukulaisella	15.1	22.5	0.298
Muu autoimmuunisairaus <sup>1</sup>	7.0	6.5	0.747
Astma/allergia	22.6	15.0	0.319
Muu sairaus <sup>2</sup>	10.8	7.5	0.562
<i>Oireet</i>			
Vatsakipu	64.5	65.0	0.957
Ripuli	55.9	42.5	0.156
Veriulosteet	46.2	50.0	0.690
Ummetus	5.4	17.5	0.025
Oksentelu	9.7	2.5	0.150
Huono kasvu	40.9	20.0	0.020
Nielemiskipu	2.2	0	0.350
Närästys	2.2	0	0.350
Muu <sup>3</sup>	58.1	65.0	0.454

<sup>1</sup>Esim. keliakia, tyypin 1 diabetes, lastenreuma; <sup>2</sup>esim. migreeni, ADHD, epilepsia; <sup>3</sup>esim. kuume, nivelkipu, väsymys, pahoinvointi. Tiedot olivat saatavilla jokaisen muuttujan osalta >90%:ssa tapauksista.

Laboratoriotutkimuksissa albumiinin mediaanitaso oli merkitsevästi alhaisempi potilailla, joilla oli yläruoansulatuskanavan löydöksiä (**Taulukko 5**). Vastaavasti heillä esiintyi myös enemmän hypoalbuminemiaa diagnoosivaiheessa. Ryhmien välillä ei kuitenkaan havaittu eroja muiden tutkittujen veriarvojen mediaanitasoissa tai poikkeavien arvojen osuudessa (**Taulukko 5**).

**Taulukko 5.** Laboratoriolöydökset tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla lapsilla, joilla oli tai ei ollut histologisesti varmistettuja yläruuansulatuskanavan löydöksiä (UGI).

	UGI-löydöksiä, n=93		Ei UGI-löydöksiä, n=40		P-arvo
	Mediaani	Kvartiilit	Mediaani	Kvartiilit	
<i>Määrälliset muuttujat</i>					
Lasko, mm/h	19.0	12.0, 34.0	19.5	8.0, 33.3	0.757
Albumiini <sup>1</sup> , g/l	35.0	31.0, 40.0	39.0	36.0, 41.0	0.016
ALAT, U/l	19.0	12.0, 32.0	18.0	14.0, 33.0	0.745
MCV, fl	76.5	70.0, 81.0	75.0	75.0, 80.0	0.329
		%		%	
<i>Laadulliset muuttujat</i>					
Anemia		61.5		48.7	0.175
Kohonnut lasko		66.3		63.2	0.736
Matala albumiini		50.9		25.0	0.023
Kohonnut kalprotektiini		89.1		85.7	0.649
Kohonnut CRP <sup>3</sup>		23.7		17.9	0.536

ALAT, alaniiniaminotransferaasi; CRP, C-reaktiivinen proteiini; MCV, punasolujen keskitilavuus. Kaikki tiedot olivat saatavilla yli 90%:ssa tapauksista pois lukien albumiini, kalprotektiini ja CRP (50-85%).

Tulehduksellisiin suolistosairauksiin liittyviä komplikaatioita esiintyi kaikkiaan Crohnin taudissa selvästi enemmän kuin haavaisessa koliitissa, kun taas erilaisia liitännäissairauksia oli enemmän jälkimmäisessä potilasryhmässä (**Taulukko 6**).

Crohnin tautia sairastavilla yläruuansulatuskanavan löydökset olivat yhteydessä merkitsevästi vähäisempään perianaalitaudin esiintyvyyteen, ja vastaava joskin ei-merkitsevä trendi oli havaittavissa myös kirurgisissa komplikaatioissa. Vain muutamalla Crohn -potilaalla oli liitännäissairaus (**Taulukko 6**).

