

Allergiatutkimussäätiö

2018

45. vuosikirja

Toimielimet vuonna 2018

Allergiatutkimussäätiön hallitus 2018

Professori Mika Mäkelä, puheenjohtaja
Professori Mikko Viitasalo, varapuheenjohtaja
Varatuomari Klaus Frösén
Dosentti Jussi Karjalainen
Dosentti Paula Kauppi
Professori Antti Lauerma
Asianajaja Arto Palsala
Dosentti Anna Pelkonen
Professori Johannes Savolainen

Säätiön asiamies

Asianajaja Arto Palsala
c/o Eversheds Asianajotoimisto Oy
puh. 040 507 3060
arto.palsala@eversheds.fi

Säätiön yhteystiedot

Allergiatutkimussäätiö
c/o asianajaja Arto Palsala
Eversheds Asianajotoimisto Oy
Fabianinkatu 29 B
00100 Helsinki
puh. 040 507 3060
/010 684 1300
arto.palsala@eversheds.fi

Vuosikirjan toimitus

Antti Lauerma

Graafinen suunnittelu
Pauliina Nykänen

ISSN
2489-2106

Sisällys

- 4 **Vaikeasti maitoallergisten lasten maitosiedätyksen pitkäaikaistulokset vuosilta 2005–2015**
Kauppila Tiina, Paassilta Marita, Kukkonen Anna Kaarina, Kuitunen Mikael, Pelkonen Anna, Mäkelä Mika
- 6 **Pienten hengitysteiden toiminnan arviointi astmaoireisilla lapsilla**
Hanna Knihtilä, Anne Kotaniemi-Syrjänen, Anna Pelkonen, Mika Mäkelä, Pekka Malmberg
- 8 **Jaksoittainen tiotropium varhaislapsuuden astmankaltaisten hengitystieoireiden hoidossa – tutkijalähtöisen kliinisen tutkimuksen alustavat tulokset**
Anne Kotaniemi-Syrjänen, Timo Klemola, Petri Koponen, Henrikka Aito, Kristiina Malmström, L. Pekka Malmberg, Anna S. Pelkonen, Mika J. Mäkelä
- 10 **Objektiivisten keuhkofunktio tutkimusten ennustearvo lapsuuden astmassa**
Katariina Lajunen, Satu Kalliola, Anne Kotaniemi-Syrjänen, Pekka Malmberg, Anna Pelkonen, Mika Mäkelä
- 12 **Rinovirusinfektio ja toistuva uloshengitysvaikeus: 4 vuoden seuranta**
Annamari Leino
- 14 **Ensimmäinen rinoviruksen aiheuttama uloshengitysvaikeus ennustaa kouluikässä allergista muttei ei-allergista astmaa**
Minna Lukkarinen, Annamari Koistinen, Riitta Turunen Pasi Lehtinen, Tytti Vuorinen, Tuomas Jartti
- 16 **Varhaisen rinovirusvinkunan jälkeinen atooppinen astma liittyy DNA metylaatio muutoksiin SMAD3 geenin promoottorissa**
Lund RJ, Osmala M, Malonzo M, Lukkarinen M, Leino A, Salmi J, Vuorikoski S, Turunen R, Vuorinen T, Akdis C, Lähdesmäki H, Lahesmaa R, Jartti T
- 18 **D-vitamiinitasot, tupakansavulle altistumisen vaikutus varhaislapsuuden hengitystieoireisiin ja oireilun ennuste kouluikässä**
Anette M. Määttä, Anne Kotaniemi-Syrjänen, Antti E. Huovinen, Kristiina Malmström, L. Pekka Malmberg, Jouko Sundvall, Anna S. Pelkonen, Mika J. Mäkelä,
- 20 **Lapsuusiän allergisten sairauksien diagnostiikan ja hoidon parantaminen**
Mika Mäkelä, Tiina Kauppila, Hanna Knihtilä, Anne Kotaniemi-Syrjänen, Katariina Lajunen, Anette Määttä, Kati Palosuo, Riikka Uotila, Kristiina Malmström, Kaarina Kukkonen, Pekka Malmberg, Anna Pelkonen
- 23 **Nielurisakudoksen immunologiset vasteet hypertrofista ja toistuvaa nielurisatulehdusta sairastavilla potilailla**
Emilia Mikola, Varpu Elenius, Maria Saarinen, Oscar Palomares, Matti Waris, Riitta Turunen, Tuomo Puhakka, Lotta Ivaska, Beate Rückert, Alar Aab, Tero Vahlberg, Tytti Vuorinen, Tobias Allander, Carlos A. Camargo Jr, Mübeccel Akdis, Cezmi A. Akdis, Tuomas Jartti
- 25 **Histamine and Toll-like Receptors Crosstalk Signalling in the Pathogenesis of Oral Lichenoid Lesions**
Abdelhakim Salem, Jaana Hagström, Kari Eklund
- 28 **Lasten ruoka-allergioiden siedätyshoito – immunologisen toleranssin kehittyminen**
Heidi Soini, Anthi Kelempisioti, Petri Kulmala
- 30 **Nenän mikrobiotan yhteys hengitystieinfektioihin ja astman kehittymiseen lapsilla**
Laura Toivonen
- 31 **Alle 6kk iässä sairastetun bronkioliitin ennuste ja ennusteeseen vaikuttavat tekijät**
Sari Törmänen
- 33 **IgG4-vasta-aineiden profilit maapähkinäsiedätetyillä lapsilla ja nuorilla**
Riikka Uotila, Anna Kaarina Kukkonen, Dario Greco, Anna Susanna Pelkonen, Mika Juhani Mäkelä
- 34 **Toleranssin kehittyminen ja herättäminen lasten ruoka-allergioissa**
Jaakko Yrjänä, Emma Vidjeskog, Oona Mustonen, Teppo Koski, Virpi Glumoff, Teija Dunder, Salla Kangas, Kirsi Harila, Kaisa Pyrhönen, Petri Kulmala

Vaikeasti maitoallergisten lasten maitosiedätyksen pitkäaikaistulokset vuosilta 2005–2015

Kauppila Tiina¹, Paassilta Marita², Kukkonen Anna Kaarina¹, Kuitunen Mikael³, Pelkonen Anna¹, Mäkelä Mika¹

¹ HYKS Iho- ja allergiasairaala

² Tampereen yliopistollinen sairaala

³ HYKS Lasten klinikka

TAUSTA Lapsista 3–9 % kärsii lapsuutensa aikana lääkärin toteamasta ruoka-allergiasta. Pitkään ainoa hoitovaihtoehto vaikeiden ruoka-allergioiden kohdalla on ollut ehdoton välttämisruokavalio ja mahdollisiin allergisiin reaktioihin varautuminen ensiapulääkityksellä. Ruokasiedätys on havaittu kokeellisissa olosuhteissa lupaavaksi menetelmäksi lisätä sietokykyä aiemmin vaikean allergisen reaktion aiheuttaneelle ruoka-aineelle. Ruokasiedätyksen pitkäaikaisvaikutuksista on toistaiseksi niukasti tietoa. Ruoka-allergiat heikentävät elämänlaatua, jota ruokasiedätyksen myötä pyritään parantamaan.

TARKOITUS Tutkimus selvittää maitosiedätyksen pitkäaikaisvaikutuksia keskittyen hoidon onnistumiseen ja toisaalta turvallisuuteen vaikuttaviin tekijöihin. Lisäksi mittaamme terveyteen liittyvää elämänlaatua ja muutoksia maitoallergiaan liittyvissä vasta-ainetasoissa hoitoa jatkaneiden sekä hoidon keskeyttäneiden välillä.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimus perustuu HYKS Iho- ja allergiasairaalassa sekä Tampereen Yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2005–2015 maitosiedätettyjen potilaiden aineistoihin, joista yhteensä on kertynyt 296 potilasta. Vuosien 2016–2017 aikana kaikki maitosiedätetyt potilaat rekrytoitiin mukaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen,

jossa kartoitettiin potilaiden maidonkäyttöä, hoidon turvallisuutta, elämänlaatua sekä kerättiin verinäytteitä.

TULOKSET TAI ALUSTAVIA TULOKSIA Pitkäaikaiseurantatutkimukseen osallistui 244 potilasta, joista 136/244 (56%) käytti päivittäin tavoiteltua ylläpitoannosta (≥ 2 dl) maitoa. Pienempiä määriä maitoa käytti 44/244 (18%) potilaista ja 64/244 (26%) oli täysin maidottomalla ruokavaliolla. Mediaani seuranta-aika potilailla oli 6,5 vuotta. Tärkein hoidon onnistumista määrittävä tekijä oli maito immunoglobuliini E (IgE) pitoisuus ennen hoidon aloitusta ja tämän lisäksi sekä hengitys-, että suolioireet hoidon alkuvaiheessa lisäsivät hoidon epäonnistumisen riskiä. Hengitystieoireiden esiintyminen hoidon alkuvaiheessa oli yhteydessä korkeampaan maito IgE tasoon ennen hoitoa, mutta samaa yhteyttä ei ollut suolioireiden ja alkuvaiheen maito IgE tason välillä.

Alustavissa tuloksissa yleinen terveyteen liittyvä elämänlaatu näyttää olevan vaikeaa maitoallergiaa sairastaneilla potilailla samalla tasolla kuin verrokkiväestössä. Vaikeaa maitoallergiaa sairastaneilla potilailla todetaan kuitenkin usein myös muita atooppisia sairauksia ja näiden yhteisvaikutus näyttäisi heikentävän merkittävästi elämänlaatua. Ruoka-allergiakohtaista elämänlaatua onnistunut ruokasiedätyksen läpikäynti näyttää parantavan.

JOHTOPÄÄTÖS Yli puolet maitosiedätyksen aloittaneista potilaista pystyi säilyttämään tavoitellun määrän maitoproteiinia päivittäisessä käytössä. Ennen hoitoa mitattu maito IgE:n pitoisuus ja hoidon alkuvaiheen reaktiivisuus maidolle ennustavat hyvin hoidon onnistumisen todennäköisyyttä.

KIRJALLISUUS

Kauppila T., Kukkonen AK., Kuitunen M., ym.
Outcome of oral immunotherapy in cow's milk allergy in Finland after a follow-up of 7-11 years. Clinical and Translational Allergy. 2017 Mar 30;7(Suppl 1):10

Kauppila, Kukkonen, Kuitunen, ym.
Component-resolved diagnostics in cow's milk oral immunotherapy – long-term follow-up. E - posteri EAACI 20.6.2017 Helsinki

Kauppila, Kukkonen, Kuitunen, ym.
Oral immunotherapy in Cow's milk allergy in Finland 2005-2015". Poster Gordon Research Congress, Food Allergy 8.-9.1.2018 Ventura, USA

Kauppila, Paassilta, Kukkonen, ym.
Reactivity toward milk protein after milk oral immunotherapy failure: Nearly half of the patients passed the open milk challenge. E-posteri FAAM 20.10.2018 Kööpenhamina, Tanska.

Pienten hengitysteiden toiminnan arviointi astmaoireisilla lapsilla

Hanna Knihtilä, Anne Kotaniemi-Syrjänen,
Anna Pelkonen, Mika Mäkelä, Pekka Malmberg

HUKS Iho- ja allergiasairaala

TAUSTA Viime vuosina useat tutkimukset ovat osoittaneet pienten, perifeeristen hengitysteiden yhteyden astman kliinisiin piirteisiin ja vaikeusasteeseen. Mittaaminen on kuitenkin ongelmallista, sillä perinteiset astmadiagnostiikassa käytetyt keuhkofunktioparametrit, uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV_1) ja huippuvirtaus (PEF), kuvaavat lähinnä suurempien hengitysteiden toimintaa, ja mittaukset ovat puhallusteknisten haasteiden vuoksi epäluotettavia alle kouluikäisillä lapsilla. Potentiaalisia menetelmiä pienten hengitysteiden toiminnan arvioimiseen ovat impulssioskillometria (IOS), spirometria, monihengitysnitrografia (multiple breath nitrogen washout, MBNW) ja monivirtaustyyppioksidimittaus. Erityisesti lasten astmassa pienten hengitysteiden osuudesta on hyvin vähän tutkimustietoa.

TARKOITUS Tutkimuksessa selvitimme pienten hengitysteiden toimintaan liitettyjen IOS-, spirometria-, MBNW- ja monivirtaustyyppioksidiparametrien kykyä erotella astmaoireista kärsivät lapset terveistä verrokeista. Lisäksi tutkimme näiden parametrien yhteyttä astmaoireiden vaikeusasteeseen ja hengitysteiden hyperreaktiivisuuteen.

