

<https://helda.helsinki.fi>

Lysinuurinen proteiini-intoleranssi

Tanner, Laura

2021

Tanner , L , Kärki , M , Heikkilä , J & Niinikoski , H 2021 , ' Lysinuurinen proteiini-intoleranssi ' , Duodecim , Vuosikerta. 137 , Nro 3 , Sivut 280-286 . < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16050.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/341087>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Laura Tanner, Mari Kärki, Jaana Heikkilä ja Harri Niinikoski

Lysinuurinen proteiini-intoleranssi

Lysinuurinen proteiini-intoleranssi (LPI) on harvinainen suomalaiseen tautiperintöön kuuluva arginiinin, ornitiinin ja lysiinin kuljetushäiriö suolen ja munuaistiehyiden solukalvoilla. Arginiinin ja ornitiinin puute aiheuttaa ureakierron toimintahäiriön, joka ilmenee proteiinipitoisen aterian jälkeisenä hyperammonemiana ja johtaa usein luontaiseen proteiiniaversioon. Lysiinin puute puolestaan vaikuttaa muun muassa kasvuun ja immuunipuolustukseen. Taudin hoito perustuu vähäproteiiniseen ruokavalioon, ureakierron toimintaa parantavaan L-sitrulliinisäisiin, lysiinitäydennykseen ja typensitojalääkitykseen. Tällä hoidolla lapsipotilaiden kasvu ja kehitys pystytään turvaamaan, ja he pystyvät usein elämään jokseenkin normaalia elämää. Lysinuurisen proteiini-intoleranssin komplikaatioista vakavimpia ovat toistaiseksi tuntemattomalla mekanismilla kehittyvä keuhkojen alveolaarinen proteinoosi ja munuaisten vajaatoiminta.

LPI on autosomaalinen, peittyvästi periytyvä suomalaiseen tautiperintöön kuuluva kationisten aminohappojen (arginiinin, ornitiinin ja lysiinin) kuljetushäiriö suolen ja munuaistiehyiden basolateraalilla solukalvoilla (1–4). Vaikka LPI on harvinainen, on se silti yksi yleisimpiä synnynnäisiä aineenvaihduntatauteja maassamme. Vuosittain Suomessa syntyy 0–2 uutta LPI-potilasta.

LPI:ssä arginiinin, ornitiinin ja lysiinin eritysvirtsaan on lisääntynyt ja näiden aminohappojen pitoisuudet plasmassa ovat poikkeavan pienet. Vastasyntyneet ovat usein oireettomia, ja oireet ilmaantuvat vasta ruokavalion proteiinipitoisuuden lisääntyessä. Keskeisiä oireita ovat oksentelu, kasvun hidastuminen, splenohepatomegalia ja lihasheikkous. Lisäksi potilailla on usein kombinoitunut hyperlipidemia ja verenkuvamuuutoksia (5–8). Keuhkojen alveolaarinen proteinoosi ja munuaisten vajaatoiminta ovat taudin vakavimpia seurauksia, joiden mekanismi on toistaiseksi epäselvä (9–12).

Historia

Lysinuurisen proteiini-intoleranssin (OMIM 222700) kuvasivat ensimmäisinä Jaakko Perheentupa ja Jarmo Visakorpi vuonna 1965, potilaat olivat vuosina 1956 ja 1963 syntyneet

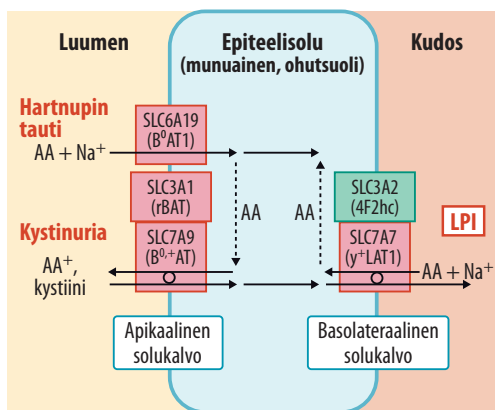
sisarukset (1). Kummankin lapsen oireet (ripuli, oksentelu, ruokahaluttomuus) ilmaantuivat, kun heidän rintaruokinnastaan siirryttiin proteiinipitoisempaan maitoon ja kiinteään ravintoon. Heidän kasvunsa todettiin hidastuneen sekä maksansa ja pernansa suurentuneen.