Koliittiryhmässä komplikaatiota oli ylipäätään melko vähän, eivätkä yläruuansulatuskanavan löydökset vaikuttaneet niiden esiintyvyyteen merkitsevästi (**Taulukko 6**). Sen sijaan



liitännäissairauksia oli noin viisi kertaa enemmän potilailla, joilla oli yläruuansulatuskanavan löydöksiä, joskin ryhmien välinen ero ei aivan ollut tilastollisesti merkitsevä (**Taulukko 6**).

**Taulukko 6.** Komplikaatioiden ja liitännäissairauksien osuus diagnoosihetkellä lapsilla, joilla oli tai ei ollut histologisesti varmistettuja yläruuansulatuskanavan löydöksiä (UGI).

	UGI-löydöksiä, %	Ei UGI-löydöksiä, %	P-arvo
<i>Crohnin tauti, n=46</i>			
Yhteensä	27.0	55.6	0.102
Perianaalitauti	13.5	44.4	0.036
Absessit, fistelit, ahtaumat, kirurgia	8.1	22.2	0.222
Liitännäissairaudet	5.4	0	0.476
<i>Haavainen koliitti, n=76</i>			
Yhteensä	25.0	7.1	0.053
Perianaalitauti	6.3	3.6	0.614
Absessit, fistelit, ahtaumat, kirurgia	4.2	0	0.274
Liitännäissairaudet	18.8	3.6	0.059

## 4. Pohdinta

### 4.1 Yläruuansulatuskanavan histologisten löydösten yleisyys

Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa havaitsimme ruuansulatuskanavan yläosan histologisia poikkeavuuksia olevan tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavilla lapsipotilailla huomattavasti diagnoosia vaille jääneitä kontrollilapsia enemmän. Tarkemmassa analyysissä ero johtui etenkin mahalaukussa todetuista poikkeavuuksista, kun taas ruokatorvessa ja duodenumissa ryhmien sairaus- ja kontrolliryhmien väliset erot olivat suhteellisen pienet. Crohnin taudissa oli kuitenkin koliitti- ja kontrolliryhmiä enemmän duodenumlöydöksiä. Ylivoimaisesti suurin osa histologisista löydöksistä oli erilaisia epäspesifejä tulehdusmuutoksia, ja varsinaiset diagnostiset löydökset, kuten granuloomat tai krypta-absessit, olivat harvinaisia.

Aiemmin tehdyissä kansainvälisissä tutkimuksissa on raportoitu Crohnin tautiin liittyvän epäspesifin esofagiitin esiintyvyydeksi 12-28 %, gastriitin 54-55 % ja duodeniitin 33-48 %, kun taas haavaisessa koliitissa vastaavat luvut ovat olleet 7 %, 21-30 % ja 0-29 %.[22,29,30,31,32,33,34,35] Verrattuna aiempiin töihin, oman aineistomme Crohn-potilailla oli saman verran esofagiittia, enemmän gastriittia ja hieman vähemmän duodeniittia. Vastaavasti aineistomme koliittipotilailla oli hieman enemmän esofagiittia ja gastriittia, mutta vähemmän duodeniittia kuin aiemmissä töissä. Yksittäisistä töistä etenkin Ashton [15] raportoi Crohn-lapsilla diagnoosihetken tähytyksissä enemmän histologisia löydöksiä kaikissa biopsiapaikoissa omaan tutkimukseemme verrattuna (esofagus 50 % vs. 22 %, mahalaukku 86 % vs. 65 % duodenum 30 % vs. 22 %). Kyseisessä työssä haavaisen koliitin vastaavat osuudet olivat 7 %, 67 % ja 13 %, eli esofaguksessa poikkeavia histologisia löydöksiä oli vähemmän, mutta mahalaukussa ja duodenumissa enemmän kuin omassa työssämme.[15]

