

TIINA KAUPPILA

LL, lastentauteihin erikoistuva lääkäri, tohtorikoulutettava HUS, Uusi lastensairaala ja Helsingin yliopisto tiina.k.kauppila@helsinki.fi

MARKKU HEIKKINEN

dosentti, gastroenterologi, gastroenterologian ylilääkäri KYS, medisiininen keskus, endoskopiayksikkö

MIKA MÄKELÄ

professori, vastaava ylilääkäri HUS, tulehduskeskus, Iho- ja allergiasairaala sekä Helsingin yliopisto

LAURA MERRAS-SALMIO

dosentti, apulaisyliääkäri HUS, Uusi lastensairaala, lastengastroenterologian yksikkö ja Helsingin yliopisto

Miten tunnistan eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen?

- Eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen esiintyvyys on lisääntynyt kansainvälisesti 20 viime vuoden aikana.
- Esiintyvyydestä Suomessa ei ole tietoa.
- Raskaudenaikaisilla ja varhaislapsuuden tapahtumilla saattaa olla vaikutusta taudin kehittymiseen.
- Tautia esiintyy useimmiten atooppisia sairauksia sairastavilla potilailla, ja se on yleisempi pojilla sekä miehillä.
- Yleisimmän taudin diagnosoidaan nuorella aikuisiällä.

Ensimmäinen potilastapaus eosinofiilisestä ruokatorvitulehduksesta (eosinophilic esophagitis, EoE) löytyy kirjallisuudesta vuodelta 1978, jolloin tauti diagnosoitiin virheellisesti akalasiaksi (1). Kesti 15 vuotta ennen kuin eosinofiilinen ruokatorvitulehdus luokiteltiin uudeksi sairaudeksi (2).

nofiilisen ruokatorvitulehduksen taustalla tutkitaan aktiivisesti. Kolmea sairastunutta miestä kohden sairastuu yksi nainen (6). Potilailla on todettu esiintyvän enemmän atooppisia sairauksia (ruoka-allergia, astma, atooppinen ihottuma, allerginen nuha) kuin verrokkiväestössä.

Yleisin liitännäissairaus on ruoka-allergia (7). Erilaisten ruoan allergeenien on todettu olevan yleisin eosinofiiliseen ruokatorvitulehdukseen liittyvä tekijä (8), mutta myös siitepölyt saattavat liittyä taudin puhkeamiseen tai pahentaa olemassa olevaa sairautta (9).

Sairastumisalttiutta lisääviä geenejä on tunnistettu useita. Osa geeneistä on yhdistetty yksinomaan eosinofiilisen ruokatorvitulehdukseen, mutta osan alttiusgeeneistä on aiemmin tunnistettu liittyvän atooppisten sairauksien puhkeamiseen. Näiden geenien esiintyminen yhdessä näyttää lisäävän eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen todennäköisyyttä synergisesti (7).

Eräässä tutkimuksessa havaittiin sairastumisriskisuhteen nousevan jopa 64-kertaiseksi veljesten välillä tavalliseen väestöön verrattuna (10). Monotsygoottisten kaksosten välillä havaittiin 58 %:n konkordanssi sairastavuudessa, kun taas ditsygoottisilla kaksosilla konkordanssi oli 36 % ja eri aikaan syntyneillä sisaruksilla vain 2,4 % (10). Nämä erot korostavat kaksosten ja kaman sikiöaikaisen ja varhaislapsuuden elinympäristön merkitystä eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen kehityksessä (10).

Epigeneettisiä muutoksia geenien luennassa on pohdittu mahdolliseksi mekanismiksi sairauden taustalla, mutta tästä ei toistaiseksi ole tutkimusnäyttöä (11). Tapaus-verrokkitutkimuksessa havaittiin äidin raskaudenaikaisen kuumeen, ennenaikaisen synnytyksen, sektiolla

Tyypillinen ensioire on lihanpalan juuttuminen ruokatorveen.

Viime vuosikymmeninä taudin yleisyys on kasvanut voimakkaasti. Sen ilmaantuvuus- ja vallitsevuusluvuissa esiintyy runsaasti vaihtelua eri maanosien sekä maiden välillä. Ilmaantuvuuden on todettu olevan kasvussa erityisesti Pohjois-Amerikassa ja Euroopassa (3).

Ilmaantuvuuden kasvu ei selity vain lisääntyneellä tietoisuudella, koska tutkimuksissa on todettu eosinofiiliseen ruokatorvitulehdukseen sopivien löydösten määrän selkeä kasvu, vaikka tähyystysten määrä ei ole samassa suhteessa lisääntynyt (3). Myös vanhoja koepaloja on tutkittu uudelleen mahdollisten diagnosoimattomien tapausten vuoksi, eikä näissä löydy taudille tyypillisiä muutoksia nykyisessä määrin (3).

Vuonna 2016 tehdyssä meta-analyysissä eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen vuotuisiksi ilmaantuvuudeksi arvioitiin aikuisilla 7/100 000 ja lapsilla (0–18 v) 5,1/100 000 (4). Korkeimpia vallitsevuuslukuja taudille on esitetty Pohjois-Ruotsista (4/1 000) (5). Taudin esiintyvyydestä Suomessa ei ole tietoa.