AINEISTO JA MENETELMÄT Potilasaineistoon rekrytoitiin voima-analyysin perusteella 58 lasta (ikä 5–10 vuotta), joilla oli astmaan viitettäviä oireita: toistuvaa (≥ 3 kertaa) uloshengityksen vinkumista tai pitkäaikaista (≥ 6 viikkoa) yskää ilman viitettä muista etiologisista aiheuttajista. Lisäksi rekrytoitiin 19 tervettä verrokkia (ikä 5–10 vuotta). Astmaoireiden vaikeusastetta kartoitettiin Lasten astma-testillä sekä kysymyksillä avaavan astmalääkkeen käytöstä viimeisen kuukauden aikana ja astman pahenemisvaiheiden määrästä viimeisen vuoden aikana. IOS-, spirometria-, MBNW- ja monivirtaustyyppioksidimittaukset suoritettiin HUS Iho- ja allergiasairaalan kliinisen fysiologian yksikössä. Oireiset lapset suorittivat perusvaiheen

mittausten lisäksi ulkojuoksukokeen, jolla arvioitiin hengitysteiden hyperreaktiivisuutta.

TULOKSET Pienten hengitysteiden toimintaan liitetty IOS-, spirometria- ja monivirtaustyyppioksidiparametrit erosivat merkittävästi toistuvasta uloshengityksen vinkumisesta kärsivien lasten ja terveiden verrokkien välillä. MBNW-parametrit eivät erotelleet oireisia lapsia verrokeista. Konduktiivisten hengitysteiden toimintahäiriötä kuvaava MBNW-parametri (Scond) ja alveolaarinen typpioksidipitoisuus (C_{ALV}) olivat yhteydessä astman pahenemisvaiheisiin. Epätasaista hengitysteiden ahtautumista kuvaava MBNW-parametri (LCI) ja C_{ALV} olivat yhteydessä hengitysteiden hyperreaktiivisuuteen. Pienten hengitysteiden toimintaan liitetty parametrit eivät olleet yhteydessä Lasten astmatestin pistemäärään tai avaavan astmalääkkeen käyttöön.

JOHTOPÄÄTÖS Astmaoireista kärsivien lasten ja terveiden verrokkien pienten hengitysteiden toiminnassa voidaan havaita eroja, joita ei todeta perinteisissä keuhkofunktioparametreissa. Epätasainen hengitysteiden ahtautuminen ja kohonnut C_{ALV} vaikuttavat myös olevan yhteydessä lisäantyneisiin astman pahenemisvaiheisiin ja hengitysteiden hyperreaktiivisuuteen. Pienten hengitysteiden toimintaan liitetty IOS- ja spirometriaparametrit sekä C_{ALV} tarjoavat potentiaalisen välineen astmaoireisten lasten pienten hengitysteiden toiminnan arviointiin ja pieniin hengitysteihin suunnattujen hoitointerventioiden seurantaan.

KIRJALLISUUS

Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Malmberg LP. Small airway function in children with mild-to-moderate asthmatic symptoms and healthy controls. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018 Jul 27. [Epub ahead of print].

Jaksoittainen tiotropium varhaislapsuuden astmankaltaisten hengitystieoireiden hoidossa – tutkijalähtöisen kliinisen tutkimuksen alustavat tulokset

Anne Kotaniemi-Syrjänen¹, Timo Klemola², Petri Koponen³, Henrikka Aito⁴, Kristiina Malmström¹, L. Pekka Malmberg¹, Anna S. Pelkonen¹, Mika J. Mäkelä¹

¹ Iho- ja allergiasairaala, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen keskussairaala, Helsinki

² Jorvin sairaala, Espoo

³ Hyvinkään sairaala, Hyvinkää

⁴ Porvoon sairaala, Porvoo

TAUSTA Varhaislapsuudessa jopa 30% kaikista lapsista sairastaa ahtauttavan keuhkoputkitulehduksen, joka oireiltaan muistuttaa astmaa, mutta on hyvin monimuotoinen tila. Oireet liittyvät virusinfektion laukaisemaan asetyylikoliinin lisääntyneeseen vapautumiseen hermopääteistä. Tiotropiumbromidi on hengitettävä antikolinergi, joka estämällä asetyylikoliinin vaikutuksen vähentää limaneritystä hengitysteistä ja avaa keuhkoputkia.

TARKOITUS Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, tehoaako jaksoittainen, hengitystieinfektioissa käytettävä tiotropium-lääkitys + tarvittaessa otettava salbutamoli (TBS) paremmin pienten lasten astmankaltaisiin hengitysoireisiin kuin tavanomainen jaksoittainen flutikasoni-lääkitys + tarvittaessa salbutamoli (FPS), tai pelkkä oireperusteisesti käytettävä salbutamoli (SA). Lisäksi haluamme selvittää, onko hoitomuotojen välillä eroa haittavaikutusprofiilissa.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimukseen rekrytoidaan 195 lasta (iältään 6–35 kk), joilla on toistuvia lääkärin toteamia uloshengitysvaikeustilanteita. Tutkimuspotilaat satunnaistetaan kolmeen eri hoitoryhmään (TBS n = 65; FPS n = 65; SA n = 65). Aloituskäynnin lisäksi tutkimus sisältää puhelinkontaktit 4 ja 8 viikon kuluttua,

sekä kontrollikäynnit 12, 24, 36 ja 48 viikon kuluttua tutkimuksen alusta. Oireita, mahdollisia haittatapahtumia ja lääketarvetta seurataan päiväkirjamerkinnoin. Aloit- ja lopetuskäynneillä potilailta otetaan veri- ja virtsanäytteet tulehdustilan ja hoitovasteen arviointia varten. Tutkimus on täysin tutkijalähtöinen; tutkimuksella ei ole kaupallista rahoittajaa tai intressejä.

TULOKSET Syyskuun 2018 loppuun mennessä tutkimus- arviokäynnillä oli käynyt 97 potentiaalisesti tutkimukseen soveltuva lasta, joista 13 ei täyttänyt tutkimuskriteereitä; lopuista 84 lapsesta 52 (62%) lähti mukaan tutkimukseen. Tutkimuksen aloittaessaan lapset ovat olleet iältään 9–34 kk (keskimäärin 21 kk). Tutkimuspotilaista 67% on poikia ja 33% tyttöjä, mikä on varhaislapsuuden astmankaltaisissa hengitysoireissa tyypillinen jakauma. Potilaista 51%:lla lääkäri oli todennut uloshengitysvaikeuden kahdesti, 37%:lla kolmesti ja 12%:lla neljästi ennen tutkimukseen mukaantuloa. Astmariskitekijöitä tutkimuspotilailla todettiin seuraavasti: atooppinen iho 44%:lla, allerginen herkistyminen tavanomaisille ruoka-allergeeneille 38%:lla ja ympäristön hengitettävälle allergeeneille 15%:lla, veren eosinofiliaa 46%:lla, ja 22 (42%) lapsen vanhemmalla oli astma. Astmariskitekijöiden jakauma tutkimuspotilailla edustaa hyvin näiden riskitekijöiden esiintymistä kyseisessä potilasryhmässä keskimäärin, eikä riskitekijöiden jakaumassa todettu eroja interventoryhmien välillä ($p > 0.05$).

Potilaista 25 (48%) on jo käynyt läpi tutkimusprotokollaan liittyvän vajaan vuoden seurannan. 14 (27%) lasta on keskeyttänyt tutkimuksen ennenaikaisesti, keskimäärin 14 viikon seurannan jälkeen – 12 lasta siksi, että eivät ole oireisuuden vuoksi pärjänneet jaksoittaisella lääkityksellä tai

pelkällä oirelääkkeellä; 2 lasta on keskeyttänyt tutkimuksen perheen elämäntilanteen vuoksi. Keskeyttäneistä valtaosa (71%) on kuulunut pelkkää oirelääkettä (salbutamoli) saaneeseen ryhmään ($p = 0.021$). Sairauden vuoksi lääkärin arviota on seuranta-aikana tarvinnut 45 (87%) lasta, keskimäärin kolmesti. Tavallisimmin (81%:ssa tapauksista) lääkärinhoitoon on johtanut hengitystietulehdus tai sen jälkitauti; ahtauttava keuhkoputkitulehdus 25%:ssa tapauksista. Sairaalahoidoa on tarvinnut 5 (10%) lasta, pääasiassa alahengitystietulehduksen vuoksi. Interventoryhmien välillä ei todettu eroja lääkärikäyntien tai sairaalahoidojen syissä tai määrissä ($p > 0.05$).

Interventiolääkkeiden ei ole katsottu aiheuttaneen merkittäviä haittavaikutuksia eikä kukaan ole joutunut keskeyttämään tutkimusta lääkehaittavaikutusepäilyn vuoksi. Yhtään vakavaa haittavaikutusta tai vakavan haittavaikutuksen epäilyä ei ole ilmaantunut. Alustavat tutkimustulokset on esitelty European Respiratory Society:n vuotuisessa kongressissa Pariisissa 15.–19.9.2018; kongressiabstracti julkaistaan European Respiratory Journalin Supplement-osiossa syyskuun 2018 aikana (1).

JOHTOPÄÄTÖS Alustavasti näyttäisi siltä, että jaksoittainen tiotropium-lääkitys on turvallinen alle 3-vuotiaiden lasten virusinfektion laukaisemien hengitysoireiden hoidossa.

KIRJALLISUUS

1. Kotaniemi-Syrjänen A, Klemola T, Koponen P, Aito H, Malmström K, Malmberg P, Pelkonen A, Mäkelä M. Intermittent tiotropium in early childhood wheezing? Preliminary safety results of a pilot study. The 28th International Congress of the European Respiratory Society (ERS), Paris, France, September 15–19, 2018. Thematic poster presentation. Eur Respir J 2018;52(suppl 62).

Objektiivisten keuhkofunktiotutkimusten ennustearvo lapsuuden astmassa

LL Katariina Lajunen¹, LT Satu Kalliola², Dos Anne Kotaniemi-Syrjänen¹,
Dos Pekka Malmberg¹, Dos Anna Pelkonen¹, Prof Mika Mäkelä¹

¹ HYKS, Iho- ja allergiasairaala

² HUS, Lohjan sairaala

TAUSTA Hengityksen vinkuminen on yleinen oire leikki-iässä. Oirekuva koskettaa jopa kolmasosaa alle 3-vuotiaista lapsista, mutta vain kolmasosa näistä lapsista sairastuu astmaan. Lapsuusiän astma on yhteydessä aikuisiän astmaan, mutta oireilu voi väistyä iän mukana.

Suomessa alle kolmivuotiaille lapsille astmadiagnoosi tehdään Käypä Hoito -suosituksessa määritetyn oirekuvan perusteella. Yli kolmivuotiaille astmaoireisille lapsille on olemassa useita objektiivisia diagnostiisia menetelmiä, ja impulssioskillometria on nykyään rutiininomainen osa suomalaisten lasten astmadiagnostiikkaa. Näillä nykykätännöillä emme edelleenkään osaa tunnistaa niitä lapsipotilaita, joilla astmaoireilu jatkuu teini-ikään tai aikuisuuteen. Lisäksi maailmanlaajuisesti pienten lasten astmadiagnostiikassa on edelleen parannettavaa, sen perustuessa usein pelkkiin subjektiivisiin mittareihin.

TARKOITUS Tutkimuksen tavoite on selvittää, onko leikki-iässä tehdyllä impulssioskillometrialla ennustearvoa teini-iän astmariskin suhteen.

AINEISTO JA MENETELMÄT Prospektiivisessä tutkimuksessamme 255 leikki-ikäiselle, astmaattisesti oireilevalle lapselle tehtiin impulssioskillometria, ihopistokeet,

kliininen tutkimus, sekä otettiin veri- ja virtsanäytteet. Impulssioskillometriaan yhdistetyllä räsitus- tai bronkodi-lataatiokokeen perusteella 105 lapsella todettiin astma.

Järjestimme 10-vuotisseurantakäynnin, jolle saapui 121 nuorta. 64:llä oli leikki-iässä todettu astma. Kaikille nuorille tehtiin kliininen tutkimus, ihopistokokeet, ja otettiin veri- ja virtsanäytteet. Keuhkojen toimintaa tutkittiin spirometrialla, impulssioskillometrialla ja uloshengityksen typpioksidimittauksella. Molemmilla tutkimuskäynneillä perheet saivat laajan kyselykaavakkeen sekä suostumuslomakkeet täytettäväkseen.

TULOKSET Poikkeava (z -arvo ≥ 1.645 SD) perustason hengityselimistön vastus 5 Hz:n taajuudella (R5) leikki-iässä ennusti lähes kymmenkertaisesti oireilua, astmalääkityksen tarvetta sekä poikkeavaa keuhkofunktiota (FEV1, FEV/FVC z -arvo ≤ -1.645 SD) teini-iässä. Maailmalla käytössä oleva leikki-iän astmaa ennustava indeksi (mAPI) ennusti 14-kertaisesti oireilua ja lääkityksen tarvetta, mutta ei ollut yhteydessä teini-iän poikkeavaan keuhkofunktioon. Mikäli lapsilla oli sekä poikkeava perustason R5 että positiivinen juoksukoe, heillä kaikilla oli teini-iässä astmaoireilua, lääkityksen tarvetta sekä poikkeava keuhkofunktio (FEV1/FVC).