Eri potilasaineistojen lisäksi tulosten välisen melko suuren vaihtelun taustalla on luultavasti myös metodologisia eroja. Oman aineistomme merkittävä vahvuus on systemaattinen näytteenotto tähytysten aikana, mikä on puuttunut monista aiemmista tutkimuksista. Visuaalisiin löydöksiin perustuva ei-systemaattinen koepalojen ottaminen voi aiheuttaa merkittävän tutkimusharhan, sillä endoskooppisten poikkeavuuksien ja histologisten muutosten korrelaation on havaittu olevan varsin heikko [36,37]. Merkittävä ongelma on myös, että useiden suolistokanavan sairauksien histologiselle diagnostiikalle ei ole laajasti hyväksytyjä yhtenäisiä kriteerejä [29,38,39]. Monien lievien muutosten kohdalla on itse asiassa vaikea sanoa, ovatko ne edes patologisia muutoksia vai ainoastaan normaalin variaatiota. Tämän vuoksi tutkimuksissa olisi tärkeää olla mukana mahdollisimman terve kontrolliryhmä, mikä on kuitenkin puuttunut varsin usein [15,30,40]. Lisäksi tutkimusaineistot ovat

voineet olla myös muilla tavoin valikoituneita; esimerkiksi gastroskopia on voitu jättää tekemättä vakavaoireisen taudin alkuvaiheessa [15].

Kun tuloksiamme verrataan noin 25 vuotta aiemmin samassa keskuksessa (Tampereen yliopistollinen sairaala) tehtyyn työhön, havaitaan sekä koliittipotilailla että Crohnin tautia sairastavilla raportoidun tätä työtä enemmän tulehdusmuutoksia ruokatorvessa (40 % vs. 22 %) ja duodenumissa (55 % vs. 15 %), kun taas mahalaukkulöydösten yleisyys oli koliitissa samaa luokkaa (63 % vs. 57 %), mutta Crohn-potilailla selvästi vähäisempi (23 % vs. 65 %) [21]. Vaikka havaitut erot voivat jälleen liittyä osin erilaisiin tutkimusasetelmiin ja potilasaineistoihin, myös tautien luonne saattaa olla ajan saatossa muuttunut. Tämän mielenkiintoisen löydöksen selvittämiseksi tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia.

Ylipäätään on epäselvää, mistä yläruoansulatuskanavan – varsin yleiset – histologiset poikkeavuudet tulehduksellisissa suolistosairauksissa johtuvat. Crohnin taudissa esiintyvät löydökset ovat ehkä vähemmän yllättäviä taudin luonne huomioiden; ts. esiintyvyys koko ruoansulatuskanavan alueella, mutta on silti epäselvää miksi muutokset ovat pääosin vain epäspesifisiä tulehdusmuutoksia. Periaatteessa vain paksusuolella esiintyvään haavaiseen koliittiin liittyvät yläruoansulatuskanavamutokset ovat vielä vaikeammin selitettäviä [41]. Toisaalta molempiin tautimuotoihin voi liittyä myös monia erilaisia suoliston ulkopuolisia oireita ja komplikaatioita mikä kertoo kehossa tapahtuvasta kokonaisvaltaisesta – joskin huonosti ymmärretystä – reaktiosta alun perin suolistoaikaiseen tulehdukseen [42].

#### *4.2 Yläruoansulatuskanavan löydösten vaikutus suolistosairauksien taudinkuvaan*

Yleisellä tasolla tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavilla lapsilla esiintyi melko odotetusti kontrolleja selvästi enemmän veriulosteita ja kasvuongelmia, kun taas kontrolleilla oli keskimäärin enemmän yleisesti epäspesifimpeinä pidettyjä oireita, kuten vatsakipuja, ummetusta ja refluksoireita. Samoin verikokeissa sairausryhmässä oli kontrolleja enemmän anemiaa ja hypoalbuminemiaa, sekä koholla olevia veren ja ulosteen tulehdusmerkkiaineita. Tautiryhmän sisällä haavaiseen koliittiin kohonneita veren liittyi enemmän ripulia/veriripulia, anemiaa ja kohonnutta kalprotektiinia mutta vähemmän kasvuongelmia kuin Crohnin tautiin. Myös nämä eroavaisuudet tulehduksellisten suolistosairauksien alamuotojen välillä olivat melko odotettuja aiemman kirjallisuuden perusteella [43].

