

Satu Wedenoja ja Kaija-Leena Kolho

Akuutin kuivuman hoito poikkeaa tavanomaisesta

Synnyynnäinen kloridiripuli: mitä hoidossa ja päivystystilanteessa tulee muistaa?

Synnyynnäinen kloridiripuli (congenital chloride diarrhea, CLD) on harvinainen suomalaisen tautiperinnön tauti. Se aiheutuu peittyvästi periytyvistä *SLC26A3*-geenin virheistä. Toimimaton *SLC26A3*-proteiini johtaa kloridin sekä toissijaisesti natriumin ja veden imeytymishäiriöön ohutsuolen loppuosassa ja pakusuolella. Tauti ilmenee vetisenä ripulina jo sikiökaudella ja johtaa lapsiveden määrän lisääntymiseen. Syntymän jälkeen hoitamaton kloridiripuli aiheuttaa kuivuman, hypokloremian, hypokalemian ja metabolisen alkaloosin. Tautiin ei ole parantavaa hoitoa, mutta Suomessa 1960-luvulla kehitetyn suolakorvaushoidon ansiosta henkeä uhkaavat suola- ja nestetasapainon häiriöt ovat harvinaisia ja taudin pitkäaikaisennuste on hyvä. Akuutin kuivuman hoito poikkeaa kuitenkin tavanomaisesta. Kloridiripulipotilaila esiintyy liitännäissairauksia, joista tulehduksellinen suolistosairaus ja suolen ahtauma- ja tukkeumataipumus on opittu tunnistamaan vasta viime vuosina.

Vuonna 1945 kuvattiin uusi sairaus – synnyynnäinen alkaloosi ja ripuli (1,2). Kaksi vuosikymmentä myöhemmin suomalais-tutkijat totesivat taudin perusongelmaksi kloridipitoisen ripulin (3). Kloridiripulin natrium- ja kaliumkloridia sisältävä suolakorvaushoito otettiin käyttöön maassamme 1960-luvun lopulla, ja se mahdollisti potilaiden selviytymisen sekä normaalin kasvun ja kehityksen. Suolakorvaus on edelleen ainoa tehokas hoitomuoto, ja sen myötä taudin pitkäaikaisennuste on hyvä (4).

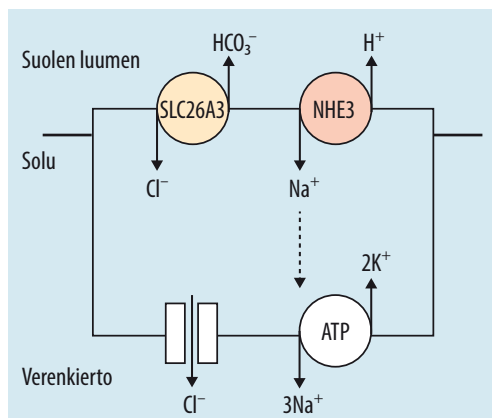
Tautitapausten rikastuminen Suomeen johti 1960-luvulla peittyvän periytymistavan tunnistamiseen. Kloridiripuli lisättiin yhdeksäntenä harvinaisena sairauteen suomalaisen tautiperintöön (5). Tautigeenin *SLC26A3* ja sen suomalaisen valtamutaation tunnistivat suomalais-tutkijat vuonna 1996 (6). *SLC26A3*-proteiini on keskeinen ohutsuolen loppuosan ja paksusuolen epiteelisolujen pinnalla oleva kloridin ja bikarbonaatin kuljettaja, jolla on äskettäin tunnistettu olevan rooli myös suoli-limakalvo-esteiden toiminnassa (7,8). Taudin patogeneesissä *SLC26A3*-kuljettajaproteiinin häiriintynyt

toiminta vaikuttaa myös natrium-vetyvaihtajan toimintaan, ja seurauksina ovat kloridin puutteellinen imeytyminen, bikarbonaatin puutteellinen erittyminen ja toissijaisesti natriumin ja veden imeytymisen häiriö (KUVA 1) (9).