Sittemmin tauti on diagnosoitu usealla kymmenellä suomalaispotilaalla, joiden sukujuuret ovat keskimääräistä useammin Itä- ja Pohjois-Suomessa. Taudin geenivirhe paikannettiin kromosomiin 14 vuonna 1997, ja tautigenin tunnistivat samanaikaisesti kaksi eri tutkimusryhmää vuonna 1999 (13–15).

Genetiikka

LPI periytyy autosomaalisesti peittyvästi. Vanhemmat ovat tällöin yleensä terveitä geenivirheen kantajia, mutta myös äiti-lapsipareja on kuvattu. Taudin taustalla on mutaatio y+LAT-1-proteiinia koodaavassa geenissä *SLC7A7* (14–16). Kyseinen y+LAT-1-proteiini on solukalvolla sijaitsevan heterodimeerisen aminohaponkuljettajan alayksikkö epiteelisolun basolateraalilla solukalvolla (**KUVA 1**).

Kaikilla suomalaispotilailla yhtä lukuun ottamatta on todettu molemmilta vanhemmilta peritty sama suomalainen valtamutaatio c.895-2A>T p.(T299Ifs*10) eli LPI_{Fin}. Kyseinen mu-



KUVA 1. Lysinuurinen proteiini-intoleranssi (LPI) ja muut perinnölliset aminohaponkuljetushäiriöt, niihin liittyvät kuljetusproteiinit (suluissa) ja kuljetusproteiineja koodaavat geenit, joiden mutaatiot aiheuttavat kuljetushäiriön.

AA = aminohappo

taatio on yhden nukleotidin vaihtava geenin silmukointikohdan pistemutaatio, joka johtaa lukukehityksen muutokseen ja lyhentyneen proteiinin muodostumiseen. LPI:n esiintyvyys on suurin Suomessa, mutta myös tietyillä alueilla Italiassa ja Japanissa esiintyvyys on poikkeavan suurta (17,18).

Potilaita on kuvattu ympäri maailmaa kaikkiaan yli 200, ja muualla maailmassa mutaatiokirjo on erittäin laaja. Selvää fenotyyppi-genotyyppikorrelaatiota ei ole kuvattu, ja suomalaispotilaidenkin taudinkuva on hyvin vaihteleva, joskin keuhkokomplikaatioita saattaa esiintyä yleisemmin muilla kuin suomalaistaustaisilla potilailla (19).

Oireet ja löydökset

LPI ei löydy vastasyntyneiden aineenvaihduntatautiseulonnassa. Tyypillisimmillään LPI ilmenee jo varhaislapsuudessa ripulina, oksenteluna, lihasten velttoutena ja kasvun hidastumisena. Maksa ja perna voivat olla voimakkaasti suurentuneet (4). Verenkuivassa todetaan tyypillisesti lievä normosyyttinen anemia ja trombositopenia. Tavallisimpia LPI:hin liittyviä laboratoriolöydöksiä on koottu **TAULUKKON**.

Oireet ilmenevät siirryttäessä pelkästä rintaruokinnasta äidinmaidonkorvikkeeseen,

TAULUKKO. Lysinuuriselle proteiini-intoleranssille tyypillisiä laboratoriolöydöksiä.

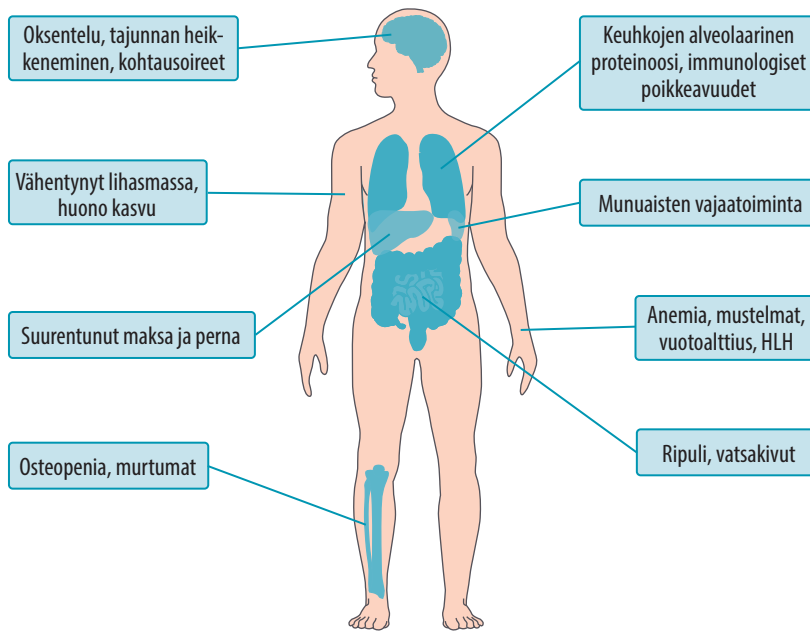
Ammoniakkipitoisuus	N tai ↑
Plasman aminohapot	
Lysiinipitoisuus	↓
Ornitiinipitoisuus	↓
Arginiinipitoisuus	↓
Hemoglobiinipitoisuus	N tai ↓
Verihiutalemäärä	↓
Leukosyyttimäärä	↓
Ferritiinipitoisuus	↑↑
Laktaattidehydrogenaasipitoisuus	↑
Kolesteroli- ja LDL-kolesterolipitoisuus	↑
Triglyseridipitoisuudet	↑
Kreatiinipitoisuus	N tai ↑
ALAT-pitoisuus	N tai ↑
Fibriinin D-dimeeri (FIDD) -pitoisuus	↑