Sairausryhmän sisällä ummetus oli vähäisempää ja kasvuongelmat yleisempiä niillä, joilla todettiin histologisia yläruoansulatuskanavan löydöksiä. Sen sijaan ryhmät eivät merkitsevästi eronneet

muissa oireissa tai demografisissa tiedoissa. Kasvupoikkeavuuksiin sopien verikokeissa albumiinitasot olivat alhaisempia ja hypoalbuminemia yleisempiä potilailla, joilla oli yläruuansulatuskanavan löydöksiä.

Aiemmasta kirjallisuudesta löytyy varsin niukasti tutkimuksia, joissa olisi vertailtu suolistosairauspotilaiden kliinistä taudinkuvaa suhteessa ruuansulatuskanavan yläosan histologiin löydöksiin [22,30,40]. Julkaistuissakin töissä potilasaineistot ovat pääosin melko pieniä ja edellä mainittujen histologisten löydösten yhteyttä taudinkuvaan on analysoitu lähinnä toissijaisena tavoitteena. Iso-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa gastroskopia löydösryhmässä oli merkittävästi enemmän kliinistä oireilua, kuten vatsakipuja, pahoinvointia/oksentelua, nivelkipuja/ihotumaa ja laihtumista [40]. Valitettavasti analyysiin ei ollut otettu mukaan ummetusta ja kasvuongelmia, jotka meillä erosivat merkittävästi. Kuten omassa työssämme, heilläkin ryhmät eivät eronneet sukupuolen tai iän suhteen. Kyseisessä työssä oli myös trendi suurempaan hypoalbuminemian esiintyvyyteen, mutta tapauksia oli hyvin vähän eikä ero ollut tilastollisesti merkittävä. Toisessa samasta maasta julkaistussa työssä raportoitiin lyhyesti, että yläruuansulatuskanavan histologisten muutosten esiintyvyys tai vaikeusaste eivät korreloineet merkittävästi kliinisiin oireisiin. Aineisto oli kuitenkin varsin pieni (n=42) ja verrokkiryhmänä toimi potilaita, joilla epäiltiin esofagiittia.[22] Myöskään unkarilaistutkimuksessa Crohn-potilaiden histologiset gastroskopia löydökset eivät korreloineet kliiniseen tautiaktiivisuuteen tai laboratorioarvoihin [30].

Aiempien töiden melko pieni potilasmäärä vaikeuttaa tulosten keskinäistä vertailua. Osittaiset erot tutkimusten välillä voivat jälleen selittyä ainakin osin tutkimusten välisillä metodologisilla eroilla. Joka tapauksessa omat löydöksemme sopisivat hypoteesiin, jossa ruuansulatuskanavan laajempi vaurio tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavilla lapsilla johtaa merkittävämpään ravintoaineiden imeytymishäiriöön ja sitä kautta huonompaan ravitsemustilaan, joka kliinisesti näyttäytyy matalina albumiinitasoina sekä kasvuongelmina. Tässä imeytymiselle tärkeän duodenumin histologiset poikkeavuudet – etenkin omassa työssämme havaitussa yliedustuksessa Crohnin taudissa – voivat olla merkittävässä roolissa [44]. Lisäksi laajempi suolistoaffiisio viittaa ylipäättään pidemmälle edenneeseen sairauteen ja yleiseen kehon tulehduksentilaan, mikä lapsilla tunnetusti liittyy kasvun häiriintymiseen [45].

#### *4.3 Komplikaatiot ja liitännäissairaudet*

Yleisellä tasolla havaitsimme Crohnin tautiin liittyvään keskimäärin enemmän komplikaatioita, mutta vähemmän liitännäissairauksia kuin haavaiseen koliittiin. Koliittiryhmässä komplikaatiot ja

liitännäissairaudet kuitenkin näyttivät liittyvän selvästi vahvemmin yläruuansulatuskanavalöydöksiin, joskin erot ryhmien välillä eivät aivan yltäneet tilastolliseen merkitsevyyteen. Sen sijaan Crohn-potilailla havaittiin itse asiassa jopa vähemmän perianaalitautilia gastroskopiaalöydösryhmässä, mikä liittyyneen ylipäätään heidän pienempään peräsuolitaudin esiintyvyyteensä. Omassa aineistossamme Crohnin tauti vaikuttaa siten painottuvan joko ruuansulatuskanavan ylä- tai alaosaan.