Nykykäsitys riskitekijöistä

Ympäristötekijöiden ja geenien merkitystä eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen taustalla tutkitaan aktiivisesti.

KIRJALLISUUTTA

- Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74:1298–1301.
- Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR ym. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38:109–16.
- Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154: 319–32.
- Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM ym. Systemic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:3–15.
- Ronkainen J, Talley NJ, Aro P ym. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007;56:615–20.
- Mansoor E, Cooper GS. The 2010–2015 prevalence of eosinophilic esophagitis in the USA: a population-based study. *Dig Dis Sci* 2016;61:2928–34.



- 7 Martin LJ, He H, Collins MH ym. Eosinophilic esophagitis (EoE) genetic susceptibility is mediated by synergistic interactions between EoE-specific and general atopic disease loci. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1690–8.
- 8 Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM ym. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systemic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146:1639–48.
- 9 Moavwad FJ, Veerappan GR, Lake JM ym. Correlation between eosinophilic oesophagitis and aeroallergens. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:509–15.

syntymisen sekä lapsen ensimmäisen elinvuoden aikana saaman antibioottihoidon tai protonipumpun estolääkityksen (PPI) liittyvän lapsen lisääntyneeseen sairastumisriskiin (12).

Erityisesti ensimmäisen elinvuoden aikainen PPI-lääkitys lisäsi kerroinsuhdetta yli kuusinkertaiseksi (korjattu kerroinsuhde 6,1; 95 %:n LV 2,6–14,4). Tämä kerroinsuhde oli laskettu potilailla, joiden oireet oli todettu yli 3-vuotiaana. Näin pyrittiin minimoimaan mahdollinen harha, joka voisi johtua protonipumpun estäjien käytöstä diagnosoimattoman eosinofiilisen ruokatuulehduksen oireiden hoidossa (12).

Tautia epäiltäessä tehdään yläsuolikanavan tähytys ja otetaan koepalat.

- 10 Alexander ES, Martin LJ, Collins MH ym. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1084–92.
- 11 Jensen ET, Dellon ES. Environmental factors and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:32–40.
- 12 Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ ym. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;141:214–22.
- 13 Merwat SN, Spechler SJ. Might the use of acid-suppressive medications predispose to the development of eosinophilic esophagitis? *Am J Gastroenterol* 2009;104:1897–1902.
- 14 Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP ym. Proton pump inhibitors alter specific taxa in the human gastrointestinal microbiome: a crossover trial. *Gastroenterology* 2015;149:883–5.
- 15 Schöll I, Untermayr E, Bakos N ym. Antiulcer drugs promote oral sensitization and hypersensitivity to hazelnut allergen in BALB/c mice and humans. *Am J Clin Nutr* 2005;81:154–60.
- 16 Untermayr E, Bakos N, Schöll I ym. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. *FASEB J* 2005;19:656–8.
- 17 Abonia JP, Wen T, Stucke EM ym. High prevalence of eosinophilic esophagitis with inherited connective tissue disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:378–86.
- 18 Thompson JS, Lebowitz B, Reilly NR ym. Increased incidence of eosinophilic esophagitis in children and adults with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:e6–11.

Protonipumpun estäjät neutraloivat mahalaukun happamuutta, jolloin vatsahappojen kyky hajottaa ruoan sisältämiä proteiineja muuttuu. Lisäksi lääkkeet lisäävät mahalaukun läpäisevyyttä (13) ja vaikuttavat myös ruuansulatuskanavan mikrobiomiin (14). PPI-lääkkeiden aiheuttamien muutosten merkitystä erityisesti imeväisikäisen elimistössä ei tunneta (13). Aikuisilla ne saattavat laukaista vasta-ainetuotannon aiemmin siedetyille ruoka-aineille (15,16).

Sidekudossairauksiin ja keliakiaan on liitetty kohonnut eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen esiintyvyys (17,18). Yhdysvaltalaisessa väestötutkimuksessa eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavilla ja heidän lähisukulaisillaan todettiin enemmän erilaisia autoimmunisairauksia (keliakia, tulehduksellinen suolistosairaus, nivelreuma, immunoglobuliini A:n puutos, multipeliskleroosi eli pesäkekovettumatauti ja Hashimoton tauti) kuin muussa väestössä (19). Taudilta suojaavina tekijöinä on tunnistettu *Helicobacter pylori* -infektio ja lemmikkieläimet, jotka on yhdistetty suojaavina tekijöinä myös atooppisiin sairauksiin (7,20).

Lyhyesti mekanismeista

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus on krooninen tulehdustila, jonka taustalla on ruokatorven epiteelin läpäisevyydestään häiriö. Mekanismeiltaan se muistuttaa atooppista ihottumaa ruokatorven epiteelillä (1).

Mielenkiintoista on, että immunoglobuliini E:n (IgE) estohoidolla (omalitsumabi) ei ole ha-

Potilastapaus 1

- 13-vuotias allergista astmaa ja atooppista ihottumaa sairastava poika. Potilasta oli hoidettu muutamia vuosia aiemmin anoreksian vuoksi, mutta tilanteen korjaannuttua anoreksian hoito oli päättynyt. Tavallisen astmavuosikontrollin yhteydessä lääkärin huomio kiinnittyi potilaan laihuuteen ja astman huonoon hoitotasapainoon. Potilas mainitsi nielemisvaikeudesta, jota oli ollut ajoittain jo usean vuoden ajan. Potilaalle tehtiin ruokatorven tähytystutkimus, jossa diagnosoitiin paljastui eosinofiilinen ruokatorvitulehdus.