N = normaali, ↑ = suurentunut, ↑↑ = voimakkaasti suurentunut, ↓ = pienentynyt

minkä vuoksi tilanne voidaan helposti tulkita esimerkiksi maitoallergiasta johtuvaksi. Osalle potilaista kehittyä jo varhain luontainen vastenmielisyytys eli aversio proteiinipitoisia ruokia kohtaan, mikä suojaa vakavilta ammoniakkipitoisuuden suurenemisilta mutta voi toisaalta viivästyttää diagnoosia jopa aikuisikään asti. Varsinkin pienten lasten liiallinen proteiinin saanti voi kuitenkin johtaa akuuttiin hyperammonemiaan. Joskus akuutti vaikea keuhko-oireisto voi olla taudin ensimmäinen oire.

Kasvu on usein hidasta koko lapsuusiän, ja murrosikä viivästyy. Lihassoimat ovat tavannomaista huonommat, ja vartalolihavuutta esiintyy. Osteopenia on tavallista, mutta patologisia murtumia esiintyy harvoin (20). Keuhkofibroosi on varsin tavallista, joskin harvoin oireista. Henkinen kehitys on normaalia, ellei potilas ole kärsinyt hyperammonemiaa. Osalla potilaista esiintyy munuaisten vajaatoimintaa jo lapsuusiässä. Tyypillisiä oireita ja löydöksiä on koottu **KUVAAN 2**. Vesirokko- ja pneumokokki-infektioit voivat olla poikkeavan vaikeita.

Avoterveydenhuollossa LPI tulisi pitää mielessä erityisesti, kun lapsella tai aikuisella todetaan proteiiniaversiota tai toistuvaa oksentelua sekä huono kasvu ja isokokoinen maksa tai perna. Diagnoosin varmistus kuuluu erikoissairaanhoitoon.



KUVA 2. Lysinuurisen proteiini-intoleranssin (LPI) oireet ja löydökset elimistössä. HLH = hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi

Diagnostiikka

Diagnosointi perustuu tyypilliseen löydökseen plasman ja virtsan aminohappoanalyysissä sekä suurentuneeseen virtsan orootihappopitoisuuteen (6). Plasmassa lysiiniin, arginiiniin ja ornitiiniin pitoisuudet ovat tyypillisesti pieniä ja vastaavasti glutamiiniin, alaniiniin ja glysiiniin suuria. Plasman ammoniakkipitoisuus voi olla suurentunut, sillä arginiini ja ornitiini ovat ureakierron väliaineenvaihduntatuotteita, joiden puute aiheuttaa aterianjälkeistä ammoniakkipitoisuuksien suurentumista. Lysiini puolestaan on välttämätön aminohappo, jonka puute vaikuttaa muun muassa kasvuun ja immunipuolustukseen.

Mikäli proteiinin saanti on ollut vajaata, lysiini- ja isoleusiinipitoisuudet voivat olla pieniä. Virtsasssa on tyypillisesti paljon, usein jopa massiivisesti arginiinia, ornitiinia ja erityisesti lysiiniä, mistä tauti on saanut nimensäkin. Plasman ferritiini- ja laktaattidehydrogenaasipitoisuudetkin ovat lähes kaikilla potilailla erittäin suuret, ja näillä tutkimuksilla voidaan jo avoterveydenhuollossa saada lisätukea diagnoosille. Plasman sinkkipitoisuus on yleensä suurentunut.