Suuri osa raportoiduista kloridiripulipotilaisista on suomalaisia. Tautitapauksia on rikastunut myös Puolaan ja Lähi-idän alueelle (9). Uusia potilaita syntyy maassamme yksittäisiä muutaman vuoden välein, joten taudin harvinaisuus vaikeuttaa diagnosointia ja hoitoa. Kuvaamme tässä katsauksessa diagnosoinnin ja suolakorvaushoidon toteutuksen lisäksi akuutin kuivuman hoidon, joka poikkeaa tavanomaisesta. Myös kloridiripulin liitännäissairaudet ja erityisesti tulehduksellisten suolistosairauksien riski on tärkeää huomioida seurannassa.

Milloin epäillä kloridiripulia

Varhaisin kloridiripulin viite on runsas lapsiveden määrä, joka johtuu jo kohdussa alkavasta vetisestä ripulista. Toisen raskauskolmanneksen lopussa kaikukuvauksella voidaan todeta



KUVA 1. Kloridiripuliin liittyvä kuljettajaproteiini SLC26A3 sekä natrium-vetyvaihtajan toiminta (9). Taudin patogeneesissä SLC26A3-kuljettajaproteiinin häiriintynyt toiminta suolen epiteelisolujen pinnalla vaikuttaa myös natrium-vetyvaihtajan (NHE3) toimintaan, ja seurauksena on kloridin puutteellinen imeytyminen, bikarbonaatin puutteellinen erittyminen ja toissijaisesti natriumin ja veden imeytymisen häiriö, joka aiheuttaa osmoottisen ripulin.



KUVA 2. Vastasyntynyt kloridiripulipotilas. Voimakas vatsan turvotus tulee yleensä esiin heti syntymän jälkeen. (Kuva julkaistaan potilaan vanhemman luvalla).

sikiön voimakkaasti laajentuneet suolenmutkat. Potilaat syntyvät yleensä hieman ennenaikaisesti noin 32.–34. raskausviikolla. Syntymän jälkeen mekonium puuttuu ja vetistä ulostetta tulee runsaasti. Vatsan pinkeä turvotus (**KUVA 2**) saattaa herättää epäilyn suolitukokses-

ta ja johtaa virheellisesti laparotomiaan (10).

Kloridiripulissa uloste on hapanta, ja sen kloridipitoisuus on suuri (yli 90 mmol/l). Vastasyntyneellä on alkuvaiheessa hypokloremia (P-Cl-pitoisuus alle 100 mmol/l) ja hyponatremia (P-Na alle 130 mmol/l) sekä lievä asidoosi, joiden myötä kehittyy usein nopeasti hypokalemia ja metabolinen alkaloosi (9). Kuivuman takia paino vähenee ja vastasyntynyt kellastuu. Hoitamattomana aineenvaihduntahäiriö yhdessä kuivuman kanssa johtaa kuolemaan yleensä ensimmäisten elinviikkojen tai -kuukausien aikana (10). Kirjallisuudessa on kuitenkin kuvattu tapauksia, joissa kloridiripuli on diagnosoitu vasta myöhemmin lapsuudessa tai jopa aikuisena (11,12). Näiden harvojen potilaiden kroonista kuivumaa ja elektrolyyttivajetta on yleensä kompensoinut runsas ruokasuolan ja nesteen kulutus. Krooninen kuivuma ja suolavaje vaikeuttavat diagnoosia, sillä niiden seurauksena ripulin määrä vähenee selkeästi ja ulosteen kloridipitoisuuskin voi olla huomattavan pieni (10).

Diagnoosi

Kloridiripulin diagnoosi perustuu tyypilliseen taudinkuvaan ja ulosteen suureen kloridipitoisuuteen, joka ylittää 90 mmol/l neste- ja elektrolyyttivajeen korjauksen jälkeen (9,10). Selvissä tapauksissa ulosteen suuri kloridipitoisuus riittää vahvistamaan diagnoosin. Nykyään diagnoosi varmistetaan aina myös tunnistamalla SLC26A3-geenivirhe. Suomalaisilla potilailla on lähes aina sama homotsygoottinen eli molemmissa SLC26A3-geenin kopioissa esiintyvä geenivirhe c.951delGGT (p.V317del) (6). Erilaisia kloridiripuliin johtavia geenivirheitä on kuvattu kymmeniä, mutta ne kaikki johtavat samanlaiseen taudinkuvaan (13).