Potilastapaus 2

- 63-vuotias mies, jolla oli vuosien ajan ajoittain nielemisvaikeuksia sekä kahdesti mahantähytyksen yhteydessä ruokatorvesta poistettu lihanpala. Koepaloja ruokatorvesta ei otettu.
- Potilas lähetettiin uudelleen gastroenterologille mahdollisen ahtauman laajentamista ajatellen. Tähytyksessä ruokatorvessa todettiin pitkittäisiä uurteita ja eksudaattia, mikä sopi eosinofiiliseen ruokatorvitulehdukseen (kuva 1 d). Histologia varmisti diagnoosin. Protonipumpun estäjä ja paikallishoitona käytetty flutikasoni autoivat oireisiin. Allergiatuosta potilaalla ei ollut.

Potilastapaus 3

- 52-vuotias mies, jolla oli 1990-luvulla esiintynyt laaja-alainen ihottuma ja hengenahdistusta. Tuolloin ihotesteissä oli todettu reaktiot joillekin mausteille. Myöhemmin potilas oli syönyt kokonaisia pähkinöitä sisältänyttä suklaata, jolloin pähkinä juuttui ruokatorveen ja kirurgi poisti sen mahantähytyksessä. Potilas kävi kirurgin vastaanotolla kontrollitähytyksessä.
- Saman vuoden aikana potilaalle tehtiin kolmas mahantähytys, koska aiemmassa tähytyksessä oli epäilyä Schatzkin renkaasta. Gastroenterologi totesi tyypillisen eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen (kuva 1 e), joka varmistui histologisessa tutkimuksessa. Potilas käytti kuukauden ajan protonipumpun estäjä. Paikallishoitoa kortikosteroideilla ei tarvittu.

vaittu olevan vaikutusta potilaiden oireisiin tai ruokatorven eosinofiilien lukumäärään (23). Tämä viittaa siihen, ettei IgE ole välittävä tekijä taudin mekanismeissa. Tautia sairastavilla todetaan monesti kohonneita ruoka-ainekohtaisia IgE-pitoisuuksia liittyen ruoka-allergioihin, mutta niiden yhteys tulehdustilaan ruokatorvesta on heikko.

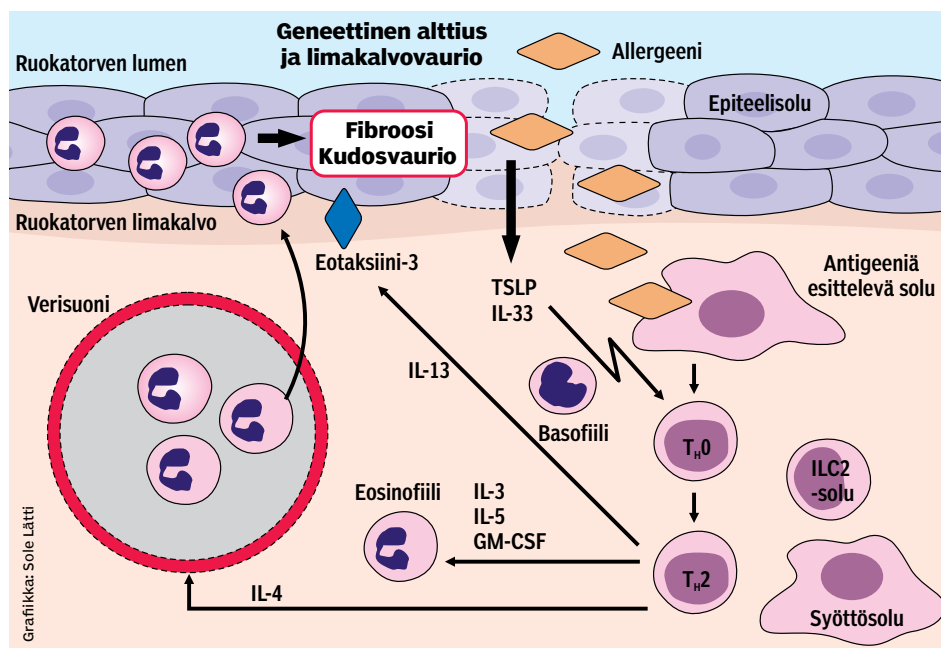
Estämällä interleukiini 5:n (IL-5) toimintaa (reslitsumabi, mepolitsumabi) saadaan eosinofiilien lukumäärää ruokatorven limakalvolla vä-