Kun LPI:tä epäillään tyypillisen aminohappolöydöksen takia, teetetään nykyisin käytännössä usein suoraan geenitutkimus. Suomalaispotilaiden tutkimiseen voidaan käyttää ensisijaisesti valtamutaatioon kohdennettua geenitutkimusta. Mikäli potilaalla on sukujuuria muualla kuin Suomessa tai valtamutaatiotutkimus jää negatiiviseksi, voidaan tehdä koko *SLC7A7*-geenin sekvensointi ja kopiokvantifikaatioanalyysi.

Yhä useammin LPI löytyy myös epäselvän aineenvaihduntataudin epäilyn vuoksi tehdyssä laajassa geenipaneelitutkimuksessa. Epäselvän geenilöydöksen yhteydessä diagnoosi perustuu kuitenkin edelleen tunnusomaisiin biokemiallisiin löydöksiin.

Hoito

Ravitsemushoito perustuu vähäproteiiniseen ruokavalioon (21). Imeväisikäisille suositeltu proteiinimäärä on yleensä 1–1,5 g/kg. Kasvu- ja kehityksen jälkeen tarvittavan proteiinin määrä pienenee ja on noin 0,8 g/kg eli aikuiset tarvitsevat noin 40–70 g/vrk.

Koska äidinmaito sisältää luontaisesti melko vähän proteiinia, voidaan LPI:tä sairastavaa vauvaa yleensä imettää normaalisti. Mikäli tarvitaan lisämaitoa tai äiti ei imetä lainkaan, annetaan vauvalle mahdollisimman vähäproteiinista äidinmaidonkorviketta. Mikäli tämä kuitenkin aiheuttaa liiallista proteiinikuormaa, voidaan lisäenergiaa antaa käyttämällä hiilihydraattia ja rasvaa sisältävää täydennysravintovalmistetta. Noin puolen vuoden iästä lähtien voidaan korvikkeen, vieroitusvalmisteen tai äidinmaidon lisänä käyttää myös proteiinittomia tai hyvin vähän proteiinia sisältäviä nestemäisiä erityisvalmisteita. Ne sopivat myös ruoanvalmistukseen.

Lisäruoat aloitetaan normaalisti 4–6 kk:n iässä, mutta toisinaan aiempi aloitus voi olla tarpeen huonon kasvun takia. Lisäruoista ensimmäisenä aloitetaan esimerkiksi perunan, bataatin tai hedelmäsoseiden antaminen, ja viljojen antaminen aloitetaan normaalisti 5 kk:n iässä. Lihan käyttö aloitetaan tavallista myöhemmin pieninä, tarkasti punnituina määrinä.

Ruokavalion suunnittelussa ja toteutuksessa saattaa auttaa tietyn vakioidun proteiinimäärän asettaminen jokaista ateriaa kohti. Lapsen kasvaessa proteiinimäärään pystytään lisäämään. Noin puolet proteiinista tulisi saada biologisesti laadukkaista lähteistä eli maidosta tai lihasta. Usein potilailla on kuitenkin aversio runsasproteiinisia ruokia kohtaan, jolloin nimenomaan kokolihan ja tavallisten maitotuotteiden käyttö jää luonnostaan vähäiseksi. Tällöin voi olla tarpeen käyttää välttämättömiä aminohappoja sisältävää erityisvalmistetta ruokavalion proteiinin laadun parantamiseksi.

Suomessa vähäproteiinisia viljavalmisteita, joista esimerkiksi jotkin gluteenittomat leivät ja pastat ovat sopivia, on kauppoissa tarjolla vain rajallisesti. Ulkomaisista nettikaupoista voi ostaa myös täysin proteiinittomia viljavalmisteita, esimerkiksi leipää, pastaa ja leivonnaisia. Koska proteiiniinsaantia rajoitetaan, täytyy riittävä energiansaanti usein turvata käyttämällä rasvalisää tai maltodekstriiniä sisältävää täydennysravintojauhetta (22).

Suolainen maku on monille potilaille mieluihen, ja suolansaanti on helposti liian runsasta (21). Maitotuotteiden tai vitamiinoidujen kas-

vimaitojen käyttö on yleensä niin vähäistä, että ruokavaliota tulee täydentää kalsiumvalmistella (vähintään 500 mg/vrk) ja D-vitamiinilla (vähintään 10 µg/vrk). Myös monivitamiinivalmiste on tarpeen, koska ruokavalio sisältää vähemmän esimerkiksi D-vitamiinia, B₂- ja B₁₂-vitamiineja sekä sinkkiä ja rautaa (21).