Erotusdiagnostiikassa on muistettava muut perinnölliset ripulitaudit, kuten synnynnäinen natriumripuli, glukoosi-galaktoosi-intoleranssi ja synnynnäinen sakkaroosi-isomaltaasin puutos (14–16). Myös toinen suomalaisen tautiperinnön tauti, synnynnäinen laktaasinpuute, voi aiheuttaa vastasyntyneen voimakkaan ripulin (17). Laktaasinpuutteessa ei kuitenkaan ole sikiöaikaista lapsiveden lisääntymistä, vaan oire

TAULUKKO 1. Kloridiripulipotilaan suolakorvaushoito ylläpidossa.

Kloridiripulipotilaan suolakorvaushoidon perusteet

Kloridiripulipotilaan suolakorvaushoito perustuu kokemukseen. Kloridin tarve on 3–10 mmol/kg/vrk, ja annos jaetaan yleensä kahteen ja vauvoilla ja pienillä lapsilla kolmeen annokseen. Näin korvausnesteen kerta-annoksen ottaminen onnistuu eikä nestemäärä ole liian iso.

Kloridin saanti lasketaan natriumkloridista (NaCl) ja kaliumkloridista (KCl) 1:1 molaarisessa suhteessa (puolet kloridista NaCl:sta ja puolet KCl:stä). Koska KCl:n molekyylipaino on suurempi, annettava KCl-määrä on aina grammoissa enemmän kuin NaCl-määrä (tällä voi tarkistaa, että on laskenut oikein).

NaCl- tai KCl-määrä = $0,5 \times \text{kloridin vuorokausiannos mmol} \times \text{kg} \times \text{NaCl:n tai KCl:n molekyylipaino}$.

Korvaushoito 2 x/vrk: laskettu NaCl-määrä ja laskettu KCl-määrä jaetaan kahdella.

Korvaushoito 3 x/vrk: lasketut määrät jaetaan kolmella. Näin saadaan yhteen annokseen tarvittava NaCl- ja KCl-määrä.

Esimerkki lapsipotilaan (10 kg) suolakorvaushoidosta kloridiannoksella 6 mmol/kg/vrk

$\text{NaCl} = 0,5 \times 6 \text{ mmol/kg/vrk} \times 10 \text{ kg} \times 58,44 \text{ g/mol} = 1,75 \text{ g/vrk}$

$\text{KCl} = 0,5 \times 6 \text{ mmol/kg/vrk} \times 10 \text{ kg} \times 74,55 \text{ g/mol} = 2,24 \text{ g/vrk}$

Nämä suolamäärät voidaan liuottaa yhdessä 150 ml:aan vettä, jolloin kolmesti päivässä annettuna yksi annos on 50 ml. Suola-annokset voidaan vauvaiän jälkeen muuttaa annosjauheiksi, jotka liuotetaan lasilliseen vettä ja annetaan kahdesti (tai kolmesti) päivässä kuten aikuisten hoidossa. Tarvittava kloridiannos on yksilöllinen.

Esimerkki aikuispotilaan (60 kg) suolakorvaushoidosta kloridiannoksella 3 mmol/kg/vrk

$\text{NaCl} = 0,5 \times 3 \text{ mmol/kg/vrk} \times 60 \text{ kg} \times 58,44 \text{ g/mol} = 5,26 \text{ g/vrk}$

$\text{KCl} = 0,5 \times 3 \text{ mmol/kg/vrk} \times 60 \text{ kg} \times 74,55 \text{ g/mol} = 6,71 \text{ g/vrk}$

Annos 2 x/vrk: yhdessä annoksessa NaCl 2,6 g ja KCl 3,4 g

Resepti kirjoitetaan annosjauhepuhusta, jossa on NaCl 2,6 g ja KCl 3,4 g. Ohje: yksi annospussi x 2/vrk, sekoitetaan lasilliseen vettä.