- 19 Peterson K, Firszt R, Fang J ym. Risk of autoimmunity in EoE and families: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:926–32.
- 20 Dellon ES, Peery AF, Shaheen NS ym. Inverse association of esophageal eosinophilia with *Helicobacter pylori* based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology* 2011;141:1586–92.
- 21 Renz H, Allen K, Sicherer S ym. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:1–19.
- 22 O'Shea K, Aceves S, Dellon E ym. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:333–45.
- 23 Clayton F, Fang JC, Gleich GJ ym. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology* 2014;147:602–9.
- 24 Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH ym. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:456–63.
- 25 Markowicz JE, Jobe L, Miller M ym. Safety and efficacy of reslizumab for children and adolescents with eosinophilic esophagitis treated for 9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:893–7.
- 26 Lee K, Furuta GT, Nguyen N. Eosinophilic esophagitis is an underlying cause for gastrointestinal concerns in children. *Front Pediatr* 2018;6:1–7.
- 27 Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:346–59.
- 28 Kapel RC, Miller JK, Torres C ym. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008;134:1316–21.
- 29 Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I ym. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3–20.
- 30 Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J ym. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1365–72.
- 31 Molina-Infante J, Martin-Noguerol E, Alvarado-Arenas M ym. Selective elimination diet based on skin testing has suboptimal efficacy for adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1200–02.
- 32 Simon D, Cianferoni A, Spergel JM ym. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy* 2016;71:6110–20.
- 33 Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A ym. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461–7.

KUVIO 1.

Eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen tärkeimmät mekanismit

Geneettisesti alttiilla henkilöllä ruokatorven limakalvon vaurio johtaa kateenkorvan stroomaan liittyvän lymfopoietiinin (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) ja interleukiini (IL) 33:n eritykseen ruokatorven epiteelin soluista. Tämä mahdollistaa allergeenien läpäisyn ja johtaa edelleen allergiatyyppiseen basofiilien aktivoitumiseen. Antigeeniä esittelevät solut reagoivat allergeeneihin ja käynnistävät elimistön puolustusvasteen. Allergiatyyppisesti aktivoituneet basofiilit ja vieraan allergeenin napanneet antigeeniä esittelevät solut saavat naiivit auttaja-T-solut (T helper 0, Th0) muuttamaan muotoaan allergiatyyppiseksi auttajasoluksi (T helper 2, Th2). Edelleen Th2-solujen sekä osaltaan syöttösolujen ja tyypin 2 luontaisten lymfosyyttien (ILC2) aktivoitumisen vaikutuksesta useiden välittäjäaineiden pitoisuus lisääntyy, mm. IL-4, IL-3, IL-5, IL-13 ja granulositytti-makrofagikasvutekijä (GM-CSF), ja ne stimuloivat eosinofiilien tuotantoa. Th2-solujen aktivaatioon liittyvä IL-13:n pitoisuuden nousu saa ruokatorven levyepiteelin solut erittämään eotaksiini 3:a, joka houkuttelee eosinofiilit paikalle. Tämä johtaa eosinofiiliseen tulehdukseen ruokatorven limakalvolla. Edelleen eosinofiilien lisääntyminen aktivoi reaktioita, jotka johtavat taudille tyypilliseen kudosaivuriin sekä fibroosiin ruokatorven limakalvolla (21,22).



hennettyä, mutta vaikutus oireisiin on ollut vaatimaton (24). Lasten pitkäaikaishoidosta on raportoitu pieni tutkimus, jossa neljä potilasta 12:sta oli käyttänyt reslizumabia yhdeksän vuoden ajan. Näiden potilaiden oireet ja ruokatorven eosinofiilit olivat lähes hävinneet viimeisimmässä kontrollissa (25).

Oireet ja diagnoosi

Lapsilla ja aikuisilla on esitetty olevan eroavaisuuksia taudin oireissa (taulukko 1), ja yksilöiden välillä on runsaasti vaihtelua (26,27). Yksi tyypillinen ensioire kaikenikäisillä on li-

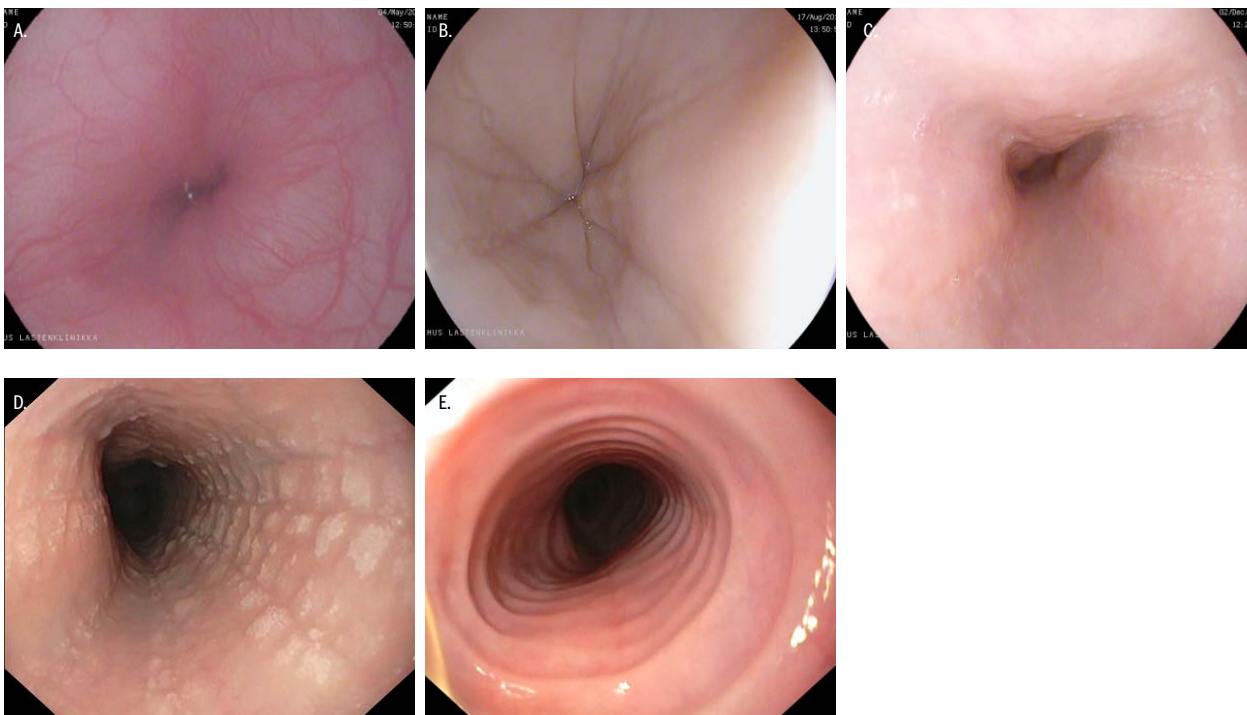
hanpalan juuttuminen ruokatorveen, jolloin koepalojen ottaminen ruokatorvesta on aina tarpeen. Tautia esiintyy kaikenikäisillä, mutta tyypillisin sairastumisikä on 20–40 vuotta (28).