Samalla asetelmalla tehtyjä tutkimuksia on jälleen kerran julkaistu varsin vähän, mutta aiemmissa tutkimuksissa yläruuansulatuskanavan löydökset ovat yleensä liittyneet keskimääräistä huonompaan ennusteeseen ja lisääntyneisiin komplikaatoriskisiin [46,47,48]. Äskettäisessä retrospektiivisessä Etelä-Koreassa tehdyssä tutkimuksessa gastroskopiaalöydökset eivät seurannassa ennustaneet vakavia kirurgiaa vaativia komplikaatioita Crohn-potilailla. Tutkijoiden oman pohdinnan mukaan ero saattoi johtua siitä, että kyseinen potilasryhmä sai aggressiivisempaa hoitoa, ja tämä mahdollisuus tuleekin huomioida tuloksia vertaillessa.[41] Yksi syy tilastollisten erojen puuttumiseen osalla lapsilla tehdyissä tutkimuksissa voi olla, että heillä komplikaatioiden kehittyminen vie aikaa, jonka vuoksi myös pitkäaikaisseurannan tulosten raportoiminen jatkossa on tärkeää.

#### *4.4 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet*

Tutkimuksen selkeä vahvuus oli kohtuullisen suuri ja hyvin määritelty kohortti peräkkäisesti tutkittuja tulehduksellista suolistosairauksia sairastavia potilaista, sekä vastaava kontrolliryhmä ei-sairastuneita lapsia. Lisäksi systemaattinen koepalojen otto tähystystutkimusten yhteydessä vähensi merkittävästi endoskooppisiin löydöksiin perustuvaan näyteenottoon liittyvää valikoitumisharhan riskiä [26].

Tutkimuksen merkittävin heikkous oli retrospektiivinen tutkimusasetelma, mikä haittaisi muun muassa diagnoosia edeltävien oireiden selvittelyä. Tätä ongelmaa kuitenkin lievensi huolellisesti ylläpidettyjen elektronisten sairauskertomusten käyttö aineiston keräämisessä.

Lisäksi tutkimuksen teko vain yhden suomalaisen yliopistosairaalan alueella voi – ainakin teoriassa – heikentää tulosten yleistettävyyttä. Toisaalta asetelma todennäköisesti takaa yhteneväisemmät tutkimus- ja diagnostiikkakäytännöt, joskin etenkin diagnoosivaiheen laboratoriotutkimuksia oli otettu melko vaihtelevasti ja epäsystemaattisesti. Tämä kuitenkin johtui osin käytänteiden muutoksista tutkimusajankohdan kuluessa, sillä esimerkiksi ulosteen kalprotektiinin käyttö lasten suolistosairauksien diagnostiikassa ja seurannassa lisääntyi kyseisinä vuosina merkittävästi [49].

Lisäksi, vaikka tutkimus siis tehtiin vain yhden sairaalan alueella, kyseessä oli kuitenkin laajaan terveydenhoitoalueen tertiäärikeskus, jonne lähetettiin käytännössä kaikki pitkittyneistä epäselvistä suolisto-oireista kärsivät lapset. Lopputuloksena oli laaja kirjo lapsipotilaita, jonka voi olettaa muodostaneen varsin edustavan tutkimusryhmän.

Yksi selkeä tutkimusheikkous oli, että komplikaatioiden ja liitännäissairauksien suhteen ei kerätty pitkäaikaisseurantatietoja diagnoosivaiheen jälkeen. Lisäksi otoskoko saattoi näiden asioiden suhteen olla liian pieni tilastollisten erojen havaitsemiseen. Retrospektiivisellä tutkimusasetelmalla ei myöskään ole mahdollista päästä paneutumaan syvemmälle yläruuansulatuskanavan histologisten löydösten taustatekijöihin.