Tarvittaessa ruokavaliota täydennetään myös erikseen B₁₂-valmistella (1 mg/vrk) tai vaihtoehtoisesti annetaan B₁₂-vitamiinia ruiskeina 2–3 kk:n välein. Ravitsemuksen toteutumista seurataan säännöllisesti laboratoriotekoin. Koska veren rasva-arvot ovat usein suurentuneet, on suositeltavaa käyttää leivillä pehmeää kasvimagariinia ja ruoanvalmistuksessa juoksevaa margariinia ja kasviöljyä.

Sairauspäivinä LPI-potilailla on riski hyperammonemiaan, ja erillinen sairauspäiväruokavaliota on tarpeen. Tällöin ruokavalion proteiinimäärää pienennetään entisestään ja energiansaanti turvataan antamalla runsaasti hiilihydraatteja, esimerkiksi maltodekstriiniä sisältävää juomaa 2–3 tunnin välein (22).

Lääkehoito. LPI-potilaat käyttävät tabletteina tai jauheina annettavaa sitrulliiniä ja typpensitojalääkitystä (6). Sitrulliini on neutraali aminohappo, joka muuttuu elimistössä arginiiniksi ja ornitiiniksi ja parantaa siten ureakeron toimintaa. Sitä on saatavilla tablettimuodossa. Sitrulliiniä (ad 100 mg/kg/vrk) jaetaan aterioiden proteiinimäärän mukaan, ja potilaat voivat tarpeen mukaan säätää annosta itse. Olemme välttäneet suurempia sitrulliiniannoksia kuin 100 mg/kg/vrk ja tähänneet vain lievästi normaaliarvojen yllittävään seerumin sitrulliinipitoisuuteen (50–80 µmol/l).

Typensitojan (natriumbentsoaatti tai natriumfenyylibutyraatti ad 250 mg/kg/vrk, myös glyserolifenyylibutyraattia on käytetty) lisääminen hoitoon vähentää sitrulliinin tarvetta. Useat potilaat käyttävät myös lysiinitäydennystä (noin 20–30 mg/kg/vrk), mutta suuremmat lysiiniannokset aiheuttavat herkästi ripulia (23). Tavotteena on normaali tai lähes normaali seerumin lysiinipitoisuus. Mikäli karnitiinipitoisuus on pieni, olemme käyttäneet suun kautta annettavaa karnitiinia (600–2 000 mg/vrk) (24). On huomattava, ettei suuri ferritiinipitoisuus sulje pois LPI-potilaan raudanpuutetta.

Ydinasiat

- ▶ Lysinuurinen proteiini-intoleranssi on suomalaiseseen tautiperimään kuuluva harvinainen aineenvaihduntasairaus.
- ▶ Epäilyn taudista herättää useimmiten lapsen huono kasvu ja proteiiniaversio, mutta joskus diagnoosi voi viivästyä aikuisikään asti.
- ▶ Taudinkuva on moninainen, ja ensimmäinen oire saattaa olla myös akuutti keuhkosairaus, tajunnan heikkeneminen tai munuaisten toimintahäiriö.
- ▶ Hoito perustuu vähäproteiiniseen ruokavalioon ja lääkehoitoon.

Potilailla on usein kombinoitunut hyperlipidemia, jota aikuisilla hoidetaan statiinilääkityksellä (8). Myös mahdollista verenpainetauti tulisi hoitaa tehokkaasti. Useat lapsipotilaat ovat saaneet hyvän vasteen kasvuhormonihoitoon, jonka ei ole havaittu aiheuttaneen komplikaatioita (25).

Rokotukset. LPI-potilaiden tulee saada rokotusohjelman mukaiset rokotteet mukaan lukien pneumokokki- ja vesirokkorokotteet sekä kausi-influenssarokote. Myös lähipiiriin rokotesuojasta tulee huolehtia, koska osan potilaista rokotevaste on puutteellinen ja esimerkiksi vesirokko voi olla LPI-potilaalle jopa hengenvaarallinen (7).

Seuranta

Potilaita hoidetaan yhteistyössä heidän oman keskussairaalsensa ja yliopistosairaalan asiaan paneutuneiden asiantuntijoiden kesken. Tyyppillisesti lapset käyvät lääkärin ja ravitsemusterapeutin vastaanotolla 2–4 kertaa vuodessa ja aikuiset vuosittain. TYKS:n lastentautien aineenvaihduntapoliklinikka on vuosien aikana kerännyt kokemusta ja tietoa yli 50 suomalaisesta LPI-potilaasta. Kaikille potilaille ja heidän perheilleen tulisi aktiivisesti tarjota myös perinnöllisyysneuvontaa.