Diagnoosi perustuu oireisen potilaan yläsuolikanavan tähytystutkimuksessa ruokatorven limakalvolta otettujen kudoksenäytteiden eosinofiilien lukumäärään. Diagnostisena kriteerinä on yli 15 eosinofiilin esiintyminen näkökentässä (taulukko 2) (29,41). Näytteitä tulee ottaa vähintään kuusi, 2–3:lta eri korkeudelta ruokatorvesta.

Tähytyksessä ruokatorvessa nähdään taudil-

Eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen kehittyminen ja paheneminen tapahtuvat hitaasti vuosien kuluessa

- A. Histologisesti ja makroskooppisesti normaali pikkulapsen ruokatorvi.
 B. Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus 6-vuotiaalla tytöllä. Histologiassa koko ruokatorven alueella todettiin lisääntyntä eosinofiilistä tulehdusta (> 50 eos/hpf).
 C. 16-vuotiaan pojan eosinofiilinen ruokatorvitulehdus. Oireena oli nielemisvaikeutta. Histologiassa näkyi selvä eosinofiilinen tulehdus, jossa todettiin mikroabsesseja.
 D. Aikuisen potilaan eosinofiilinen ruokatorvitulehdus, jossa näkyy pitkittäisiä uurteita ja eksudaattia.
 E. Aikuisen potilaan pitkälle trakealisoitunut ruokatorvi.



- 34 Arias A, Gonzalez-Cerveral J, Tenias JM ym. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639–48.
- 35 Spergel JM, Aceves SS, Kliever K ym. New developments in patients with eosinophilic gastrointestinal diseases presented at the CEGIR/ TIGERS Symposium at the 2018 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Meeting. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:48–53.
- 36 Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C ym. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381–91.

le tyypillisiä muutoksia, kuten turvotusta, renasmaista ahtaumaa, vaaleita läiskiä, uurteita tai haavaumia. Hyvin harvoin tähytystutkimus näyttää silmämääräisesti normaalilta (27) (kuva 1). Radiologiset tutkimukset eivät ole diagnostisia eosinofiilisessa ruokatorvitulehduksessa, mutta bariumilla tehdyssä ruokatorven varjoainekuvauksessa saatetaan havaita tautiin viittaavia kapeita haavaumia tai kaventumia (27).

Kolme erilaista hoitolinjaa

Hoitosuositukset eivät ole täysin vakiintuneita. Tällä hetkellä käytössä ovat välttämisruokavalio (erityisesti lapsilla), paikallisesti vaikuttavat kortikosteroidit (taulukko 3) ja protonipumpun estäjät (27). Interleukiini 5:n estäjien (reslitsumabi, mepolitsumabi) käytöstä eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen hoidossa ei ole suosituk-

sia, ja käyttökokemus on vähäistä.

Erilaisia välttämisruokavalioita on tutkittu aktiivisesti taudin hoitona. Espanjalaisessa monikeskustutkimuksessa potilaista 56/130 (43 %) saavutti remission kuuden viikon ruokavalioidolla, jossa vältettiin kahta ruoka-ainetta (maito ja gluteeni) (30).

Välttämisruokavalioiden suunnittelussa perinteisten ihopistokokeiden osuvuus on heikko (31–34). Tämä viittaa eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen mekanismeihin, joissa IgE ei ole hallitsevana tekijänä. Kokemuksemme mukaan IgE-tasojen mittaaminen on harvoin hyödyksi. Välttämisruokavalioiden vaikutuksen arviointi edellyttää toistuvia mahantähytystutkimuksia, ja ruokavaliörajoitukset saattavat heikentää elämänlaatua (35).

Erilaiset välttämisruokavaliot ovat ravitse-



TAULUKKO 1.