JOHTOPÄÄTÖKSET Impulssioskillometria on hyödyllinen sekä pienten lasten astman diagnostiikassa että varhaislapsuudesta teini-ikään jatkuvan astman tunnistamisessa.

KIRJALLISUUS

1. Asthma, current care guidelines. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2000. www.kaypahoito.fi.
2. Lajunen, K., Kalliola, S., Kotaniemi-Syrjänen, A., Sarna, S., Malmberg, L. P., Pelkonen, A. S., Mäkelä, M. J. Abnormal lung function at preschool age – asthma in adolescence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018. 120(5):520-526 <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.002>
3. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6. doi: 10.1164/ajrccm.162.4.9912111.

Rinovirusinfektio ja toistuva uloshengitysvaikeus: 4 vuoden seuranta

Annamari Leino (os. Koistinen), LT

Lasten ja nuorten klinikka, TYKS

TAUSTA On tärkeää tunnistaa astmariskilapset varhain, jotta voidaan etsiä tehokkaita keinoja astman kehittymisen estämiseen. Rino-virusinfektion laukaisema uloshengitysvaikeuskohtaus erityisesti atooppisilla lapsilla on tunnistettu tärkeäksi ja varhaiseksi astman riskitekijäksi. D-vitamiinitason yhteydestä astman kehittymiseen on ristiriitaisia tuloksia. Ensimmäisen uloshengitysvaikeuskohtauksen yhteydessä käytetyn kortikosteroidihoidon vaikutuksesta astman kehittymiseen on olemassa vain hyvin vähän tietoa.

TARKOITUS Tämä väitöskirjatutkimus on osa Vinku2-tutkimusta, jonka tavoitteena on selvittää virusinfektioiden aiheuttaman uloshengitysvaikeuden patogeneesiä ja systeemisen kortikosteroidilääkityksen tehoa sen hoidossa. Väitöskirjatutkimuksessa selvitetään mitkä tekijät ennustavat keuhkofunktion heikkenemistä ja astman kehittymistä ensimmäisessä uloshengitysvaikeuskohtauksessa. Selvittämme myös, voidaanko näiden muutosten kehittymiseen vaikuttaa kortikosteroidilääkityksellä jo ensimmäisen kohtauksen yhteydessä. Olemme selvittäneet myös lasten keuhkofunktion kehittymistä 4- ja 8-vuoden seurannassa oskillometria- ja spirometriatutkimuksilla.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimukseen valittiin 125 lasta, jotka olivat iältään 3–23 kk ja kärsivät ensimmäisestä uloshengitysvaikeuskohtauksesta. Sisäänottovaiheessa lääkäri suoritti lapsille klinisen tutkimuksen ja haastatteli huoltajaa mm. sairaushistoriasta ja riskitekijöistä. Lapsilta kerättiin nenänielu- ja laskimoverinäytteet allergisen herkistymisen ja virusinfektioiden selvittämiseksi. Lapset kävivät seurantakäynneillä 2 viikon, 2 kuukauden, 1 vuoden ja 4 vuoden kuluttua ensimmäisestä kohtauksesta. 4 vuoden kohdalla vanhemmat täyttivät kyselykaavakkeen, jolla selvitettiin tutkittavien oireilua ja tiedossa olevia astman riskitekijöitä. Vastaanotolla suoritettiin myös keuhkofunktiota selvittävä oskillometriatutkimus.

Verinäytteistä tutkittiin mm. allergista herkistymistä. 8-vuoden seurantakäynnillä oskillometrian sijaan suoritettiin spirometriatutkimus.

TULOKSET Tähän mennessä valmiina on tuloksia ensimmäisen uloshengitysvaikeuskohtauksen virusetiologiasta, atopian ja virusinfektion yhteyksistä, D-vitamiinin vaikutuksesta ensimmäisessä kohtauksessa, kortikosteroidihoidon tehosta 4 vuoden seurannassa sekä keuhkofunktion kehittymisestä esikouluikään mennessä. Kaikkien lapsien näytteistä oli löydettävissä virus käytetyillä menetelmillä. Yleisin virus oli rinovirus, toiseksi yleisin RSV ja kolmanneksi yleisin bocavirus. Kaksi tai useampia viruksia löytyi reilulla kolmasosalla lapsista. Rinovirusetiologia oli yhteydessä useisiin astman riskitekijöihin: veren eosinofiliaan, atooppiseen ihottumaan, ihottumaan, vanhempien tupakointiin ja ikään. RSV-etologia oli yhteydessä osastohoitoa vaatineeseen infektiin. Seerumin D-vitamiinipitoisuus oli lähes kaikilla lapsilla nykykäsityksen mukaan riittävä, varsinaista D-vitamiinin puutosta havaittiin vain hyvin vähän. D-vitamiinipitoisuus ei ollut yhteydessä spesifeihin virusinfektioihin, atopiaan tai muihin astman riskitekijöihin.

Vaikuttaisi siltä, että ensimmäisen kohtauksen aikana annetulla kortikosteroidihoidolla ei saavuteta hyötyä kaikilla lapsilla, mutta potilaat, joilla on runsaasti rinovirusta hengitysteissään, hyötyisivät hoidosta, kun vasteena on aika astmalääkityksen aloitukseen ennen viiden vuoden ikää. Eli niillä lapsilla joilla oli runsaasti rinovirusta hengitysteissään ja jotka saivat prednisolonia ensimmäisen kohtauksen aikana, aika astmadiagnoosin täyttymiseen oli pidempi kuin niillä, jotka saivat plaseboa. Huomionarvoista oli myös se, että kaikki plaseboa saaneet lapset, joilla oli runsaasti

rinovirusta hengitysteissään, täyttivät astman kriteerit ennen viiden vuoden ikää.

Apurahakauden aikana on valmistunut artikkeli koskien keuhkofunktion kehittymistä 4 vuoden seurannassa sekä sen yhteyttä ensimmäisen kohtauksen aikana diagnosoituihin astman riskitekijöihin. Seurantakäynnillä todettiin, että oskillometrialla mitattuna, rasituksen aiheuttama reaktiiviteetti oli poikkeava niillä, joilla, oli todettu allerginen herkistyminen ensimmäisen uloshengitysvaikeuskohtauksen yhteydessä. Kyseistä aihetta käsittelevä artikkeli on juuri hyväksytty julkaistavaksi Allergy – julkaisusarjassa.

JOHTOPÄÄTÖS Osa lapsista saattaa hyötyä ensimmäisen uloshengitysvaikeuskohtauksen aikana annetusta kortikosteroidihoidosta pitkän ajan seurannassa. Rinoviruksen määrä saattaa olla yksi tekijä, joka on olennainen, kun etsitään hoidosta hyötyviä lapsia. Lisäksi, varhain diagnosoitu allerginen herkistyminen vaikuttaa olevan yhteydessä myöhempään keuhkofunktion kehittymiseen.

KIRJALLISUUS

1. Turunen R, Koistinen A, Vuorinen T, Arku B, Söderlund-Venermo M, Ruuskanen O, Jartti T. The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25(8): 796–803
2. Koistinen A, Turunen R, Vuorinen T, Söderlund-Venermo M, Camargo CA Jr, Ruuskanen O, Jartti T. Vitamin D, virus etiology, and atopy in first-time wheezing children in Finland. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25(8): 834–7
3. Lukkarinen MM, Koistinen AP, Turunen RM, Jartti TT. Toward Primary Prevention of Asthma: Role of Corticosteroids for the First Rhinovirus Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 15: 192(8): 1018–9.
4. Lukkarinen M, Koistinen A, Turunen R, et al. Rhinovirus-induced first wheezing episode predicts atopic but not nonatopic asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:988–995
5. Koistinen A, Lukkarinen M, Turunen R, et al. Prednisolone for the first rhinovirus-induced wheezing and 4-year asthma risk: A randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28:557–563.

Ensimmäinen rinoviruksen aiheuttama uloshengitysvaikeus ennustaa kouluiässä allergista muttei ei-allergista astmaa

Minna Lukkarinen¹, Annamari Koistinen¹, Riitta Turunen^{1,2}
Pasi Lehtinen¹, Tytti Vuorinen², Tuomas Jartti¹

¹ Lasten ja nuorten klinikka, Turun yliopistollinen keskussairaala ja Turun yliopisto

² Kliininen virologia, Tyks Kliininen mikrobiologia ja Turun yliopisto

TAUSTA Lasten astma on pääasiassa allergista, mutta lasten eri astmafenotyyppien riskitekijöitä on kuitenkin tutkittu vain rajallisesti.

TARKOITUS Tämän tutkimuksen tarkoitus oli tunnistaa ensimmäisen uloshengitysvaikeuden aikaisia riskitekijöitä, jotka ennustaisivat seitsemän vuoden kuluttua astmaa ja erikseen allergista ja ei-allergista astmaa.

AINEISTO JA MENETELMÄT Seurasimme seitsemän vuoden ajan 127 lasta, jotka sairastivat ensimmäisen, vaikean uloshengitysvaikeuden (90% sairaalassa hoidettu/10% päivystyspoliklinikalla hoidettu) eivätkä saaneet tähän hengitettävää tai systeemistä steroidia. Tärkein seurantamuuttuja kahdeksan vuoden iässä oli aktiivinen astma, joka eroteltiin allergiseen ja ei-allergiseen astmaan. Tutkittuja riskitekijöitä olivat allerginen herkistyminen, uloshengitysvaikeuden virusetiologia ja muut tunnetut astmariskitekijät.

TULOKSET Tutkimuksen alussa lasten mediaani-ikä oli 11 kuukautta, 17% oli herkistyneitä ja 98% oli viruspositiivisia. Kahdeksan vuoden iässä oleva aktiivinen astma (n = 37) jaoteltiin allergiseen (n = 19) ja ei-allergiseen (n = 18) astmaan. Allergisen astman riskitekijöitä olivat allerginen herkistyminen (adjustoitu odds ratio [adj OR] 12; $P < 0.001$), atooppinen ekseema (adj OR 4,8; $P = 0.014$)

ja rinoviruksen aiheuttama uloshengitysvaikeus (adj OR 5,0; $P=0.035$). Ei-allergisen astman riskitekijöitä olivat vanhempien tupakointi (adj OR 3,8; $P=0.028$) ja ensimmäinen uloshengitysvaikeuden kohdalla ikä <12 kuukautta (adj OR 7,3; $P=0.007$) ja aiheuttajana ei-RSV/rinovirus (adj OR 8,0; $P=0.001$).

JOHTOPÄÄTÖS Tutkimustulokset viittaavat eri astmafenotyyppisiin ja -mekanismeihin, joita voidaan ennustaa jo ensimmäisen, vaikean uloshengitysvaikeuskohtauksen kohdalla hyödyntämällä yksinkertaisia kliinisiä ennustekijöitä. Löydökset ovat tärkeitä, kun suunnitellaan astman varhaisia ehkäisykeinoja. (ClinicalTrials.gov number, NCT00494624 and NCT00731575)

KIRJALLISUUS

Lukkarinen Minna, Turunen Riitta, Lehtinen Pasi, Koistinen Annamari, Vuorinen Tytti, Jartti Tuomas. Rhinovirus-induced first wheezing episode predicts atopic but not non-atopic asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 988–995.

Lukkarinen M, Lukkarinen H, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T. Prednisolone reduces recurrent wheezing after first rhinovirus wheeze: a 7-year follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; **24**: 237–43.

Lukkarinen M, Vuorinen T, Lehtinen P, Ruuskanen O, Jartti T. Sensitization at the first wheezing episode increases risk for long-term asthma therapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; **26**: 687–91.

Lukkarinen MM, Koistinen AP, Turunen RM, Jartti TT. Toward Primary Prevention of Asthma: Role of Corticosteroids for the First Rhinovirus Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**: 1018–9.

Lukkarinen M, Jartti T. The first rhinovirus-wheeze acts as a marker for later asthma in high-risk children. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **138**: 313.