Potilaalle on hyvä ohjeistaa, että suolakorvausta voi ottaa tarvittaessa yksi tai kaksi ylimääräistä annosta, jos on esimerkiksi voimakasta hikoilua helteellä tai epäilee sairastuneensa äkilliseen vatsatautiin.

alkaa vasta rintamaidon laktoosin aiheuttamana. Erotusdiagnostiikassa tulee muistaa myös harvinainen munuaistiehyiden natriumin- ja kloridinkuljetuksen häiriö, Bartterin oireyhtymä, joka saattaa ilmetä jo sikiöaikana ja johtaa runsaaseen veden, kaliumin ja kalsiumin menetykseen (18). Näissä sairauksissa ja muissa ripulitaudeissa emäksinen uloste sulkee pois kloridiripulin mahdollisuuden (10).

Suolakorvaushoito

Suolakorvaushoidon tavoitteena on korjata henkeä uhkaava nestetasapainon häiriö sekä estää krooniseen kuivumaan liittyvä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivoituminen, hypokalemia ja vuosien kuluessa tapahtuva munuaisten vaurioituminen. Suolakorvauksen periaatteet esitetään **TAULUKOSSA 1**. Suolakorvaushoidon annos määritetään potilaan iän ja painon perusteella. Vastasyntyneelle suolaliuos annetaan laskimoon, mutta suun kautta antamiseen siirrytään mahdollisimman pian tämän jälkeen.

Suolakorvaushoidossa on tärkeää huomioida, että liian suuri suolamäärä pahentaa ripulia, sillä se lisää osmoottisella mekanismilla nesteen kulkeutumista suoleen. Jos potilaalla ei ole lainkaan ripulia, on se puolestaan merkki liian pienestä suola-annoksesta. Sopiva suola-annos löytyy kokeilemalla. Suolakorvaushoito on oireenmukaista, eikä se vaikuta taudin perusongelmaan eli SLC26A3-proteiinin toimintahäiriöön. Suolakorvaushoito on peruskorvattava ICD-10-diagnoosilla E87.8.

Kloridin tarve vähenee iän myötä, eikä pienten lasten annosta tarvitse suurentaa kasvun myötä, vaan annoksen valinta perustuu laboratorioarvojen ja virtsan kloridimäärän seurantaan sekä arvioon yöllisten ulosteiden runsaudesta. Riittämätön hoito johtaa kloridin täydelliseen puuttumiseen virtsasta, joten virtsan kloridipitoisuutta voidaan pitää kliinisenä suola-annoksen riittävyyden mittarina plasman elektrolyyttiarvojen ja veren happo-emästasapainon ohella (9). Pienten lasten virtsan kloridipitoisuus saattaa kuitenkin olla mittaamattoman pieni, ja testi soveltuu potilaan kliiniseen

TAULUKKO 2. Akuutin kuivuman tai ripulikorvausten korvaaminen.

Nesteenä 0,9 %:n vahvuinen NaCl-liuos.

El alkalisoivia nesteitä, sillä potilailla on taudistaan johtuva taipumus alkaloosiin.

Oma suolakorvaushoito jatkuu.

Jos potilas ei pysty ottamaan suolakorvaushoitoa suun kautta, hypokalemian riski on suurentunut ja vaatii tarkkaa seuranta. Tällaisessa tilanteessa ylläpito- ja nestetäydennys on hyvä lisätä KCl vähintään 50 mmol/l, mutta vaikeassa ripulissa on tavallista, että tarvitaan lisäksi kaliumkorjauksia.

Kloridiripuli lisää 0–7-vuotiaiden arvioitua nestetarvetta noin 120–300 ml/vrk ja tätä vanhempien nestetarvetta 500–700 ml/vrk.

Seurannassa on oleellista korjata hypokalemia. Alkaloosi on merkki riittämättömästä kloridikorvauksesta. Potilaat tarvitsevat akuutissa vaiheessa laboratorioseuranta hypokalemiaariskin takia.