Pitkäaikaisennuste

Suurimmalla osalla LPI-potilaista on jo lapsuusiässä havaittavissa merkkejä munuaisten toiminnan heikkenemisestä, ja merkittävälle osalle kehittyy ajan myötä dialyysihoitoa ja munuaisensiirtoa edellyttävä munuaisten vajaatoiminta (11,12). Tilanne voi pysyä vakaana pitkiä aikoja ja pahentua sitten äkillisesti, mikä vuoksi munuaisten toiminnan huolellinen seuranta on tärkeää.

LPI-potilaiden plasman kreatiniinipitoisuus on usein suhteellisen pieni heidän vähäisen lihassmassansa vuoksi, joten seerumin kystatiini C:n ja virtsan beeta₂-globuliinin määritykset ovat suositeltavampia menetelmiä munuaisten toiminnan seurantaan (12). Vanhimmat tiedossamme olevat potilaat ovat yli 70-vuotiaita. Toisaalta taudin vakavimpiin komplikaatioihin liittyy etenkin lapsipotilailla edelleen merkittävä kuolemanriski.

Eriytilanteet

Edellä mainitun munuaisten vajaatoiminnan ohella yksi LPI:n vaikeimmista komplikaatioista on keuhkojen alveolaarinen proteinoosi, jossa keuhkoihin kertyy proteiinipitoista materiaalia. Ensioireet ovat usein tavanomaisen virusperäisen hengitystieinfektion kaltaiset, mutta tilanne voi etenkin lapsipotilailla edetä hyvin nopeasti henkeä uhkaavaksi, joten lieväkin hengenahdistusoire LPI-potilaalla edellyttää aina päivystyksellisiä sairaalaturkimuksia.

Taudin hoitona on akuuttitilanteessa empiirisesti käytetty suuriannoksista glukokortikoidihoitoa (prednisoloni 1–2 mg/kg/vrk) ja bronkoalveolaarista huuhtelua (BAL). Inhaloitavan sargramostiimin tehosta LPI-potilaiden alveolaarisen proteinoosin hoidossa on alustavaa näyttöä (26).

LPI:tä sairastavien naisten raskauksia ja synnytyksiä on kirjallisuudessa raportoitu useita, eikä raskauden ole todettu altistavan hyperamonemioille, joiden riski on lapsivuodeaikana kuitenkin lisääntynyt. Sen sijaan raskausmyrkytys- ja vuotokomplikaatoriski on suurentunut, ja useimmissa tapauksissa synnytyksen käynnistykseen tai keisarileikkaukseen on päädyt-

ty synnyttäjän voinnin vuoksi hieman ennen laskettua aikaa (27). Synnytyspaikaksi tulisi valita yksikkö, jossa on valmiudet mahdollisten komplikaatioiden, lähinnä keskосуuden ja äidin verenvuotojen hoitoon.

LPI-potilaiden verenvuotoriski on todettu suurentuneeksi. Paitsi synnytyksien myös leikkauksien yhteydessä on todettu verituotetankkauksia vaativia vuotoja. Kirurgisen toimenpiteen yhteydessä on suositeltavaa tarkistaa rutiinilaboratoriotutkimusten lisäksi verihiutale-määrä ja varautua mahdolliseen verituotteiden tarpeeseen. Potilaiden verihiutale-määrä on pienenkö, fibrinogeenipitoisuus pieni, D-dimeeripitoisuus suuri ja trombiini-antitrombiinikompleksin (TAT) ilmaantuminen verenkiertoon lisääntynyt (28).

Epäiltäessä laskimotukosta fibriinin D-dimeeri (FIDD) -arvojen tulkinta on vaikeaa, sillä LPI-potilaiden FIDD-pitoisuudet ovat yleensä suuret. Diagnoosin tuleekin perustua kuvantamislöydöksiin.

LPI-potilailla on kuvattu myös luuytimen erytrofagosytoosia ja muita hemofagosyyttiseen lymfohistiosytoosiin (HLH) liittyviä löydöksiä (19). Monet LPI:lle tyypilliset löydökset, esimerkiksi hyperferritinemia ja suurentunut perna, ovat itse asiassa HLH:n kanssa päällekkäisiä. Toistaiseksi on epäselvää, missä määrin LPI:hin liittyvää erytrofagosytoosia esiintyy myös niillä LPI-potilailla, joilla ei ole

akuutin luuytimen toimintahäiriön oireita. LPI:hin liittyy myös ilmeisesti akuutin infektion laukaiseman monielinvaurion riski.