Tyypilliset eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen oireet eri ikäryhmissä (25,28)

Pienet lapset	Teini-ikäiset	Aikuiset
Ruuan tai vierasesineen jääminen kiinni ruokatorveen	Ruuan jääminen kiinni ruokatorveen	Ruuan jääminen kiinni ruokatorveen
Poikkeavat syömisvaikeudet	Närästys	Nielemisvaikeus
Merkittävä refluksioire/oksentelu	Rintakipu	Rintakipu
Kakominen	Nielemisvaikeus	Närästys
Huono painonkehitys	Oksentelu	Hitaasti syöminen
Valikoiva syöminen		Karkeiden ruokien välttely
Ylävatsakipu		Syömiseen liittyvien sosiaalisten tilanteiden välttely
		Laihuus ja varhainen kylläisyyden tunne



TAULUKKO 2.

Eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen diagnostiset kriteerit, joista kaikkien kolmen kohdan tulee toteutua (41)

- Ruokatorven toimintahäiriöön viittaavat oireet
Atooppiset liittännäissairaukset lisäävät eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen mahdollisuutta
Rengasmaiset muutokset, uurteet, erite, turvotus, haavaumat, kaventumat tai kreppipaperimainen ruokatorven limakalvo ruokatorven tähytyksessä herättävät epäilyn eosinofiilisesta ruokatorvitulehduksesta
- Ruokatorven limakalvon koepalassa havaitaan ≥ 15 eosinofiilia/näkökenttä (eos/hpf, noin 60 eos/mm²)
- Muut mahdolliset eosinofilian syyt on poissuljettu: esimerkiksi hypereosinofiilinen oireyhtymä, infektio (loiset, sienet, virukset), Crohnin tauti, ihosairaudet (joihin liittyy ruokatorvimuutoksia, esim. pemfigus), lääkeaineen aiheuttama yliherkkyysreaktio

hpf: high power field eli 400-kertainen suurennos.



TAULUKKO 3.

Suosittelut kortikosteroidien aloitusannokset eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen hoidossa (29,38)

Lääkeaine	Budesonidi	Flutikasonipropionaatti	Systeeminen kortikosteroidi
Annostelu	Inhalaationeste (budesonidi 0,5 mg/ml)	Annosinhalaattori (MDI, metered dose inhalator)	Tabletti suun kautta
Ohjeistus ¹	Inhalaationeste sekoitetaan keinomakeutusjauheeseen	Annos kopautetaan kädelle/lusikkaan ja nielaistaan	Vain vaikeissa tapauksissa (esim. ruokatorven tiukka ahtauma, laihtuminen, sairaalahoido)
Annos			Prednisoni 1–2 mg/kg
Lapset < 10 v	0,5 mg × 1/vrk	50–125 µg × 2/vrk	
Lapset ≥ 10 v	1 mg × 2/vrk	125–250 µg × 2/vrk	
Aikuiset	1 mg × 2/vrk	440–880 µg × 2/vrk	

¹ Annos otetaan ilman vettä aamupalan jälkeen ja/tai nukkumaan mennessä. Ruokailua, suun huuhtelua tai hampaiden harjausta on vältettävä tunti annoksen oton jälkeen aamuisin ja koko yön yllä illalla. Annos tulee ottaa ilman tilanjatketta.

musterapeutin ohjeistamina turvallinen vaihtoehto sairauden hoidossa. Erityisesti lapsipotilaiden kohdalla on kasvun turvaamiseksi varmistettava riittävä energian ja ravintoaineiden saanti (35). Tautiin liittyvien syömisvaikeuksien vuoksi ravitsemusterapeutti on tärkeä osa moniammatillista hoitotiimiä.

Nieltävien paikallisesti vaikuttavien kortikosteroidien, kuten budesonidin ja flutikasonipropionaatin, on osoitettu rauhoittavan kroonista tulehdusta tehokkaasti lyhyellä aikavälillä (36,37). Lapsilla nieltävä flutikasonipropionaatti pienillä lääkemannoksilla on näyttänyt olevan tehokas vajaan kahden vuoden seurannassa ilman viitettä kasvun hidastumasta (38). Viimeisimmän tutkimuksen mukaan joillakin eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavilla lapsilla kasvu saattaa kuitenkin olla jo diagnoosivaiheessa hidastunut ja kortikosteroidilääkitys voi hidastaa kasvua (39).

Potilaat saattavat joutua käyttämään samanaikaisesti inhaloitavia kortikosteroideja astmaan ja kortikosteroidivoiteita atooppisen ihottuman hoitoon, jolloin kumulatiivinen kortikosteroidiannos voi kasvaa suureksi erityisesti lapsipotilailla.

Protonipumpun estäjille on eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen yhteydessä esitetty kirjallisuudessa kaksi roolia. Varhaislapsuudessa käytettynä PPI-lääkkeillä näyttää olevan taudin riskiä lisäävä vaikutus (11), mutta niitä käytetään myös taudin hoidossa. Potilaalla saattaa olla eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen lisäksi refluksisairaus, joka voi voimistaa ruokatorvitulehduksen oireita (28).

Vuonna 2016 julkaistussa meta-analyysissä jopa puolet eosinofiilistä ruokatorvitulehdusta sairastavista potilaista saavutti remission PPI-lääkityksellä, mutta tähän tulokseen on syytä suhtautua varauksella (40). PPI-lääkityksen tehosta on julkaistu joukko heterogeenisiä heikkolaatuisia tutkimuksia, joiden tuloksissa saattaa olla positiivista julkaisuharhaa (40).