Potilaalla olisi hyvä olla tämä ohje esim. omassa matkapuhelimessaan päivystystilanteiden varalta.

seurantaan vasta 3–5 vuoden iästä alkaen (emeritusprofessori Christer Holmberg, suullinen tiedonanto).

Potilaiden uloste on vetistä läpi elämän, ja monilla heistä on lapsuusiän jälkeenkin yöllistä tuhrimista. Tuoreessa seurantatutkimuksemme useimmat kloridiripulipotilaat ilmoittivat elämänlaatunsa hyväksi (mediaani 6 asteikolla 1–7, jossa suurempi numero kuvastaa parempaa koettua elämänlaatua). Ulostuskertojia oli vuorokaudessa useimmiten kuusi tai enemmän, mutta merkittäviä vatsakipuja potilailla ei ollut (19). Potilaat tottuvat ripulioireeseen, vain harva kokee sen häiritseväksi arjessa eikä tautiin liity aikuisuudessa merkittävää vatsan turvotusta (4). Yöllinen tuhriminen voi kuitenkin aiheuttaa ongelmia, ja osa potilaista tarvitsee yöllistä vaippaa tai muuta suojaa. Olemme ohjeistaneet muutamia nuoria potilaita kokeilemaan yökastelupotilaille tarkoitettuja housuja.

Moni potilas turhautuu suolakorvaushoitoon, sillä suola-annoksen unohtaminen ei välittömästi vaikuta vointiin tai ulostuskertojen määrään. Vastaavasti liian pieni suola-annos ja kuivuma voivat johtaa vähentyneeseen ripulin määrään. On tavallista, että suolakorvaus ei iän myötä toteudu suunnitellusti. Potilaan ja lapsipotilaiden perheen kanssa on tärkeää keskustella hoidosta ja miettiä yksilöllisesti parhaiten

soveltuvia ratkaisuja sen toteuttamiseen. Myös aikuispotilaille on syytä korostaa suolakorvaushoidon ja seurannan merkitystä. Kun potilaat itse arvioivat elämänlaatunsa arjessa hyväksi, moni lopettaa seurantakäynnit ja kokee ne turhauttaviksi, koska lääkäri ei yleensä tunne sairautta. Erityisesti varhaislapsuuden huono hoitotasapaino voi johtaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen ja jopa munuaissiirron tarpeeseen. Suomalaispotilaista noin neljäsosalla on todettu viitteitä munuaisten toiminnan heikentymisestä (9).

Gastroenteriitti voi olla vaarallinen

Normaalisti ripulipotilaille kehittyvän asidoosin sijaan kloridiripulipotilaille kehittyy lisääntyneen ripulin myötä metabolinen alkaloosi. Vakava kuivuma ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaation seurauksena kehittyvä hypokalemia sekä metabolinen alkaloo si voivat kehittyä nopeastikin gastroenteriitin tai muun infektion kuten lapsuusiän hengitystieinfektion seurauksena. Kuivumatilanteissa potilaita on turvallisinta seurata sairaalassa. Akuutin kuivuman korjaus esitetään **TAULUKKO 2**. Nestehoidossa tärkeitä ovat bikarbonaattipitoisten liuosten välttäminen, riittävä hypokalemian korjaaminen ja kaliumtasapainon ylläpito.

Suomalaisaineistossa akuutteja sairaalahoitaisia gastroenteriittejä oli keskimäärin kolme ensimmäisten viiden elinvuoden aikana, minkä jälkeen infektiot olivat yksittäisiä ja vakavat kuivumatilanteet harvinaisia (4). Useimmat nuoret ja aikuiset potilaat ovat oppineet ottamaan ylimääräisen suola-annoksen estääkseen gastroenteriitin aiheuttaman kuivumisen.