#### *4.5 Johtopäätökset*

Havaitsimme yläruuansulatuskanavan löydösten olevan varsin yleisiä tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavilla lapsilla. Ne myös liittyivät vakavampaan kliiniseen taudinkuvaan ja komplikaatioiden esiintyvyyteen, joskin potilaiden välinen yksilöllinen hajonta oli suurta. Jatkossa olisi tärkeää saada lisää tutkimustuloksia pidemmältä seuranta-ajalta, etenkin komplikaatioiden ja liitännäissairauksien suhteen. Prospektiivinen tutkimusasetelma mahdollistaisi entistä laadukkaamman tieteen tekemisen, mutta toisaalta riittävän potilasmäärän saavuttaminen järkevässä ajassa voi muodostua suureksi haasteeksi. Tässä tilanteessa esimerkiksi Suomen tai Pohjoismaiden tasolla toteutettava prospektiivinen monikeskustutkimus voisi olla erinomainen ratkaisu.

## 5. Lähdeluettelo

1. Kolho K-L, Färkkilä M. Tulehdukselliset suolistosairaudet – mikä vialla? *Duodecim* 2017;133:1701-9
2. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:13-27
3. Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, ym. IBD immunopathogenesis: a comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev* 2017;16:416-26
4. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491:119-24
5. Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, Satsangi J. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology* 2013;145:293-308
6. Färkkilä M. Tulehdukselliset suolistosairaudet – uusi kansantautimme. *Duodecim* 2014;130:431-2
7. Hou Jk, Abraham B, El-Seraq H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011;106:563-73
8. IBD in EPIC Study Investigators, Tjonneland A, Overvad K, et al. 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
9. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:890
10. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. 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
11. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2133-42
12. Sipponen T, Färkkilä M. Tulehdukselliset suolistosairaudet. Kirjassa Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen K, Puolakkainen P (toim.). *Gastroenterologia ja hepatologia*. Kustannus Oy Duodecim 2017
13. Kolho K-L. Tulehdukselliset suolistosairaudet lapsuudessa. Kirjassa Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen K, Puolakkainen P (toim.). *Gastroenterologia ja hepatologia*. Kustannus Oy Duodecim 2017
14. Conrad MA, Kelsen JR. The treatment of pediatric inflammatory bowel disease with biologic therapies. *Curr Gastroenterol Rep* 2020;22:36
15. Ashton JJ, Coelho T, Ennis S, Vadgama B, Batra A, Afzal NA, et al. Endoscopic Versus

- Histological Disease Extent at Presentation of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:246–51
16. Ashton JJ, Bonduelle Q, Mossotto E, Coelho T, Batra A, Afzal NA, et al. Endoscopic and Histological Assessment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Over a 3-Year Follow-up Period. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:402–9
  17. Critch J, Day AS, Otley A, et al. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:298-305
  18. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, De Ridder L, et al. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:795–806
  19. Birimberg-Schwartz L, Zucker DM, Akviv A, Cucchiara S, Cameron FL, Wilson DC, et al. Development and validation of diagnostic criteria for IBD subtypes including IBD unclassified in children: A multicentre study from the pediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Crohn's Colitis* 2017;11:1078–84
  20. Sieczkowska-Golub J, Jarzebicka D, Oracz G, Kierkus J. Biosimilars in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018;24:4021–7
  21. Ruuska T, Vaajalahti P, Arajärvi P, Mäki M. Prospective evaluation of upper gastrointestinal mucosal lesions in children with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:181–6
  22. Tobin JM, Sinha B, Ramani P, Saleh AR, Murphy MS. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:443–8
  23. Feakins RM. Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology* 2014;64:317–35
  24. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis - the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:1–7
  25. Nurminen S, Kivelä L, Taavela J, Huhtala H, Mäki M, Kaukinen K, Kurppa K. Factors associated with growth disturbance at celiac disease diagnosis in children: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2015;6:125
  26. Repo M, Rajalahti T, Hiltunen P, Sotka A, Kivelä L, Huhtala H, et al. Diagnostic findings and long-term prognosis in children with anemia undergoing GI endoscopies. *Gastrointest Endosc* 2020;91:1272-81
  27. <https://fimlab.fi/palvelut/ohjekirja#>