LPI-potilaalta, jolla on kuumetta, oksentelua tai hengenahdistusta, tulee herkästi määrittää verenkuva ja tulehdusarvot, munuaisarvot ja ammoniakkipitoisuus sekä ottaa keuhkojen röntgenkuva. Todetut tai vahvasti epäillyt infektiot tulee hoitaa hoitokäytäntöjen mukaisilla mikrobilääkkeillä. LPI-potilaiden akuutit terveysongelmat tulisi aina selvittää kattavasti ja konsultoida herkästi perustaudin hoidosta vastaavia lääkäreitä. Huonokuntoinen potilas tulee viipymättä lähettää sairaalan päivystyspoliklinikkaan.

Lopuksi

LPI tulisi huomioida erotusdiagnostisena vaihtoehtona niin akuutisti oudosti sairastuneen lapsen kuin aikuispotilaankin hyperammemonian tai epäselvän keuhko- tai munuaissairauden yhteydessä. Kyseessä on useita eli elinryhmiä vaurioitava sairaus, jonka luonnollinen kulku tunnetaan toistaiseksi puutteellisesti ja johon liittyy jopa henkeä uhkaavien komplikaatioiden riski. LPI:tä tutkitaan aktiivisesti sekä Suomessa että ulkomailla, ja tavoitteena on erityisesti löytää keinoja taudin pitkäaikaiskomplikaatioiden ehkäisyyn ja hoitoon. ■

LAURA TANNER, LT, dosentti, lastentautien ja perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Kliinisen genetiikan yksikkö, HUS Diagnostiikkakeskus, Kliininen genetiikka ja farmakologia, Helsingin yliopisto / lääketieteellinen genetiikka ja perinnöllisyyslääketiede

MARI KÄRKI, LL, sisätauteihin erikoistuva lääkäri, väitöskirjatutkija
KYS
Turun yliopisto

JAANA HEIKKILÄ, ETM, ravitsemusterapeutti
TYKS, lasten ja nuorten klinikka

HARRI NIINIKOSKI, LT, lastentautien erikoislääkäri, lastenendokrinologi, lääketieteellisen ravitsemusopin professori
TYKS, lasten ja nuorten klinikka
Turun yliopisto, biolääketiede

SIDONNAISUUDET

Laura Tanner: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi Genzyme, Sobi, Shire, Kyowa Kirin, Centogene), luottamustoimet (Suomen Lääketieteellisen Genetiikan Yhdistyksen sihteeri 2015–2016, puheenjohtaja 2016–2018)

Mari Kärki: Ei sidonnaisuuksia

Jaana Heikkilä: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Nestle, Nutricia Oy, Sobi), luottamustoimet (Keliakialiiton ravitsemusjaoston toiminta)

Harri Niinikoski: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Alexion, Sanofi-Genzyme, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi-Genzyme, Novo Nordisk), hankkeet (Käypä hoito -työryhmien jäsen: Lihavuus ja Dyslipidemia)