Liitännäissairaudet

SLC26A3-proteiinin toiminnanvaja us johtaa merkittävästi suurentuneeseen riskiin sairastua tulehdukselliseen suolistosairauteen (inflammatory bowel disease, IBD). Tämä on havaittavissa sekä kloridiripulipotilailla että taudin hiirimallissa (20,21). Vaikka tarkka mekanismi on epäselvä, vähäinen SLC26A3-geenin ilmentyminen vaikuttaa olevan itsenäinen tulehdus-

sellisen suolistosairauden erityispiirre (21). Lisäksi SLC26A3-proteiinilla on keskeinen osa suoli-limakalvoesteen toiminnassa (8). Vaikka puuttuva SLC26A3:n ilmentyminen on myös suoliston adenoomien ja adenokarsinoomien erityispiirre ja SLC26A3-mutaatioiden kantajuus on liitetty suolistosyöpäris-kiin, kloridiripulipotilailla ei maassamme ole havaittu merkittävää suoliston syöpien riskiä (22).

Kloridiripuliin ei lähtökohtaisesti liity suolitulehdusta, joten ulosteen kalprotektiinipitoisuus on yleensä normaali, ja sitä voidaan käyttää tavanomaiseen tapaan seulomaan suolitulehdusta (19). Suolistotulehdus voi ilmaantua jo lapsuusiässä (9,19,20). Euroop-palaisessa monikeskustutkimuksessa tulehduksellisen suolistosairauden esiintyvyys oli nuorten joukossa 17 %. Sairaus on useimmiten Crohnin taudin kaltainen, ja leikkaushoi-don tarve on suuri suolen ahtaumataipumuk-sen vuoksi (20). Kloridiripulipotilailla on taipumus myös suolen vetovaikeuksiin, ja po-tilaat saattavat joutua päivystyksellisesti arvi-oon akuutin suolentukkeuman vuoksi. Syytä tähän ei tiedetä. Vaikka potilailla on aina erit-täin löysä uloste, tautiin ei kuulu voimakkaita vatsakipuja. Siksi kloridiripulipotilaan vatsa-kipuoireet tulee selvittää huolellisesti muis-taen, että potilaiden suolen vetovaikeuksien, suolen ahtauman ja tulehduksellisen suolis-tosairauden riski on lisääntynyt.

SLC26A3-proteiini on suoliston lisäksi tär-keä anioninvaihtaja miehen lisääntymiselimis-tössä. Puutteellisen nesteen ja suolojen imey-tymisen seurauksena kloridiripulipotilailla on taipumus lisäkiveksen kookkaiden siemen-nesterakkuloiden muodostumiseen ja heidän hedelmällisyytensä on heikentynyt (23). Sie-menplasma on hapanta ja sen kloridipitoisuus on suuri. Siittiöiden määrä on pieni ja niiden liikkuvuus heikko. Osa suomalaismiehistä on kuitenkin onnistunut saamaan lapsia ilman hedelmöityshoitoja ja osa hoitojen avulla (9).

Suolen mikrobisto

Kloridiripulipotilaan suolen mikrobisto on muuntunut, ja tuoreen tutkimuksemme mu-

Ydinasiat

- ▶ Vastasyntyneen nestetäyteinen suolisto on erotusdiagnostinen haaste imeyty-mishäiriöiden ja kirurgisesti hoidettavien tilojen osalta.
- ▶ Kloridiripulipotilailla on taipumus hy-pokloremiaan, hypokalemiaan ja alkaloo-siin.
- ▶ Kloridiripulipotilaiden akuutin kuivuman hoidossa ei saa käyttää alkalisoivia nes-teitä.
- ▶ Jokaisella potilaalla tulisi olla esimerkiksi matkapuhelimeensa tallennettuna ohje kuivuman nestehoidon pääperiaatteista näytettäväksi päivystystilanteissa.
- ▶ Kloridiripulipotilaiden riski sairastua suo-len ahtaumaan ja tulehdukselliseen suo-listosairauteen on suurentunut.

kaan erityisesti valtaflooraan kuuluvien *Rumi-nococcaceae*- ja *Lachnospiraceae*-heimojen osuus on suhteellisesti vähentynyt ja proteobaktee-rien osuus on lisääntynyt. Potilaiden, joiden kuidun- ja laktoosinsaanti oli suurta, suolen mikrobisto oli enemmän terveiden verrokkien kaltainen. Runsas sakkaroosin saanti heijastui muuntuneeseen mikrobistoon. Omassa tutki-muksessamme emme havainneet eroa suolen mikrobistossa kloridiripulipotilaiden ryhmässä tulehduksellista suolistosairautta sairastavien ja muiden kloridiripulipotilaiden välillä (19).