28. Taavela J, Koskinen O, Huhtala H, Lähdeaho M-L, Popp A, Laurila K, et al. Validation of morphometric analyses of small-intestinal biopsy readouts in celiac disease. *PLoS One* 2013;8
29. Ebach DR, Vanderheyden AD, Ellison JM, Jensen CS. Lymphocytic esophagitis: a possible manifestation of pediatric upper gastrointestinal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:45-49
30. Kovacs M, Muller KE, Arato A, Lakatos PL, Kovacs JB, Varkonyi A, et al. Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *J Crohns Colitis* 2012;6:86–94
31. Sutton LM, Heintz DD, Patel AS, Weinberg AG. Lymphocytic esophagitis in children. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1324–1328
32. Ushiku T, Moran CJ, Lauwers GY. Focally enhanced gastritis in newly diagnosed pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1882–1888
33. Roka K, Roma E, Stefanaki K, Panayotou I, Kopsidas G, Chouliaras G. The value of focally enhanced gastritis in the diagnosis of pediatric inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2013;7:797–802
34. Sonnenberg A, Melton SD, Genta RM. Frequent occurrence of gastritis and duodenitis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:39–44
35. Genta RM, Sonnenberg A. Non-*Helicobacter pylori* gastritis is common among paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1310–1316
36. Carr JN, Leadbetter H, Marriott A. Correlation between the endoscopic and histologic diagnosis of gastritis. *Ann Diagn Pathol* 2012;16:13-5
37. Owen, D. Gastritis and Carditis. *Mod Pathol* 2003;16:325–341
38. Abuquteish D ja Putra J. Upper gastrointestinal tract involvement of pediatric inflammatory bowel disease: A pathological review. *World J Gastroenterol* 2019;25:1928-1935
39. Patil DT, Hammer S, Langer R, Yantiss RK. Lymphocytic esophagitis: an update on histologic diagnosis, endoscopic findings, and natural history. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1434:185-191
40. Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M, Deere H, Davies S, Murch SH, et al. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:257-261
41. Kim E, Kwon Y, Choe Y ja Kim M. Upper gastrointestinal tract involvement is more prevalent in Korean patients with pediatric Crohn's disease than in European patients. *Sci Rep* 2020;10:19032

42. Marotto D, Atzeni F, Ardizzone S, Monteleone G, Giorgi V, Sarzi-Puttini P. Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Res* 2020;161:105206
43. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res* 2014;7:113-20
44. Harpaz N, Polydorides AD. Upper Gastrointestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Surg Pathol Clin* 2020;13:413-430
45. Millward DJ. Nutrition, infection and stunting: the roles of deficiencies of individual nutrients and foods, and of inflammation, as determinants of reduced linear growth of children. *Nutr Res Rev* 2017;30:50-72
46. Sun XW, Wei J, Yang Z, et al. Clinical features and prognosis of Crohn's disease with upper gastrointestinal tract phenotype in Chinese patients. *Dig Dis Sci* 2019;64:3291–3299
47. Chow DK, Sung JJ, Wu JC, Tsoi KK, Leong RW, Chan FK. Upper gastrointestinal tract phenotype of Crohn's disease is associated with early surgery and further hospitalization. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:551–557
48. Kim OZ, Han DS, Park CH, et al. The clinical characteristics and prognosis of Crohn's disease in Korean patients showing proximal small bowel involvement: results from the CONNECT Study. *Gut Liver* 2018;12:67–72
49. Sipponen T, Kolho KL. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:74-80