VASTUUTOIMITTAJA

Pekka Lahdenne

KIRJALLISUUTTA

1. Perheentupa J, Visakorpi J. Protein intolerance with deficient transport of basic amino acids. Another inborn error of metabolism. *Lancet* 1965;2:813–6.
2. Norio R, Perheentupa J, Kekomäki M, ym. Lysinuric protein intolerance, an autosomal recessive disease. A genetic study of 10 Finnish families. *Clin Genet* 1971;214–22.
3. Rajantie J, Simell O, Perheentupa J. Basolateral-membrane transport defect for lysine in lysinuric protein intolerance. *Lancet* 1980;1:1219–21.
4. Nunes V, Niinikoski H. Lysinuric protein intolerance. Kirjassa: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, ym. toim. *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington 2006.
5. Simell O, Perheentupa J, Rapola J, ym. Lysinuric protein intolerance. *Am J Med* 1975;59:229–40.
6. Simell O. Lysinuric protein intolerance and other cationic aminoacidurias. Kirjassa: Scriver CS, Beaucert AL, Sly WS, ym. toim. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill 2001, s. 4933–56.
7. Lukkarinen M, Parto K, Ruuskanen O, ym. B and T cell immunity in patients with lysinuric protein intolerance. *Clin Exp Immunol* 1999;116:430–4.
8. Tanner LM, Niinikoski H, Nääntö-Salonen K, ym. Combined hyperlipidemia in patients with lysinuric protein intolerance. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:5145–50.
9. DiRocco M, Garibotto G, Rossi GA, ym. Role of haematological, pulmonary and renal complications in the long-term prognosis of patients with lysinuric protein intolerance. *Eur J Pediatr* 1993; 152:437–40.
10. Parto K, Kallajoki M, Aho H, ym. Pulmonary alveolar proteinosis and glomerulonephritis in lysinuric protein intolerance: case reports and autopsy findings of four pediatric patients. *Hum Pathol* 1994;25:400–7.
11. Tanner LM, Nääntö-Salonen K, Niinikoski H, ym. Nephropathy advancing to end-stage renal disease: a novel complication of lysinuric protein intolerance. *J Pediatr* 2007;150:631–4.
12. Kärki M, Nääntö-Salonen K, Niinikoski H, ym. Urine Beta2-microglobulin is an early marker of renal involvement in LPI. *JIMD Rep* 2016;25:47–55.
13. Lauteala T, Sistonen P, Savontaus ML, ym. Lysinuric protein intolerance (LPI) gene maps to the long arm of chromosome 14. *Am J Hum Genet* 1997;60:1479–86.
14. Borsani G, Bassi MT, Sperandeo MP, ym. SLC7A7, encoding a putative permease-related protein, is mutated in patients with lysinuric protein intolerance. *Nat Genet* 1999;21:297–301.
15. Torrents D, Mykkänen J, Pineda M, ym. Identification of SLC7A7, encoding y+LAT-1, as the lysinuric protein intolerance gene. *Nat Genet* 1999;21:293–6.
16. Torrents D, Estévez R, Pineda M, ym. Identification and characterization of a membrane protein (y+L amino acid transporter-1) that associates with 4F2hc to encode the amino acid transport activity y+L. A candidate gene for lysinuric protein intolerance. *J Biol Chem* 1998;273:32437–45.
17. Incerti B, Andria G, Parenti G, ym. Lysinuric Protein Intolerance – studies on 17 Italian patients. *Am J Hum Genet* 1993;53:908.
18. Koizumi A, Shoji Y, Nozaki J, ym. A cluster of lysinuric protein intolerance (LPI) patients in a northern part of Iwate, Japan due to a founder effect. *Hum Mutat* 2000;16:270–1.
19. Mauhin W, Habarou F, Gobin S, ym. Update on lysinuric protein intolerance, a multi-faceted disease retrospective cohort analysis from birth to adulthood. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:3.
20. Svedström E, Parto K, Marttinen M, ym. Skeletal manifestations of lysinuric protein intolerance. A follow-up study of 29 patients. *Skeletal Radiol* 1993;22:11–6.
21. Tanner LM, Nääntö-Salonen K, Venetoklis J, ym. Nutrient intake in lysinuric protein intolerance. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:716–21.
22. Van Hove JLK, Nyers S, Kerckhove KV, ym. Acute nutrition management in the prevention of metabolic illness: a practical approach with glucose polymers. *Mol Gen Metab* 2009;97:1–3.
23. Tanner LM, Nääntö-Salonen K, Niinikoski H, ym. Long-term oral lysine supplementation in lysinuric protein intolerance. *Metabolism* 2007;56:185–9.
24. Tanner L, Nääntö-Salonen K, Rashed MS, ym. Carnitine deficiency and L-carnitine supplementation in lysinuric protein intolerance. *Metab Clin Exp* 2008;57:549–54.
25. Niinikoski H, Lapatto R, Nuutinen M, ym. Growth hormone therapy is safe and effective in patients with lysinuric protein intolerance. *JIMD Rep* 2011;1:43–7.
26. Tanner LM, Kurko J, Tringham M, ym. Inhaled sargamostim induces resolution of pulmonary alveolar proteinosis in lysinuric protein intolerance. *JIMD Rep* 2017;34:97–104.
27. Tanner L, Nääntö-Salonen K, Niinikoski H, ym. Hazards associated with pregnancies and deliveries in lysinuric protein intolerance. *Metabolism* 2006;55:224–31.
28. Pitkänen HH, Kärki M, Niinikoski H, ym. Abnormal coagulation and enhanced fibrinolysis due to lysinuric protein intolerance associates with bleeds and renal impairment. *Haemophilia* 2018;24:e312–21.