Eosinofiilisestä ruokatorvitulehduksesta tunnetaan protonipumpun estäjiin reagoiva tautimuoto (proton pump inhibitor -responsive esophageal eosinophilia, PPI-REE), jota tutkitaan aktiivisesti (29,41). Eotaksiini 3 on tärkein eosinofiilejä ruokatorven limakalvolle houkutteleva tekijä (kuvio 1). On viitteitä, että PPI-lääkkeiden tulehdusta hillitsevillä ominaisuuksilla on vaikutusta eosinofiiliseen ruokatorvitulehdukseen

37 Straumann A, Conus S, Degen L ym. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010;139:1526–37.

38 Andreae DA, Hanna MG, Magid MS ym. Swallowed fluticasone propionate is an effective long-term maintenance therapy for children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1187–97.

Allergiapotilailta on hyvä kysyä nielemisvaikeuksista.

39 Jensen ET, Huang KZ, Chen HX ym. Longitudinal growth outcomes following first line treatment for pediatric eosinophilic esophagitis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68:50–5.

40 Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:13–22.

41 Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J ym. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology* 2018;155:1022–33.

42 Park JY, Zhang X, Nguyen N ym. Proton pump inhibitors decrease eotaxin-3 expression in the proximal esophagus of children with esophageal eosinophilia. *PLOS ONE* 2014;9:e101391.

43 Tetsuo S, Wen T, Aceves SS ym. Eosinophilic esophagitis endotype classification by molecular, clinical, and histopathological analyses: a cross-sectional study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:477–88.

44 Keely S, Talley NJ. Endophenotyping eosinophilic esophagitis: a new era for management? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:449–50.

45 Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A ym. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *UEG Journal* 2017;5:335–58.

46 Warners MJ, Oude Nijhuis RA, de Wijkerslooth LRH ym. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol* 2018;113:836–44.

ruokatorven limakalvon eotaksiini 3:n erityksen vähenemisen kautta (42).

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus näyttää jakautuvan kolmeen päätyyppiin, jotka eroavat toisistaan geneettisesti, kliinisesti ja histologisesti. Mahdollisesti tulevaisuudessa hoito pystytään räätälöimään potilaskohtaisesti taudin alatyypin mukaan (43,44).

Käytännön ohjeita aikuispotilaiden hoitoon

Osa aikuispotilaista saa hyvän vasteen protonipumpun estäjistä. Aiemmin suotuisasti protonipumpun estäjiin reagoivia tautimuotoja pidettiin erillisenä sairautena. Nykykäsityksen mukaan kyse on samasta sairaudesta. Hoidon voi hyvin aloittaa PPI-lääkkeillä esimerkiksi histologista varmistusta odoteltaessa.

Niille potilaille, jotka saavat hyvän vasteen protonipumpun estäjistä, lääkitystä voidaan tarvittaessa jatkaa estohoitona annosta vähitellen pienentäen. Myös paikallinen kortikosteroidi on tehokas hoito aikuisilla. Hoidon pituus tutkimuksissa on ollut 2–12 viikkoa. Lääkkeenä voi käyttää kortikosteroidisuihkeita nieltyinä tai viskooseja suspensioita nieltyinä (taulukko 3).

Hyvän vasteen saaneille hoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa estohoitona puolitetulla annoksella. Haittavaikutuksena voi olla kandidaesofoagiitti. Pitkäaikaisen estohoidon aiheet ovat yksilöllisiä ja riippuvat oireiden voimakkuudesta ja tiheydestä.

Allergiatesteillä on vähäinen ja kiistanalainen merkitys taudin hoidossa. Empiirisellä kuuden ruoka-aineen välttämällä saadaan remissio noin 75 %:lle. Vältettäviä ruoka-aineita ovat maito, vehnä, kananmuna, soija, pähkinät, kala ja äyriäiset. Moni potilas kokee tiukan dieetin noudattamisen hankalaksi, ja osa potilaista hyötyy välttämällä vain joitakin mainituista ruoka-aineista (esimerkiksi pähkinät) (45).

Jos potilaan nielemisvaivat eivät helpota lääkityksellä, on syytä tarkistaa, onko histologinen remissio saavutettu. Endoskooppinen ja histologinen vaste hoidolle suositellaan tarkistettavaksi 6–12 viikon kuluttua hoidon aloituksesta. Eten-

kin jos koepaloissa ei ole enää merkittävää eosinofiilimäärää, oireet saattavat johtua ruokatorvitulehduksen aiheuttamista striktuuroista tai ruokatorven kaventumisesta. Vaikeissa ruokatorven ahtaumissa saatetaan tarvita tähyystyksessä tehtävää laajennushoitoa (27,45).

Ennuste

Eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen ennuste on kirjallisuudessa ristiriitainen vaihtelevien tutkimusmenetelmien vuoksi. Sairaus on krooninen, mutta sen ennuste on ollut suhteellisen hyvä oireita mitattaessa (3).