Ravinnon kuidun pilkkoutuessa syntyvällä lyhytketjuisella rasvahapolla butyraatilla on tulehdusta vähentäviä ominaisuuksia, ja buty-raatin ajatellaan edistävän suoliston limakal-von terveyttä. Etenevässä (prospektiivisessä) tutkimuksessamme, jossa kloridiripulipotilaat aloittivat suun kautta natriumbutyraatin, vain kaksi potilasta kuudestatoista koki hoidosta hyötyä, ja useimmat eivät sietäneet päivittäis-tä butyraattiannosta vaan kokivat sen lisäävän vatsaoireita (19). Oma tutkimuksemme ei siis vahvistanut aiempia, alustavia havaintoja bu-tyraatin hyödyistä potilaiden suolioireiden vä-hentämisessä (24–26). Aiemmin ripulioireen

vähentämiseen on kokeiltu myös kolestyramiinia, mutta sillä on saatu vain lyhytaikainen ja ohimenevä vaikutus suolen toimintaan (9).

Lopuksi

Kloridiripuli on tyypillinen harvinaissairaus. Sen taustalla on yksittäisen geenin virhe, ja potilaita on kuvattu kirjallisuudessa muutamia satoja. Harvinaisuus vaikeuttaa diagnosoimista ja hoidon toteutusta. Aikuispotilaat jäävät usein vaille asianmukaista seurantaa ja tukea. Transitiota eli hoidon ja seurannan siirtymistä lastenlääkäreiltä aikuislääkäreille on syytä kehittää, ja on tarpeen lisätä tietoisuutta kloridiripulin

taudinkuvasta ja pyrkiä kehittämään aikuispotilaidenkin hoitoa. Lisäksi taudin akuuttihoito poikkeaa tavanomaisesta. Kuten muidenkin yhden geenin aiheuttamien sairauksien, myös kloridiripulin täsmähoito voi tulevaisuudessa tulla mahdolliseksi geenihoidojen kehittyessä. Kliinikon näkökulmasta on tärkeintä muistaa kloridiripulin mahdollisuus jo raskauden aikana runsasta lapsiveden määrää ja vastasyntyneen ripulin aiheuttajaa selvitettyä. Hoidetun sairauden ennuste on hyvä. Myös ripulioireen vaikutus potilaiden arkeen on hallittavissa ja heidän elämänlaatussa on hyvä, mikäli liitännäissairaudet kuten tulehduksellinen suolistosairaus eivät aiheuta ongelmia. ■

SATU WEDENOJA, LT, erikoislääkäri, tutkijatohtori
Helsingin yliopisto ja Folkhälsanin tutkimuskeskus

KAIIJA-LEENA KOLHO, professori, ylilääkäri, lastengastroenterologi
Helsingin yliopisto ja HUS

VASTUUTOIMITTAJA
Otto Helve

SIDONNAISUUDET

Satu Wedenoja: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Exeltis, Besins Healthcare), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda), muut sidonnaisuudet (MediNice Group Oy, osakkeenomistaja)

Kaija-Leena Kolho: Apuraha (Lastentautien tutkimussäätiö, Valtion tutkimusrahoitus (HUS)), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Suomen gastroenterologiayhdistys), luottamustoimet (Käypä hoito -suositustyöryhmän jäsen: Keliakia; Pienten lasten ruoka-allergia), muut sidonnaisuudet (konsultaatiopalkkioita Abbvie, Biocodex, Tillotts Pharma)