Varhaisen rinovirusvinkunan jälkeinen atooppinen astma liittyy DNA metylaatio muutoksiin SMAD3 geenin promoottorissa

Lund RJ¹, Osmala M², Malonzo M², Lukkarinen M^{3,4}, Leino A³, Salmi J¹,
Vuorikoski S¹, Turunen R^{3,5}, Vuorinen T^{5,6}, Akdis C⁷, Lähdesmäki H²,
Laesmaa R¹, Jartti T³

¹ Turku Centre for Biotechnology, University of Turku and Åbo Akademi University, Turku, Finland

² Department of Information and Computer Science, Aalto University, Helsinki, Finland

³ Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Turku University Hospital, University of Turku, Turku, Finland

⁴ Research Centre of Applied and Preventive Cardiovascular Medicine, University of Turku, Turku, Finland

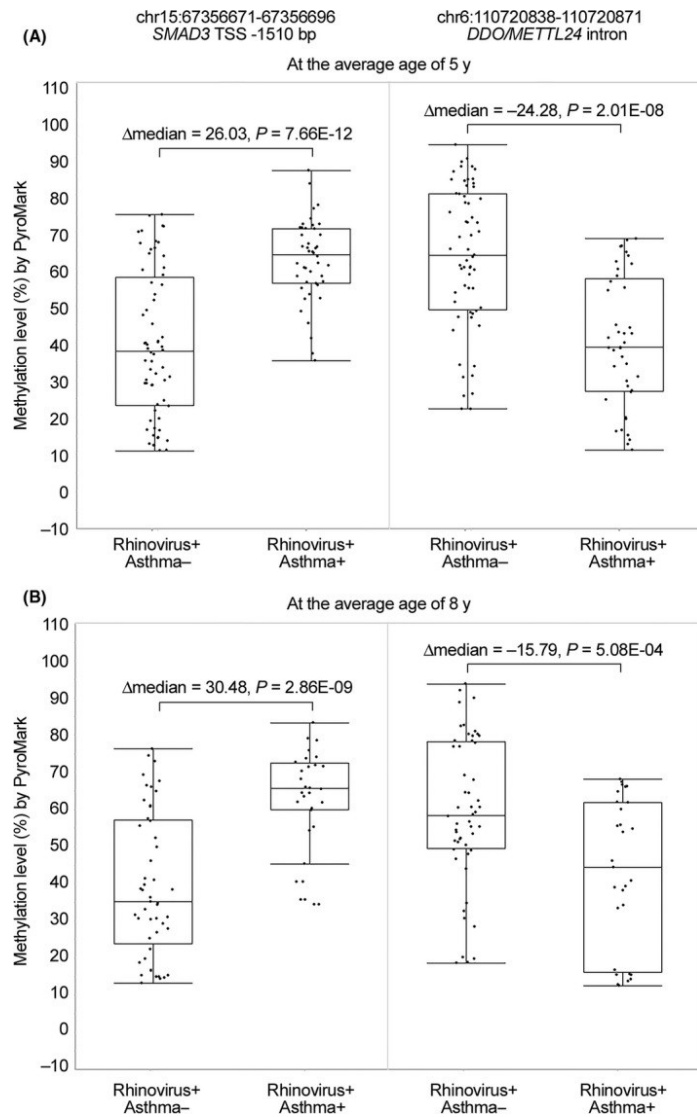
⁵ Department of Virology, University of Turku, Turku, Finland

⁶ Department of Clinical Virology, Turku University Hospital, Turku, Finland

⁷ Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), University of Zürich, Davos, Switzerland.

TAUSTA Varhainen vaikea uloshengitysvaikeus (hengityksen vinkuna) liittyy rinovirusinfektioon 20–40% tapauksista. Rinovirusetiologia on kiinnostava, koska se kytkeytyy voimakkaasti atooppisen astman kehittymiseen. Tähän liittyvien tärkeimpien mekanismien ajatellaan olevan heikentyneet interferoni vasteet (heikentynyt viruspuolustus), varhainen hengitystie tulehdus (rikkoonut epiteelin läpäisyeste ja auttaja T solu₂ -polarisoituneet immuunivasteet) ja geneettinen variaatio. Tarkat syyt ovat kuitenkin epäselvät. Lisäksi tarvitaan tarkkoja biomarkkereita astmariskilasten varhaiseen tunnistamiseen, jotta voidaan kehittää interventioita astman ehkäisemiseksi. Näistä syistä selvitimme epigenomisia ja transkriptomimuutoksia alle kouluikäisillä lapsilla, jotka ovat olleet tarkassa seurannassa ensimmäisestä varhaisesta vinkukohtauksesta lähtien.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimme 5-vuotiailla lapsilla epigenomisia ja transkriptomimuutoksia. Lapset olivat olleet tarkassa seurannassa ensimmäisestä vinkukohtauksesta (keski-ikä silloin 13kk) lähtien sisältäen mm. ensimmäisen vinkukohtauksen virusetiologian ja atopia statuksen sekä atopian ja astman kehittymisen.



TULOKSET Atooppisen astman kehittyminen lapsilla, jotka olivat sairastaneet varhaisen rinovirusvinkunan, kytkeytyi DNA metylaatiomuutoksiin useilla genomien alueilla, jotka oli aiemmin linkitetty astmaan. Atooppinen astma kytkeytyi voimakkaimmin SMAD3 geenin promoottori-alueeseen (chr 15q22.33 ja DDO/METTL24 geenin intronin sijainnissa 6q21). Nämä muutokset todettiin stabiileiksi, kun tutkimme 8-vuotisseurantanäytteitä (Kuva 1).

JOHTOPÄÄTÖS Tulokset osoittavat, että epigeneettisiä muutoksia, jotka liittyvät varhaiseen rinovirusvinkunaan ja astman kehittymiseen voidaan todeta perifeerisistä verestä.

KIRJALLISUUTTA

1. Lund RJ, Osmala M, Salmi J, Vuorikoski S, Lukkarinen M, Koistinen A, Vuorinen T, Ruuskanen O, Lähdesmäki H, Laheesmaa R, Jartti T. Transcriptomic and epigenomic changes associated with rhinovirus-induced wheezing and asthma. *World Immune Regulation Meeting* 9, 18–21.3.2015, Davos, CH.
2. Lund RJ, Osmala M, Malonzo M, Lukkarinen M, Leino A, Salmi J, Vuorikoski S, Turunen R, Vuorinen T, Akdis C, Lähdesmäki H, Laheesmaa R, Jartti T. Atopic asthma after rhinovirus induced wheezing is associated with DNA methylation change in the SMAD3 gene promoter. *Allergy* 2018;73(8):1735–1740.

Kuva 1. Astmaan liittyvät voimakkaimmat DNA metylaatiomuutokset validoitiin (A) 5-vuoden ja (B) 8-vuoden seurantanäytteissä. Kuvissa on esitetty yksilötason DNA metylaatioiden jakauma sekä mediaanimuutokset Parvoineen.

D-vitamiinitasot, tupakansavulle altistumisen vaikutus varhaislapsuuden hengitystieoireisiin ja oireilun ennuste kouluiässä

Anette M. Määttä, LL, väitöskirjatutkija¹

Anne Kotaniemi-Syrjänen, LT, dosentti¹

Antti E. Huovinen, LK¹

Kristiina Malmström, LT, dosentti¹

L. Pekka Malmberg, LT, dosentti¹

Jouko Sundvall, FT²

Anna S. Pelkonen, LT, dosentti, väitöskirjaohjaaja¹

Mika J. Mäkelä, LT, professori, väitöskirjaohjaaja¹

¹ Iho- ja allergiasairaala, Helsingin yliopistollinen sairaala ja Helsingin yliopisto, Helsinki, Suomi

² Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, Genomiikka ja biomarkerit -yksikkö, Helsinki, Suomi

TAUSTA Varhaislapsuudessa kolmasosalla kaikista lapsista uloshengitys vinkuu ainakin kerran, mutta oireilevista kouluiässä astmaa sairastaa vain noin neljäsosa. Varhaislapsuudessa keuhkojen toimintamittaukset onnistuvat vain työläillä erityismenetelmillä; pienten lasten hengitysoireiden diagnostiikkaan ja ennusteen arviointiin kaivataan uusia menetelmiä.

TARKOITUS Tutkimuksen tavoitteena on löytää pienten lasten astmaa ennustavia merkkiaineita ja hoitovasteen mittareita kliinisen potilastyön helpottamiseksi. Aiemmin ei ole selvitetty laajoissa (n>120) suomalaisten hengitystieoireisten imeväisten aineistoissa, mitkä imeväisiän keuhkojen toimintalöydökset ennustavat oireita ja keuhkojen toimintahäiriötä kouluiässä.

AINEISTO JA MENETELMÄT Väitöskirjatutkimus selvittää seerumin D-vitamiinin, eosinofilian, immunologisten tulehdusmerkkiaineiden, uloshengitysilman typpioksidin (FeNO) ja objektiivisen tupakansavualetuksen (virtsan kotiniini) yhteyttä pienten lasten keuhkotoimintaan ja astman riskitekijöihin. Tutkimus vertaa varhaislapsuuden keuhkojen toimintatutkimustuloksia kouluiän hengitystieoireisiin ja keuhkojen toimintaan ja etsii ennusteellisia ja hoitovasteen mittareita potilastyön helpottamiseksi.

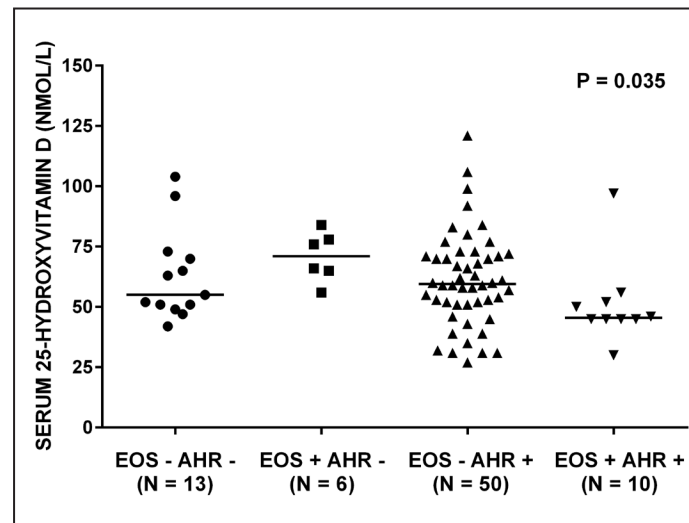
Tutkimus sisältää alahengitystieoireiset imeväiset (n = 79), ja leikki-ikäiset (n = 90) sekä lisäksi leikki-ikäiset verrokkit (n = 154), joilta kaikilta määritetään seerumin 25-hydroksyvitamiini-D ja iän mukaiset keuhkojen toimintatutkimukset. Lisäksi tutkimus sisältää oireiset imeväiset, joilta määritetään keuhkojen toiminta ja virtsan kotiniini, sekä seerumin periostiini ja interleukiini-4, -5, -6, -13 ja -18 (n = 114), ja löydöksiä verrataan tuloksiin 5–8-vuotiaana (n = 63).

Lisäksi vuonna 2016 on käynnistetty uusi seuranta-tutkimus, jossa selvitetään varhaislapsuudessa alahengitystieoireiden vuoksi kehopleetymografiolla, nopea torakoabdominaalinen kompressio -tekniikalla, metakolienialtistuksella ja FeNO-mittauksella tutkittujen imeväisten keuhkojen toiminnan ja hengitystieinflammaation vaikutusta oireisiin ja keuhkotoimintaan 7–12-vuoden iässä (n = 216) sekä verrataan löydöksiä tuloksiin 7–12-vuotiailla verokkipotilailla, joilla ei ole alahengitystieperäisiä sairauksia (n ≥ 50). Tutkimuksella on eettisen toimikunnan puoltava lausunto. Väitöskirja työstetään aikavälillä 10/2014–12/2020.

ALUSTAVIA TULOKSIA Tutkituista alahengitystieoireisista imeväisistä (n = 79, ikä 6–27 kk) neljäsosalla ilmeni seerumin D-vitamiinin vaje (S-25-hydroksyvitamiini D <50 nmol/l) (1). D-vitamiinivaje oli yleistä erityisesti lapsilla, joilla oli lisääntynyt keuhkoputkien supistumisherkkyys ja korkeat seerumin eosinofiilitasot (1) (Kuva 1). Alahengitystieoireisten imeväisten (n = 90, ikä 6–26 kk) altistumista tupakansavulle kuvaava kohonnut virtsan kotiniini (U-kotiniini ≥ 5 µg/l) taas oli yhteydessä sekä isän että äidin tupakointiin; samoin tupakansavulle altistuneilla

atopiamerkkiainetasot (eosinofiilit ja IgE) olivat korkeammat kuin muilla imeväisillä (2).

JOHTOPÄÄTÖS Yhteenvetona imeväisiän kohonnut virtsan kotiniini on yhteydessä atooppiseen tulehdukseen. Lisäksi varhaislapsuuden D-vitamiinivaje voi lisätä riskiä keuhkoputkien lisääntyneelle supistumisherkkyydelle ja seerumin eosinofilialle.



Kuva 1.