Histologisissa tutkimuksissa hoitamaton eosinofiilinen ruokatorvitulehdus näyttää useimilla potilailla vuosien saatossa muuttuvan ruokatorven tulehdustilanteesta enemmän fibrootiseen tautimuotoon, mikä lisää riskiä ruokatorven ahtaumien muodostumiselle ja ruoan juutumiselle ruokatorveen (3,46–49).

Diagnostinen viive oli eräässä 721 potilasta sisältäneessä tutkimuskohortissa keskimäärin 6,6 vuotta (46). Diagnostisen viiveen pidentymisen kasvattaa ruokatorven ahtauman riskiä 9 % vuodessa (46). Tämän vuoksi taudin diagnosointi on tärkeää, ja histologisesti varmistettu ruokatorvitulehdus tulee hoitaa oireiden määrästä riippumatta.

Lopuksi

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus on uusi sairaus, joka on tunnistettu vasta 25 vuotta sitten. Sen esiintyvyys kasvaa nopeasti (2,3). Mahdolliseksi selittäviksi tekijöiksi on mietitty hygieniahypoteesia, mikrobiomin dysbioosia, erilaisia ympäristötekijöitä, *Helicobacter pylori*n vähentymistä, gastroesofageaalisen refluksen yleistymistä ja protonipumpun estäjien käyttöä (50). Viimeisin tarjoaa houkuttelevan ajallisen yhteyden, koska ensimmäinen protonipumpun estäjä tuli markkinoille Yhdysvalloissa vuonna 1989, ja neljä vuotta myöhemmin eosinofiilinen ruokatorvitulehdus tunnistettiin omaksi sairaudekseen.

Nykykäsityksen mukaan protonipumpun estäjien eräät vaikutusmekanismit, jotka voivat mahdollisesti vaikuttaa eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen kehitykseen (muutokset mahahappojen kykyyn pilkkoa proteiineja, mahalämpöisyyden lisääntyminen ja mikrobiomin muutokset) (13–16), poikkeavat lääkkeen toisista mekanismeista, joilla on terapeuttista

- 47 Dellon ES, Kim HP, Sperry SL ym. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc* 2014;79:577-85.
- 48 Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C ym. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology* 2013;145:1230-6.
- 49 Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of diagnostic delay and other risk factors on eosinophilic esophagitis phenotype and esophageal diameter. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:134-40.
- 50 Spechler SJ. Speculation as to why the frequency of eosinophilic esophagitis is increasing. *Curr Gastroenterol Rep* 2018;20:26.

SIDONNAISUUDET

Tiina Kauppila on saanut apurahan Suomen Allergologi- ja immunologiyhdistykseltä. Muut kirjoittajat: ei sidonnaisuuksia.

vaikutusta taudin hoidossa (refluksitaudin hallintaa ja tulehduksen vähentäminen) (27,41). Tämä saattaa selittää protonipumpun estäjien kahtiajakoisen roolin eosinofiilisen ruokatorvitulehduksen yhteydessä (50).

Eosinofiilinen ruokatorvitulehdus liittyy vahvasti atooppisiin sairauksiin, joten allergiapotilailta on hyvä kysyä myös nielemisvaikeuksista. Mikäli epäily taudista herää, potilas tarvitsee täyhystystutkimuksen diagnoosin asettamiseksi. Lapsipotilailla tämä tarkoittaa pediatriin tai lasten gastroenterologin arviota täyhystystarpeesta. Kokeellisia lääkemuureja ei tule aloittaa ilman täyhystystä. ●

[ENGLISH SUMMARY | www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) | in english
How to identify eosinophilic esophagitis?

TIINA KAUPPILA
M.D. in specialist training, HUS
Children and Adolescents
E-mail: tiina.k.kauppila@hus.fi

**MARKKU HEIKKINEN,
MIKA MÄKELÄ,
LAURA MERRAS-SALMIO**

How to identify eosinophilic esophagitis?

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic disease with Th2-associated inflammation characterised by signs of esophageal dysfunction and eosinophilic infiltration. Thus, the process of EoE has similarities to the skin pathology of atopic dermatitis, but is not driven by immunoglobulin E (IgE). EoE is reported more often in males (male to female ratio approaching 3:1) and associates with other atopic diseases. The typical cellular pathology contains activated eosinophils and mast cells and an impaired epithelial barrier.

The prevalence of EoE has increased rapidly during the past decades. Development of EoE requires both genetic predisposition and epithelial barrier injury leading to increased penetration of allergens (such as food allergens or aeroallergens) triggering the immunological response leading to EoE. Reasons for the rising prevalence have been studied intensively and some early life factors (such as use of antibiotics or proton pump inhibitors (PPI) during the first year of life) have been linked to an increased risk for a child to develop EoE. Symptoms of EoE can vary by age and it is important to suspect EoE if the patient has dysphagia or severe reflux-like symptoms. Diagnosis is based on an elevated number of eosinophils (≥ 15 eos/high power field) in the esophagogastroduodenoscopy (EGD) biopsies.

The treatment options for EoE include elimination diets, topical corticosteroids or PPIs. The role of PPI medication in EoE has shifted from a diagnostic strategy to treatment of EoE, with PPI responsive EoE (PPI-REE) being recognized as a diagnostic category of EoE. The prognosis of EoE is overall benign but undiagnosed disease can lead to esophageal stricture and is associated with a higher risk for food impaction events.