KIRJALLISUUTTA

- Darrow DC. Congenital alkalosis with diarrhea. *J Pediatr* 1945;26:519–32.
- Gamble JL, Fahey KR, Appleton J, ym. Congenital alkalosis with diarrhea. *J Pediatr* 1945;26:509–18.
- Perheentupa J, Eklund J, Kojo N. Familial chloride diarrhoea ("Congenital alkalosis with diarrhoea"). *Acta Paediatr Scand* 1965;159:119–20.
- Hihnala S, Höglund P, Lammi L, ym. Long-term clinical outcome in patients with congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:369–75.
- Norio R, Nevanlinna HR, Perheentupa J. Hereditary diseases in Finland; rare flora in rare soul. *Ann Clin Res* 1973;5:109–41.
- Höglund P, Haila S, Socha J, ym. Mutations of the Down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat Genet* 1996;14:316–9.
- Moseley RH, Höglund P, Wu GD, ym. Downregulated in adenoma gene encodes a chloride transporter defective in congenital chloride diarrhea. *Am J Physiol* 1999;276:G185–92.
- Kumar A, Priyavada S, Ge Y, ym. A novel role of SLC26A3 in the maintenance of intestinal epithelial barrier integrity. *Gastroenterology* 2021;160:1240–55.e3.
- Wedenoja S, Höglund P, Holmberg C. Synnynnäinen kloridiripuli. *Duodecim* 2008;124:2825–33.
- Holmberg C. Congenital chloride diarrhoea. *Clin Gastroenterol* 1986;15:583–602.
- Lok KH, Hung HG, Li KK, ym. Congenital chloride diarrhea: a missed diagnosis in an adult patient. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1328–9.
- Masip E, Donat E, Polo B, ym. Recurrent metabolic alkalosis in a cystic fibrosis patient: coexistence with congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Genet* 2020;9:44–7.
- Wedenoja S, Pekansaari E, Höglund P, ym. Update on SLC26A3 mutations in congenital chloride diarrhea. *Hum Mutat* 2011;32:715–22.
- Janecke AR, Heinz-Erian P, Yin J, ym. Reduced sodium/proton exchanger NHE3 activity causes congenital sodium diarrhea. *Hum Mol Genet* 2015;24:6614–23.
- Martin MG, Turk E, Lostao MP, ym. Defects in Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) trafficking and function cause glucosylactose malabsorption. *Nat Genet* 1996;12:216–20.
- Ouwendijk J, Moolenaar CE, Peters WJ, ym. Congenital sucrase-isomaltase deficiency. Identification of a glutamine to proline substitution that leads to a transport block of sucrase-isomaltase in a pre-Golgi compartment. *J Clin Invest* 1996;97:633–41.
- Torniainen S, Savilahti E, Järvelä I. Synnynnäinen laktaasinpuute – arvioitua yleisempi sairaus? *Duodecim* 2009;125:766–70.
- Kömhoff M, Laghmani K. Pathophysiology of antenatal Bartter's syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26:419–25.
- Wedenoja S, Saarikivi A, Mäklönen J, ym. Fecal microbiota in congenital chloride diarrhea and inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2022;17:e0269561.
- Norsa L, Berni Canani R, Duclaux-Loras R, ym. Inflammatory bowel disease in patients with congenital chloride diarrhoea. *J Crohns Colitis* 2021;15:1679–85.
- Xiao F, Juric M, Li J, Riederer B, ym. Loss of downregulated in adenoma (DRA) impairs mucosal HCO₃⁻ secretion in murine ileocolonic inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:101–11.
- Hemminki A, Höglund P, Pukkala E, ym. Intestinal cancer in patients with a germline mutation in the down-regulated in adenoma (DRA) gene. *Oncogene* 1998;16:681–4.
- Höglund P, Hihnala S, Kujala M, ym. Disruption of the SLC26A3-mediated anion transport is associated with male subfertility. *Fertil Steril* 2006;85:232–5.
- Wedenoja S, Holmberg C, Höglund P. Oral butyrate in treatment of congenital chloride diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2008;103:252–4.
- Canani RB, Terrin G, Cirillo P, ym. Butyrate as an effective treatment of congenital chloride diarrhea. *Gastroenterology* 2004;127:630–4.
- Canani RB, Terrin G, Elce A, ym. Genotype-dependency of butyrate efficacy in children with congenital chloride diarrhea. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:194.