KIRJALLISUUS

1. Määttä AM, Kotaniemi-Syrjänen A, Malmström K, ym: Vitamin D, high-sensitivity C-reactive protein, and airway hyperresponsiveness in infants with recurrent respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:227–231.
2. Määttä AM, Huovinen AE, Kotaniemi-Syrjänen A ym: Urine Cotinine As A Marker Of Environmental Tobacco Smoke Exposure In Recurrent Respiratory Symptoms Of Early Childhood, *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:A1304

Lapsuusiän allergisten sairauksien diagnostiikan ja hoidon parantaminen

Mika Mäkelä, Tiina Kauppila, Hanna Knihtilä,
Anne Kotaniemi-Syrjänen, Katariina Lajunen,
Anette Määttä, Kati Palosuo, Riikka Uotila,
Kristiina Malmström, Kaarina Kukkonen ,
Pekka Malmberg, Anna Pelkonen

HUS, Iho- ja allergiasairaala sekä Helsingin yliopisto

TAUSTA Lapsuuden astma ja allergiat ovat monitekijäisiä sairauksia joiden oirekuva on myös laaja. Patofysiologiaa on kartoitettu paljon niin astmassa kuin allergioissa, mutta edelleen on paljon auki olevia kysymyksiä. Diagnostiikan ja erotusdiagnostiikan tulee olla tarkkaa ja on ilmeistä, että tarvitsemme parantuneen tautimekanismien ymmärryksen myötä parempia menetelmiä niin diagnostiikkaan kuin hoitoon.

TAVOITTEET Olemme keskittyneet lasten vaikeiden ruoka-allergioiden ja astman diagnostiikan, patofysiologian sekä hoidon tutkimukseen. Ruoka-allergioissa tavoitteenamme on ollut kehittää komponenttipohjaisen diagnostiikan osuvuutta sekä ruokasiedätystä. Astmassa tavoitteenamme on ollut tutkia varhaiseen vinkunaan liittyvän patofysiologiaa sekä pitkän aikavälin ennustetta.

AINEISTO JA MENETELMÄT Projektiin kuuluu useita eri hankkeita ja tutkimuksia, joista on erilliset raportit tässä vuosikirjassa (ks. mm. Kotaniemi-Syrjänen ym., Lajunen ym.).

Potilasaineistot käsittävät

- 1) useiden satojen HUS Iho- ja allergiasairaalan lastenyksikön PÄHKINÄ- ja RULLA -tutkimuksiin osallistuneiden ruokasiedätyksen kohortin.
- 2) satojen 1–18-vuotiaiden ruoka-allergian vuoksi altistukseen tulevien lasten ja nuorten aineiston (tapaukset ja verrokkit).
- 3) Maitosiedätyksen pitkäaikaistutkimukseen on kerätty yli 100 vuoden aikana maitosiedätyshoidon läpikäynyttä potilasta.
- 4) leikki-ikäisenä laajamittaisesti tutkittujen astmaoireista kärsivien lasten kohortin (n = 64 + 57 kontrollipotilasta).
- 5) impedanssipneumografiatutkimukseen osallistuneiden kymmenien lasten aineistot ja
- 6) n. 100 leikki-ikäistä pienten hengitysteiden tutkimuksiin osallistunutta lasta.

TULOKSIA

Ruoka-allergia Viimeisten kahden vuoden aikana päähuomio on ruoka-allergioissa ollut ruokasiedätyksessä, jonka tulokset voidaan kiteyttää kuvan 1 mukaisesti. Pähkinäallergiassa olemme osoittaneet ara h 2 ja ara h 6 proteiineihin kohdistuvan IgE-vasteen olevan tärkein kliinistä reaktiota ennustava määre. Maapähkinäsiedätyksen kuluessa immuunivaste näitä proteiineja kohtaan muuttuu täysin antigeenispesifisesti niin, että hoidon jälkeen IgE- tasot laskevat samalla kun IgG4 vasteet kasvavat. Tärkeänä seikkana on ollut osoittaa hoitojen turvallisuus: esimerkiksi potilaat eivät kehittä herkemmin astmaa ja heillä jo mahdollisesti oleva astma ei hoidosta pahene. Siedätyksen myötä ei kehity myöskään uusia mahdollisia ristiallergioita muille pähkinöille tai kasviksille.

Olemme kehittäneet uuden suun kautta toteutettavan siedätyshoitomenetelmän myös kananmunalle. Tätä tutkimusta varten yli 50 potilaalle tehtiin ensin 2-sokkoaltistus kananmunalle. Selvitimme näillä potilailla komponenttidiagnostiikalla parhaiten kliinistä reaktiota ennustavan IgE-vasteen valkuaisainespesifisyyden ja tuotimme suomalaisille lapsille soveltuvat cut-off arvot.

Saimme myös valmiiksi pitkään monikeskustutkimuksena tehdyn vehnä-siedätystutkimuksen, jonka tulokset olivat hieman aiempia huonommat lähinnä

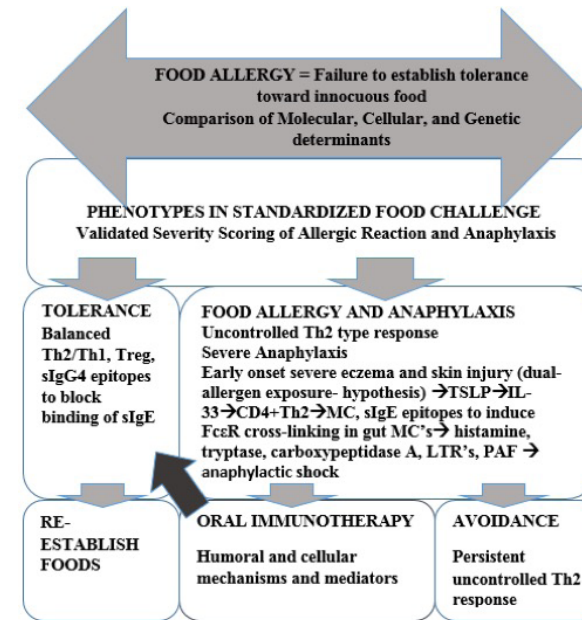
haittavaikutusten esiintymisen vuoksi.

Ruokasiedätyksissä teemme myös patofysiologista tutkimusta ja kuvassa 1 esitetään kaavamaisesti niin tuloksia kuin tavoitteita näistä projekteista.

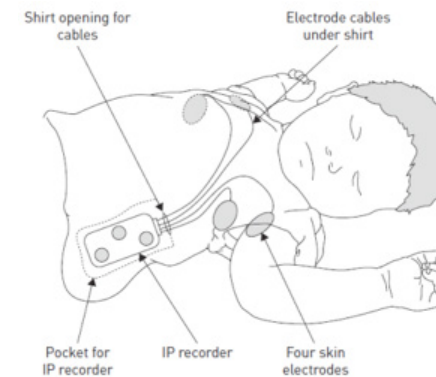
Astma Olemme jatkaneet keuhkojen toiminnan vaihtelun selvittämistä impedanssipneumografia –tekniikalla imeväisillä (kuva 2). Tässä tutkimuksessa korkean astmariskin lapsilla havaittiin yöllä uloshengityksen muotoon liittyviä korostuneita muutoksia, sekä hetkellisesti esiintyvää kaoottisen hengitysvariaation vähenemistä. Menetelmällä on mahdollista aivan uudella tavalla havainnoida yön aikaisen keuhkojen toiminnan muutos, joka liittyy lisääntyneeseen astman riskiin. Muun muassa näiden sekä muiden tutkimustulosten perusteella Tampereen yliopiston ja Revenio oy ovat kehittäneet laitteistosta kaupallisen tuotteen.

Pienten hengitysteiden toimintahäiriöön liittyy usein huonompi astman hallinta ja lisääntynyt oireilu. Hanna Knihtilän väitöskirjatutkimuksessa on pienten hengitysteiden hengityshäiriötä mitattu oskillometrisellä mittausten menetelmällä leikki-ikäisillä astmaa sairastavilla lapsilla. Tutkimuksen tuloksena olemme julkaisseet menetelmälle viitearvot, määrittäneet

Kuva 1. Sietokyvyn kehittyminen ruoka-aineille oraalisien ruokasiedätyksen avulla.



Kuva 2. Impedanssipneumografian rekisteröintilaite



menetelmällisen toistettavuuden esim. interventiotutkimuksia varten, sekä muutosten yhteyden myöhempään keuhkofunktioon kouluiässä. Lisäksi kontrolloidussa aseptelmassa vertailimme oskillometriseen menetelmään useita menetelmiä kuten spirometriaa, alveolaarisen typpioksidin (NO_{alv}) määrittystä sekä monihengitysnitrografiaa (MBNW). Oskillometriset pienten hengitysteiden suuret olivat herkimät erottelemaan vinkuvia lapsia terveistä, mutta MBNW ja NO_{alv} olivat paremmin yhteydessä astman hallintaan ja keuhkoputkien supistumisherkkyyteen. Tuloksilla saattaa olla merkitystä pieniin hengitysteihin kohdistuvan inhalaatiohoidon arvioinnissa lapsilla.

Katariina Lajusen väitöskirjatutkimuksissa on taas osoitettu oskillometrian ennustavuus leikki-iässä määritettynä teini-ikäisen astmaan. Anette Määtän väitörkirjaprojektissa keskitytään eri biomarkkereiden osuuteen astmaan kuuluvien oleellisten patofysiologisten piirteiden kuten hyperreaktiviteetin ennustamisessa.

JOHTOPÄÄTÖKSET Olemme pystyneet tuottamaan lukuisia uusia menetelmiä ruokasiedätykseen ja osoittaneet näiden toimivan useimmiten lievästä haittavaikutuksista huolimatta erinomaisesti. Tämä tutkimus on vaikuttanut suoraan kliiniseen työhön, vaikka jatkamme näiden hoitojen toteuttamista kliinisinä tutkimusprojekteina.

Lasten astman diagnostiikka ja hoito on jatkuvasti parantunut tutkimustemme myötä ja tuotettu tieto on saatu suoraan klinikan arkea palvelemaan.

Allergiatutkimussäätiön rahoitus on tärkeä ja keskeinen kliinisen tutkimuksen mahdollistaja pienellä ja yleisesti heikosti rahoitetulla lääketieteen alalla.

KIRJALLISUUS

Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Pelkonen AS, Kalliola S, Mäkelä MJ, Malmberg LP. Sensitivity of newly defined impulse oscillometry indices in preschool children. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:1260–67.

Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Pelkonen AS, Kalliola S, Mäkelä MJ, Malmberg LP. Small airway oscillometry indices: Repeatability and bronchodilator responsiveness in young children. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Oct;52(10):1260–1267

Kukkonen AK, Uotila R, Malmberg LP, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Double-blind placebo controlled challenge showed that peanut oral immunotherapy was effective for severe allergies without negative effects on airway inflammation. *Acta Paediatr*. 2017 Feb;106(2):274–281.

Kulmala P, Pelkonen AS, Kuitunen M, Paasilta M, Remes S, Schultz R, Dunder T, Turunen S, Mäkelä MJ. Wheat oral immunotherapy was moderately successful but was associated with very frequent adverse events in children aged 6–18 years. *Acta Paediatr*. 2018 May;107(5):861–870.

Lajunen K, Kalliola S, Kotaniemi-Syrjänen A, Sarna S, Malmberg LP, Pelkonen AS, Mäkelä MJ MD. Abnormal lung function at preschool age – asthma in adolescence? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 May;120(5):520–526

Määttä AM, Kotaniemi-Syrjänen A, Malmström K, Malmberg LP, Sundvall J, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Vitamin D, high-sensitivity C-reactive protein, and airway hyperresponsiveness in infants with recurrent respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Sep;119(3):227–231

Malmberg LP, Seppä V-P, Kotaniemi-Syrjänen A, Malmström K, Kajosaari M, Pelkonen AS, Viik J, Mäkelä MJ. Measurement of tidal breathing flows in infants by using impedance pneumography. *Eur Respir J*, 2017 Feb 15;49(2).

Uotila R, Kukkonen AK, Blom WM, Remington B, Westerhout J, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Component-resolved diagnostics demonstrates that most peanut-allergic individuals could potentially introduce tree nuts to their diet. *Clin Exp Allergy*. 2018 2018 Jun;48(6):712–721

Uotila R, Kukkonen K, Pelkonen A and Mäkelä MJ. Peanut oral immunotherapy decreases IgE to Ara h 2 and Ara h 6 but does not enhance sensitization to cross-reactive allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2017 Apr;139(4):1393–1396

Nielurisakudoksen immunologiset vasteet hypertrofista ja toistuvaa nielurisatulehdusta sairastavilla potilailla

Emilia Mikola¹, Varpu Elenius², Maria Saarinen², Oscar Palomares^{3,4,5},
Matti Waris^{6,7}, Riitta Turunen², Tuomo Puhakka^{1,8}, Lotta Ivaska¹,
Beate Rückert^{3,4}, Alar Aab^{3,4}, Tero Vahlberg⁹, Tytti Vuorinen^{6,7},
Tobias Allander¹⁰, Carlos A. Camargo Jr^{11,12}, Mübeccel Akdis^{3,4},
Cezmi A. Akdis^{3,4}, Tuomas Jartti²

- ¹ Korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikka, Turun yliopistollinen keskussairaala ja Turun yliopisto, Turku, Suomi
- ² Lasten ja nuorten klinikka, Turun yliopistollinen keskussairaala ja Turun yliopisto, Turku, Suomi
- ³ Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, University of Zürich, Davos, Switzerland
- ⁴ Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education, Davos, Switzerland
- ⁵ Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Chemistry, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain
- ⁶ Kliinisen virologian yksikkö, Turun yliopistollinen keskussairaala, Turku, Suomi
- ⁷ Virologian yksikkö, Turun yliopisto, Turku, Suomi
- ⁸ Korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikka, Satakunnan keskussairaala, Pori, Suomi
- ⁹ Biostatistiikan yksikkö, Turun yliopisto ja Turun yliopistollinen keskussairaala, Turku, Suomi
- ¹⁰ Department of Clinical Microbiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
- ¹¹ Department of Emergency Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA
- ¹² Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA.

TAUSTA Risakudos on ihmisen immuunijärjestelmän ensimmäisenä kosketuspintana sekä ruoka- ja aeroallergeenien että hengitystieinfektioiden osalta. Perifeerinen T-solu-populaatio sijaitsee risakudoksessa, joka osallistuu aktiivisesti allergeenien sietokyvyn ylläpitoon. Näin ollen nielurisakudos tarjoaa innovatiivisen *in vivo* -mallin infektioiden ja allergioiden immuunivasteen tutkimiseen. Toistaiseksi kuitenkin tiedetään varsin vähän hypertrofista nielurisatulehdusta ja toistuvia nielurisatulehduksia sairastavien potilasryhmien välisistä eroista immuunivasteessa ja virusinfektioissa.

TARKOITUS Tässä tutkimuksessa selvitimme eroja viruslöydöksissä ja interferonien geeniekspressiossa nielurisaleikkaukseen joko hypertrofisen nielurisatulehduksen tai toistuvien nielurisatulehdusten vuoksi tulevilta potilailta nähdäksemme, onko ryhmien välillä merkittäviä eroja.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimukseen valittiin 89 kliinisin perustein nielurisaleikkaukseen tulevaa potilasta, joilla leikkausindikaationa oli joko nielurisojen liikakasvu ($n = 47$) tai toistuvat nielurisatulehdukset ($n = 42$). Potilaat täyttivät kyselylomakkeen allergiaustaan ja edeltävien infektioiden sekä kliinisten piirteiden kartoittamiseksi. Nielurisakudoksesta ja nenänielun

imulimanäytteestä analysoitiin hengitystieviruksia. Nielurisanäytteistä analysoitiin myös IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL-10, IL-13, IL-17, IL-28, IL-29, IL-37, TGF- β , FOXP3, GATA3, RORC2 ja Tbet geeniekspressio kvantitatiivista RT-PCR -tutkimusta käyttäen.

TULOKSET Potilaiden mediaani-ikä oli 15 vuotta (vaihteluväli 2–60 vuotta). Nielurisojen hypertrofian vuoksi leikatut potilaat olivat nuorempia, tupakoivat vähemmän ja heillä oli vähemmän siitepölyallergiaa. Heiltä löydettiin enemmän adenovirusta, bocavirus-1:tä, koronavirusta ja rinovirusta nenänielusta (kaikissa $P < 0.05$). Vain bocavirus-1 löydettiin useammin hypertrofisesta nielurisakudoksesta kuin toistuvasti tulehtuneesta nielurisakudoksesta ($P < 0.05$). Ikävakioidussa analyysissä nielurisahypertrofia liittyi korkeampaan IL-37:n mRNA ekspressioon ($P < 0.05$).

JOHTOPÄÄTÖS Tämän tutkimuksen perusteella intratonsillaarinen T-solujen ja interferonien geeniekspressio näyttäisi olevan melko samanlainen sekä hypertrofista että toistuvaa nielurisuutulehdusta sairastaneilla potilailla. Tutkituista sytokiineista ainoastaan vastikään löydetty anti-inflammatorinen sytokiini IL-37 assosioitui itsenäisesti nielurisahypertrofiaan viitaten lievästi voimakkaampaan anti-inflammatoriseen vasteeseen näillä potilailla. Koska erot immunologisessa ilmentymisessä näiden kahden potilasryhmän välillä näyttävät olevan verrattain vähäiset, vaikuttaisi risakudosmallimme toimivan *in vivo* -mallina tutkittaessa immuunitoleranssin induktiota ja sitä voidaan hyödyntää saamaan uutta näkemystä immunologiin mekanismeihin lymfaattisessa kudoksessa.

KIRJALLISUUS

Mikola E, Elenius V, Saarinen M ym.
Tonsillar cytokine expression between patients with tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis. Clin Transl Allergy 2018;8:22–9.

Histamine and Toll-like Receptors Crosstalk Signalling in the Pathogenesis of Oral Lichenoid Lesions

Abdelhakim Salem¹, Jaana Hagström², Kari Eklund^{1,3}

¹ Department of Clinical Medicine, Clinicum, University of Helsinki, Helsinki, Finland;

² Department of Pathology, University of Helsinki, HUSLAB and Helsinki University Hospital, Finland;

³ Department of Rheumatology, Helsinki University and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland.

BACKGROUND Oral lichenoid lesions (OLLs) are chronic inflammatory lesions that can be induced by contact with allergens (1). Recent reports indicated that OLLs have a potential to develop inflammation-driven oral carcinogenesis (1). Toll-like receptors (TLRs) are members of pattern-recognition receptors (PRR) superfamily. Once activated, TLRs induce production of cytokines and chemokines and thus leading to inflammatory reactions in host tissue (2). In the present study, we aim to investigate the role of TLRs and their pro-inflammatory ligands in the initiation and perpetuation of OLL, and if this may associate with potential tumorigenesis.

OBJECTIVES 1) To investigate the expression of TLR family members in human oral keratinocytes (HOKs) by mapping TLR1 through TLR10 at both the protein and mRNA levels; 2) To correlate TLR expression to the potent pro-inflammatory ligands of TLRs. Namely, high mobility group box 1 (HMGB1), which becomes an alarmin and mediates systemic diseases. Therefore, our aim is to test HMGB1 expression relative to TLR4 and other potential (PRR) in OLL and healthy controls; 3) Mast cells and histamine are major players in OLL pathogenesis, and thus we assessed the putative crosstalk signalling between histamine and

TLR-ligand (e.g. LPS) in HOKs and its potential to develop oral carcinogenesis; 4) To explore the inhibitory effect of antibodies on TLR-mediated inflammatory cascades in HOKs. Changes in cytokine secretion and expression in addition to migration assay results are used as markers of receptor activation and inhibition.

MATERIALS AND METHODS

- 1) Patients: The study was ethically approved. OLL tissue biopsies were collected from active lesional areas, in addition to oral cancer samples and healthy control samples.
- 2) Immunostaining: the studied targets were mapped using different specific monoclonal antibodies. The protocol was followed as published in our report (3).
- 3) Cell Culture: HOKs and other cell types were stimulated and studied as reported in our study (5).
- 4) RNA isolation and quantitative real-time polymerase chain reaction [qRT-PCR]: Total RNA was purified from controls and stimulated cells. QRTPCR was performed as described in our study (4).
- 5) TLR Stimulation: Cobalt chloride hexahydrate will be used as a stimulating agent for TLR4 in HOKs at several concentration series. LPS is used as TLR4-specific ligand.

RESULTS

Part 1 (published): In this part we reported that TLR-immunoreactivity was increased in OLLs for all family members, except TLR5, which was noticeably reduced. Gene analysis revealed that TLR1, TLR2, TLR4, TLR7, TLR8, and TLR9 genes were upregulated in OLLs compared with

controls. In contrast, expression of TLR3, TLR5, and TLR6 genes were negatively regulated in OLLs. TLR10 remained unchanged in both groups. Our findings were already published (5).

Part 2 (published): In this part, HMGB1 was induced in HOKs in all patients. The band-like cell infiltrate in lichen patients revealed very strong staining for the receptor for advanced glycation end-products. Likewise, TLR4 was overexpressed throughout diseased mucosa which co-localized with HMGB1 (Figure 1). The results were published; and Allergiatutkimussäätiö was acknowledged as a funder in the publication (3).

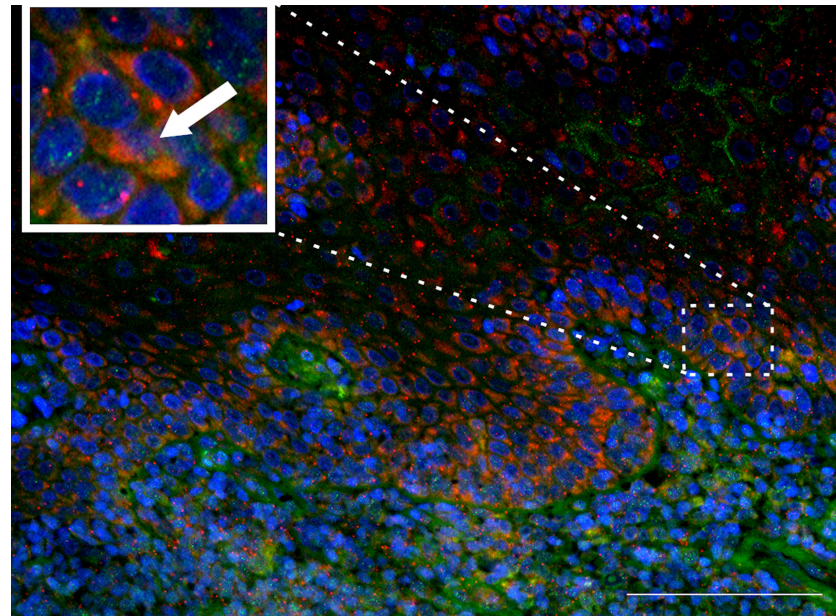


Figure 1. Strong expression of TLR4 (red) and HMGB1 (green) in oral epithelium of lichen patients. Scale bar 100 um. (Salem et al., 2018).

Part 3 (published): We found that mast cell expression was significantly increased in oral epithelial tissues and correlated with oral cancer samples. Histamine receptor 4 was downregulated, while TLR4-ligand, LPS, regulated several oral oncogenes (e.g. EGFR, BAX, Bcl-2 etc.). The results were successfully published; and Allergiatutkimussäätiö was acknowledged as a funder in the publication (4).

CONCLUSIONS Our current results indicate that TLRs and their ligands (i.e. LPS and HMGB1) are involved in the pathogenesis of OLLs. TLR reactivity is enhanced by recruitment of T lymphocytes forming a diffuse lymphocytic infiltrate and thus creating a proinflammatory loop cycle. Additionally, our results suggest an association between histamine and TLR ligands and oral carcinogenesis. Furthermore, our findings raise a potential implication of TLR-ligands in regulating oncogenes, possibly via mast cells, as crucial components of the tumor microenvironment.

REFERENCES

1. Hiremath S, et al. Oral lichenoid lesions: clinico-pathological mimicry and its diagnostic implications. *Indian J Dent Res.* 2011;827–34.
2. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol.* 2014 Sep 25;5:461.
3. Salem A, et al. Role of the high mobility group box 1 signalling axes via the receptor for advanced glycation end-products and toll-like receptor-4 in the immunopathology of oral lichen planus: a potential drug target? *Eur J Oral Sci.* 2018; 126(3):244–248.
4. Salem A, et al. Histamine H4 receptor signalling in tongue cancer and its potential role in oral carcinogenesis. *Cell Oncol.* 2017:621–630.
5. Salem A, et al. Altered Expression of Toll-like Receptors in Human Oral Epithelium in Oral Lichenoid Reactions. *Am J Dermatopathol.* 2017:811–818.

Lasten ruoka-allergioiden siedätyshoito – immunologisen toleranssin kehittyminen

Heidi Soini, Anthi Kelempisioti, Petri Kulmala

Oulun Yliopisto, PEDEGO-tutkimusyksikkö ja Oulun Yliopistollinen sairaalas

TAUSTA Allergiset sairaudet ovat yleistyneet huomattavasti viimeisten vuosikymmenten ajalla ja ruoka-allergisten lasten osuus väestössä on kohonnut 1990-luvulta lähtien. Noin 10 % väestöstä kärsii ruoka-aineiden aiheuttamista allergisista reaktioista. Ruoka-allergian aiheuttama reaktio voi syntyä nopeasti, jolloin allergiareaktio on IgE-välitteinen tai oireet voivat tulla viiveellä, jolloin kyseessä on ei-IgE-välitteinen yliherkkyyssreaktio. Nämä kaksi muotoa voivat myös esiintyä päällekkäin. Kansanterveydellisesti merkittävimmät allergeenit ovat vehnä, maito ja kananmuna. Yleisimmät oireet ovat ruuansulatusoireet (pahoinvointi, ripuli, vatsakivut), hengitystieoireet (hengenahdistus, yskä) ja iho-oireet (ihottuma, nokkosihottuma/urtikaria). Anafylaktinen reaktio on ruoka-allergian vakavin oire. Ruoka-allergia on pahimmillaan koko perheen elämää rajoittava haitta.

Ruoka-allergian syntymiseen tarvitaan herkistymisvaihe, jolloin immuunipuolustusjärjestelmä luettelee ruoka-aineen virheellisesti vaaralliseksi. Herkistymisen on arveltu tapahtuvan suoliston kautta tai ihon kautta. Ruoka-aineiden normaali toleranssi saavutetaan yleensä ensimmäisen ikävuoden aikana. Ruoka-allergikoilla tätä ei tapahdu. Varhain esiintyvän atooppisen ihottuman on todettu liittyvän kohonneeseen riskiin ruoka-allergian puhkeamiselle. Normaalitoleranssissa T-solut erikoistuvat säätely-T-soluiksi (Treg), jotka estävät puolustusreaktion allergeenille. Ruoka-aineallergiassa Treg soluja ei synny, vaan T-solut erilaistuvat tyypin 2 auttaja T-soluiksi (Th2), jotka käynnistävät IgE-välitteisen allergiareaktion allergeenia vastaan. Interleukiini 33 (IL-33) välittäjäaineen on havaittu olevan keskeisessä roolissa ruoka-allergian kehittämisessä sekä oraalisisessa että ihon kautta tapahtuvassa altistuksessa. Myös TSLP sytokiini (thymic stromal lymphopoietin) ja interleukiini-25 on todettu vaikuttavan allergian syntymiseen. Interleukiini-9 (IL-9) on allergiareaktiossa aktivoituvien syöttösolujen (mast-solut) kasvutekijä. IL-9 on havaittu kohonneita arvoja kananmuna-allergisilla potilailla.

Syöttösolujen aktivaatio puolestaan alentaa allergiareaktiota hillitsevien Treg-solujen määrää ja lisää puolustautuvien Th2-solujen määrää. FOXP3 proteiini on Treg solujen proteiini, FOXP3:a ekspressoivien Treg-solujen on todettu hillitsevän IgE tuotantoa ja tukevan toleranssin syntymistä.

TAVOITTEET Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää ruoka-allergioiden immunopatogeneesia. Tavoitteenamme on saada kattava kontrolliaineisto terveiden lasten T-solujen immunologisesta profiilista T-auttajasolujen pinta-proteiinien suhteen (FOXP3, IL-17). Analysoimme myös vehnä- ja maitosiedätyshoidon läpikäyneiltä lapsilta säätelijä- ja efektori T-solupopulaatioiden ominaisuuksia solu- ja molekyyli-tasolla. Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää toleranssin syntymisen taustalla olevaa immuunivasteen säätelyä.

MENETELMÄT Tutkimuspopulaatio koostuu alle 16-vuotiaista lapsista (vehnä-siedätystutkimus 100 potilasta, terveet lapset 60 hlöä). Tutkimukseen on rekrytoitu perusterveitä lapsia, joiden viimeisestä infektiosta tuli olla kulunut väh. 2 viikkoa. Verinäytteiden ottohetket ruoka-allergisilla lapsilla olivat ennen siedätyshoitoa, sen aikana ja 1 v. siedätyshoidon päättymisestä. Säätelijä- ja efektori T-solujen jakaumaa tutkitaan virtausytometrialla (proliferaatio- ja supressio-testit). Näytteistä määritetään immuunivasteen säätelyyn liittyvien proteiinien ekspressiotasoja (mm. FOXP3, interleukiini 17).

TULOKSET Terveiden lasten osalta tutkimustulosten tärkein tehtävä on toimia kontrolliaineistona, koska T-soluprofiileiden kuvaus terveillä lapsilla on kirjallisuudessa puutteellinen. Vehnäallergisten lasten siedätyshoidon tulosten

liittäminen molekyyli-tason solumuutoksiin voisi osaltaan selittää, miksi toisilla lapsilla siedätyshoito toimii ja toisilla ei.

JOHTOPÄÄTÖKSET Ruoka-allergioiden hoidon kehittäminen on ajankohtaista ja kliinisesti hyvin merkittävää. Tulosten avulla voidaan suoraan vaikuttaa lasten ja perheiden hyvinvointiin. Siedätyshoidon mekanismien ymmärtäminen solutasolla on avainasemassa parempien hoitojen kehittämisessä. Välttödiettien vähentäminen estää niiden ravitsemuksellisia ja terveydellisiä haittavaikutuksia lapsilla. Ruoka-allergiat ovat kansallisesti merkittävä ongelma ja uusien ruokavaliosuosittelujen ja ohjeiden kehittämiseen tarvitsemme uutta tietoa toleranssin synnystä ja immunologisesta perustasta solutasolla.

VIITTEET

1. Haahtela T et al. Kansallinen allergiaohjelma 2008–2018 – aika muuttaa suuntaa. Suomen Lääkärilehti 14:9–21, 2008
2. Nauta AJ et al. Mechanisms of allergy and asthma. Eur J Pharmacol 585:354–360, 2008
3. Wang YH, Liu YJ. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation. Curr Opin Immunol 20:697–702, 2008
4. Burks AW et al. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. J Allergy Clin Immunol 121:1344–1350, 2008
5. Beyer K, Wahn U. Oral immunotherapy for food allergy in children. Curr Opin Allergy Clin Immunol 8:553–556, 2008
6. Tang ML. Oral immunotherapy for food allergy. Curr Allergy Asthma Rep. 9:43–49, 2009
7. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. J Allergy Clin Immunol. 119:199–205, 2007
8. Caminiti L, Passalacqua G, Barberi S et al. A new protocol for specific oral tolerance induction in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Allergy Asthma Proc. Epub ahead of print Mar 13, 2009
9. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 122:1154–60, 2008
10. Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, et al. New protocol for desensitization to wheat allergy in a single case. Dig Dis Sci. 50:1708–9, 2005

Nenän mikrobiotan yhteys hengitystieinfektioihin ja astman kehittymiseen lapsilla

Laura Toivonen, MD, PhD,
Research Fellow

Department of Emergency Medicine,
Massachusetts General Hospital, Harvard
Medical School, Boston, USA

Department of Paediatrics and Adolescent
Medicine, Turku University Hospital, University
of Turku, Turku, Finland

TAUSTA Hengitysteiden mikrobiota saattaa vaikuttaa limakalvojen paikallisiin immuunivasteisiin ja siten alttiuteen hengitystieinfektioille. Pienten lasten hengitysteiden mikrobiotan yhteydestä alttiuteen hengitystieinfektioille on hyvin vähän tietoa.

TARKOITUS Tutkimuksessa selvitetään varhaisen nenän mikrobiotan yhteyttä hengitystieinfektioihin ja astman kehittymiseen suomalaisilla lapsilla.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimus tehdään Massachusetts General Hospitalissa, Harvard Medical Schoolissa Bostonissa Yhdysvalloissa yhteistyössä Turun yliopiston kanssa. Tutkimus pohjautuu 923 suomalaisen lapsen syntymäkohorttitutkimukseen, jossa lapsia seurattiin hengitystieinfektioiden ja astman kehittymisen suhteen 7 vuoden ikään. Olemme analysoineet mikrobiotan 2–24 kuukauden iässä otetuista 2261 nenätikkunäytteestä. Tavoitteena on tutkia nenän mikrobiotan yhteyttä hengitystieinfektioihin ja astman kehittymiseen ja hengitysteiden mikrobiotan kehitystä ensimmäisten ikävuosien aikana terveillä lapsilla.

ALUSTAVIA TULOKSIA Tietyt varhaiset nenän mikrobiota-profililit liittyvät lisääntyneeseen riskiin sairastaa hengitystieinfektioita kahden ensimmäisen ikävuoden aikana.

Tutkimme parhaillaan mikrobiotan kehittymistä ensimmäisten ikävuosien aikana ja yhteyttä astman kehittymiseen.

JOHTOPÄÄTÖS Tutkimus tuo uutta tietoa yksilöllisestä alttiudesta hengitystieinfektioille ja astmalle. Tutkimuksesta saatu tieto voi tarjota pohjan hengitystieinfektioiden ja astman ilmaantuvuuteen vaikuttamiseen.

2018 Toivonen L, Hasegawa K, Ajami NJ, Celedón JC, Mansbach JM, Petrosino JF, Camargo CA Jr. Circulating 25-hydroxyvitamin D, nasopharyngeal microbiota, and bronchiolitis severity. *Ped All Imm.* 2018 Aug 28. doi: 10.1111/pai.12977. Impact factor 4.137.

2018 Hasegawa K, Jartti T, Bochkov YA, Gern JE, Mansbach JM, Piedra PA, Toivonen L, Camargo CA Jr. Rhinovirus species in children with severe bronchiolitis: multicenter cohort studies in the US and Finland. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Jul 11. doi: 10.1097/INF.0000000000002141. Impact factor 2.587.

2018 Toivonen L, Hasegawa K, Espinola JA, Camargo CA Jr, Jartti T. Relapse among infants hospitalized for bronchiolitis in Finland. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 37:e203-5. Impact factor 2.587.

Alle 6kk iässä sairastetun bronkioliitin ennuste ja ennusteeseen vaikuttavat tekijät

Sari Törmänen

Lasten terveyden tutkimuskeskus
Tampereen yliopisto ja Tampereen yliopistollinen sairaala

TUTKIMUKSEN TAUSTA Bronkioliitti on yleinen sairaalahoidon syy pienillä imeväisillä. Toistuvat hengenahdistukset ovat yleisiä bronkioliitin jälkeen ja pitkäaikaisten seurantatutkimusten perusteella tiedetään, että näillä lapsilla on selvästi normaaliväestöä korkeampi riski kehittää astma myöhemmin lapsuudessa. Atooppinen alttius on tiedostettu riskitekijä bronkioliitin jälkeiselle astmalle, mutta se ei täysin selitä yksilöllisiä eroja bronkioliitin jälkeisessä ennusteessa. Variaatio synnynnäisen immunitetin geeneissä, kuten Tollin-kaltaisia reseptoreita (TLR) koodaavissa geeneissä, voi muuttaa alttiutta infektio-tauteille sekä allergisille sairauksille ja siten osaltaan vaikuttaa bronkioliitin jälkeiseen sairastavuuteen.

TUTKIMUKSEN TARKOITUS Tämän väitöskirjatutkimuksen tarkoitus oli tutkia astman ja siihen liittyvien allergisten sairauksien esiintyvyyttä imeväisiän bronkioliitin jälkeen ja arvioida niitä varhaislapsuuden ja esikouluiän riskitekijöitä, joilla voisi olla merkitystä taudin pitkäaikaisennusteessa. Tutkimuksen tarkoituksena oli myös tutkia Tollin-kaltaisia reseptoreita koodittavien geenien yksittäisten nukleotidien polymorfismien merkitystä ennusteen kannalta.

AINEISTO JA MENETELMÄT 166 lasta, jotka olivat joutuneet sairaalahoittoon bronkioliitin vuoksi alle 6kk iässä, kutsuttiin seurantakäynnille 11–13 vuoden iässä ja 138 heistä osallistui. Aiemmat seurantakäynnit on järjestetty 1,5 ja 5–7 vuoden iässä. Lisäksi tutkimukseen rekrytoitiin 112 iän ja sukupuolen suhteen vakioitua kontrollia, jotka eivät olleet sairastaneet bronkioliittia. Strukturoidulla kyselykaavakkeella molemmilta ryhmiltä kerättiin tietoa mm. lääkärin diagnosoimasta astmasta sekä astmaan viittaavista oireista, astmalääkityksistä ja varhaisvaiheen tupakan savulle altistumisesta ja keuhkojen toimintaa testattiin virtausspirometrialla ja bronkodilataatiokokeella. Verinäytteet geneettisiä tutkimuksia varten oli saatavilla ainoastaan bronkioliittiryhmän osalta, koska ne oli kerätty tämän kohortin aiemmassa vaiheessa.

TULOKSET Bronkioliitin jälkeisen astman ilmaantuvuus oli 13,0% bronkioliittiryhmässä ja 10,5% kontrolliryhmässä 11–13 vuoden iässä. Astman ilmaantuvuus oli siis varsin samankaltainen molemmissa ryhmissä, kuten oli myös allergisen nuhan ja atooppisen ihottuman ilmaantuvuus. Varhaisvaiheen tupakan savulle altistuminen oli merkittävästi yleisempää bronkioliittiryhmässä kuin kontrolliryhmässä, mutta ei ollut yhteydessä myöhempään astmarisktiin. RSV oli bronkioliitin yleisin aiheuttajavirus, mutta virusetiologialla ei ollut merkittävää yhteyttä pitkän aikavälin ennusteeseen. Äidin astma oli merkittävä varhaisvaiheen riskitekijä bronkioliitin jälkeiselle astmalle ja allerginen nuha sekä ihotestipositivisuus olivat merkittäviä esikouluiän riskitekijöitä. *TLR10* rs4129009 variantti genotyyppi oli yhteydessä astmaan 5–7 vuoden iässä ja inhalaatiostereoidien käyttöön sekä pysyvään astmaan 11–13 vuoden iässä. *TLR1* rs5743168 variantti genotyyppi oli marginaalisesti yhteydessä inhalaatiostereoidien käyttöön 11–13 vuoden iässä.

JOHTOPÄÄTÖKSET Tutkimuksen perusteella alle 6kk iässä sairastetun bronkioliitin ennuste vaikuttaa astman suhteen suotuisammalta kuin aiemmin on luultu niiden bronkioliitin seurantatutkimusten perusteella, joissa bronkioliitin yläikärajana on käytetty 12 tai 24 kuukautta. Äidin astma ja lapsen oma allerginen herkistyminen ovat riskitekijöitä bronkioliitin jälkeiselle astmalle varhaisessa teini-iässä. Lisäksi tutkimuksessa saatiin alustavaa näyttöä siitä, että Tollin-kaltaisilla reseptoreilla ja niitä koodittavilla geneeilla saattaa olla merkitystä tässä tautiprosessissa.

KIRJALLISUUS

Törmänen S, Lauhkonen E, Riikonen R, Koponen P, Huhtala H, Helminen M, Korppi M, Nuolivirta K. Risk factors for asthma after infant bronchiolitis. *Allergy* 2018; 73(4): 916–922.

Törmänen S, Korppi M, Teräsjarvi J, Vuononvirta J, Koponen P, Helminen M, He Q, Nuolivirta K. Polymorphism in the gene encoding toll-like receptor 10 may be associated with asthma after bronchiolitis. *Scientific Reports* 2017; 7(1): 2956.

Törmänen S, Teräsjarvi J, Lauhkonen E, Helminen M, Koponen P, Korppi M, Nuolivirta K, He Q. *TLR5* rs5744174 gene polymorphism is associated with the virus etiology of infant bronchiolitis but not with post-bronchiolitis asthma. *Health Science Reports* 2018; 1 (6):e28.

Törmänen S, Korppi M, Lauhkonen E, Koponen P, Teräsjarvi J, Vuononvirta J, Helminen M, He Q, Nuolivirta K. *Toll-like receptor 1 and 10* gene polymorphisms are linked to postbronchiolitis asthma in adolescence. *Acta Paediatrica* 2018; 107(1): 134–139.

IgG4-vasta-aineiden profiilit maapähkinäsiedätetyillä lapsilla ja nuorilla

Riikka Uotila¹, Anna Kaarina Kukkonen¹,
Dario Greco², Anna Susanna Pelkonen¹ ja
Mika Juhani Mäkelä¹

¹ Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala, Iho- ja allergiasairaala

² Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta (BioMediTech), Tampereen yliopisto ja Biotekniikan instituutti, Helsingin yliopisto

TAUSTA Maapähkinäsiedätys on osoittautunut tehokkaaksi hoitomuodoksi nostamaan oirekynnystä noin 80 -90 prosentilla hoitetuista lapsista ja nuorista. Siedätyshoidossa IgE-vasta-aineet vähenevät ja toisaalta IgG4-vasta-aineet lisääntyvät. Aikaisemmin tutkimme IgE-mikrosiruja maapähkinäsiedätetyillä potilailla ja havaitsimme, että IgE-taso siedätystä saaneilla potilailla laskee vain allergeenien Ara h 2 ja Ara h 6 kohdalla. (1) (2) Nämä allergeenit ovat maapähkinän tärkeimmät allergeenit, joille herkistyminen parhaiten ennustaa vaikeaoireista allergiaa. Tutkimuksen johtopäätöksenä saatoimme todeta, että maapähkinäsiedätys on tarkasti lajikohtaista. Se ei tuo uusia herkistymisiä eikä myöskään vaikuta muiden pähkinöiden vasta-ainetasoihin.

TARKOITUS Tässä tutkimuksessa jatkoimme maapähkinäsiedätettyjen potilaiden mikrosiruprofiilien tarkastelua. Tutkimme IgG4-mikrosirut ennen ja jälkeen siedätushoidon löytääksemme IgG4-vasta-aineprofiilien mahdollisia muutoksia.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimme 39 maapähkinäsiedätystä saaneen lapsen ja nuoren seeruminäytteet IgG4-mikrosiruissa. Lisäksi tutkimme 18 vastaavaa lasta ja nuorta, joilla oli todettu vakava maapähkinäallergia, mutta jotka eivät olleet saaneet siedätyshoitoa

vaan olivat jatkaneet vakavan ruoka-allergian tavanomaisella hoidolla eli välttödiетillä. Vertasimme IgG4-vasta-aineiden tasoja ennen ja jälkeen siedätyksen annosnostovaiheen. Vasta-aineet seulottiin mikrosiruilla, jotka sisältävät 112 allergeenia. Joukossa on maapähkinän tärkeimmät allergeenit, muiden pähkinöiden allergeeneja ja lisäksi pähkinöiden kanssa ristireagoivia allergeeneja sekä useita muita allergeeneja esimerkiksi eläinkunnasta.

TULOKSET Tutkimuksen aineistot on analysoitu vuosien 2017 ja 2018 aikana, ja tulokset on lähetetty julkaistavaksi kansainväliseen, vertaisarvioituun, allergia-alan julkaisuun.

KIRJALLISUUS

1. Kukkonen AK, Uotila R, Malmberg LP, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Double-blind placebo-controlled challenge showed that peanut oral immunotherapy was effective for severe allergy without negative effects on airway inflammation. *Acta Paediatr.* 2017;106:274-81.
2. Uotila R, Kukkonen AK, Greco D, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Peanut oral immunotherapy decreases IgE to Ara h 2 and Ara h 6 but does not enhance sensitization to cross-reactive allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1393-6.

Toleranssin kehittyminen ja herättäminen lasten ruoka-allergioissa

LL Jaakko Yrjänä, LK Emma Vidjeskog,
LK Oona Mustonen, LL Teppo Koski,
Dos. Virpi Glumoff, LT Teija Dunder,
FT Salla Kangas, FT Kirsi Harila,
LT Kaisa Pyrhönen, dos. Petri Kulmala

TAUSTA Ruoka-aineallergiat ovat yleisimpiä lasten kroonisia sairauksia. Ne aiheuttavat yksilölle merkittävää taloudellista ja elämänlaadullista haittaa sekä yhteiskunnalle lisäkustannuksia (1, 2). Runsaasta tutkimuksesta huolimatta vielä ei ole saatu selville, millä mekanismeilla toleranssi ruoka-aineille kehittyy tai kuinka sen voisi herättää. Pienten lasten ravitsemussuositukset ovat menneinä vuosikymmeninä vaihdelleet suunnasta toiseen. Tämä on saanut aikaan epätietoisuutta myös terveydenhuoltohenkilökunnan keskuudessa ja perheet voivat saada hyvin erilaisia ohjeita riippuen, keneltä sattuvat niitä kysymään (3).

TAVOITTEET Projektin tavoitteina on selvittää lastenneuvolan terveydenhoitajien ja lääkäreiden tietotasoa ja asenteita ruoka-allergioita ja ihottumia kohtaan (4), tutkia ruoka-allergioiden esiintymistä keskosilla sekä tutkia varhaisen systemaattisen kiinteiden ruokien aloituksen (5) ja perheille suunnatun ohjemateriaalin vaikutusta ruoka-allergioiden ja välttödieettien määrään 1 vuoden iässä.

AINEISTO JA MENETELMÄT Lastenneuvolahenkilökunnan tietämystä ja asenteita selvitettiin Webropol-pohjaisella kyselyllä. 22 lääkärinä ja 58 terveydenhoitajaa täytti kyselyn, jonka kysymykset pohjautuivat Käypä hoito –suosituksiin, lisäksi kysyttiin yleisiä asenteisiin liittyviä kysymyksiä. Osana tätä tutkimusta tehtiin 1-vuotiaiden lasten perheille kysely, jossa selvitettiin ruokaan liittyviä oireita, välttöruokavalioita, ruoka-allergioita ja atooppista ihottumaa. Keskosten ruoka-allergioita selvitettiin keräämällä vuosilta 2008-2012 kaikki OYS:n lastenklินิกassa hoidetut keskoset sekä heille täysaikaisina syntyneet verrokkit. Keskosista saatiin tiedot OYS:n Esko-sairauskertomusjärjestelmästä, verrokeista Oulun kaupungin Efficatietojärjestelmästä. Ruoka-allergian interventiotutkimuksessa rekrytoidaan yhteensä 1380 1 kk ikäistä lasta. Oulun lastenneuvolat on satunnaisesti interventio- ja kontrolliryhmiin. Interventioneuvoloissa jaetaan

tutkimukseen osallistuville perheille ohjepaketti, jossa ohjataan aloittamaan mahdollisuuksien mukaan kaikki kiinteät ruoat 4–6 kk iässä. Lisäksi materiaalissa kuvataan potentiaaliset ruokiin liittyvät oireet ja annetaan ohjeet niihin suhtautumisesta. Sekä interventio- että kontrolliryhmiin kuuluvat perheet vastaavat kuukausittain kyselyihin ruokavalion ja oireiden suhteen 1 vuoden ikään saakka. Vuoden iän jälkeen tarkastetaan välttödieetillä olevien tilanne ja kutsutaan tarvittaessa altistukseen lapset, joilla epäillään ruoka-allergiaa mutta sitä ei ole asianmukaisesti todettu.

ALUSTAVAT TULOKSET Kyselytutkimuksessa havaittiin, että terveydenhuoltohenkilökunnan tietoisuus ruoka-allergioista, atooppisesta ihottumasta ja ruokavalion laajentamisesta alle 1-vuotiailla on osin puutteellista. Lääkärin tietämys oli keskimäärin terveydenhoitajia parempaa. Kyselyyn osallistuneista lapsista ruoka-allergia oli todettu 4 % ja atooppinen ihottuma 13 %. Välttöruokavalio oli käytössä 23 % lapsista, näistä yli 80 % oli kyselytietojen pohjalta turhia.

Keskostutkimuksessa havaittiin, että keskosilla ei ole varhaisesta kiinteiden ruoka-aineiden aloituksesta huolimatta täysaikaisina syntyneitä enempää ruoka-allergioita tai atooppista ihottumaa yhden eikä kahden vuoden iässä. Lisäruokien mediaani aloitusikä korjatun iän mukaan oli kaikilla keskosilla 1.4 kk, lievästi ennenaikaisilla 1.9 kk, hyvin ennenaikaisilla 0.9 kk ja erittäin epäkypsillä 0.1 kk.

Interventiotutkimuksen analysointi on loppusuoralla, artikkeli on tarkoitus saada lehteen tämän vuoden aikana.

JOHTOPÄÄTÖS Tästä tutkimusprojektista saadaan merkittävää uutta tietoa ruoka-allergian riskitekijöistä sekä toleranssin ja ruoka-allergian kehittymisestä pienillä lapsilla. Tavoitteena on kehittää tulosten pohjalta jatkossa terveydenhuoltohenkilöstölle ja vanhemmille suunnatut työkalut yhtenäistämään ohjantaa ja helpottamaan perheiden arkea.

KIRJALLISUUS

1. Lieberman JA ja Sicherer SH. Quality of life in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 11:236–242, 2011.
2. Haahtela T ym. Kansallinen allergiaohjelma 2008–2018 – aika muuttaa suuntaa. *Suomen lääkäri*; liite 14: 9–21, 2008.
3. Gupta RS, Springston EE, Kim JS ym: Food Allergy Knowledge, Attitudes, and Beliefs of Primary Care Physicians. *Pediatrics*; 125: 126–132, 2010.
4. Yrjänä JMS, Bloigu R, Kulmala P. Parental confusion may result when primary health care professionals show heterogeneity in their knowledge, attitudes, and perceptions regarding infant nutrition, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 46(4):326–333, 2018.
5. Yrjänä JM, Koski T, Törölä H, Valkama M, Kulmala P. Very early introduction of semisolid foods in preterm infants does not increase food allergies or atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. S1081-1206(18)30527-1, 2018.

Allergiatutkimussäätiö 2018

45. vuosikirja