

Synnynnäinen kloridiripuli

Synnynnäinen kloridiripuli on harvinainen peittyvästi periytyvä sairaus, joka kuuluu suomalaiseen tautiperintöön. Se aiheutuu kromosomissa 7 sijaitsevan *SLC26A3*-geenin virheistä, joiden seurauksena suolen epiteelisolujen pinnalla olevan tärkeimmän anionivaihtajan toiminta häiriintyy. Kloridi-bikarbonaattikuljetuksen häiriö johtaa kloridin ja toissijaisesti myös natriumin ja veden puutteelliseen imeytymiseen sekä krooniseen, josikiökaudella alkavaan ripuliin. Syntymän jälkeen hoitamaton kloridiripuli johtaa henkeä uhkaaviin suola- ja nestetasapainon häiriöihin. Suolakorvaushoito, natrium- ja kaliumkloridin yhdistelmä, mahdollistaa kuitenkin potilaiden normaalin kasvun ja kehityksen sekä suotuisan pitkäaikaisennusteen. Potilaiden seurannassa on keskeistä myös taudin muiden ilmenemismuotojen, erityisesti tulehdussellisten suolistosairauksien ja miespotilaiden heikentyneen hedelmällisyyden toteaminen ja hoitaminen.

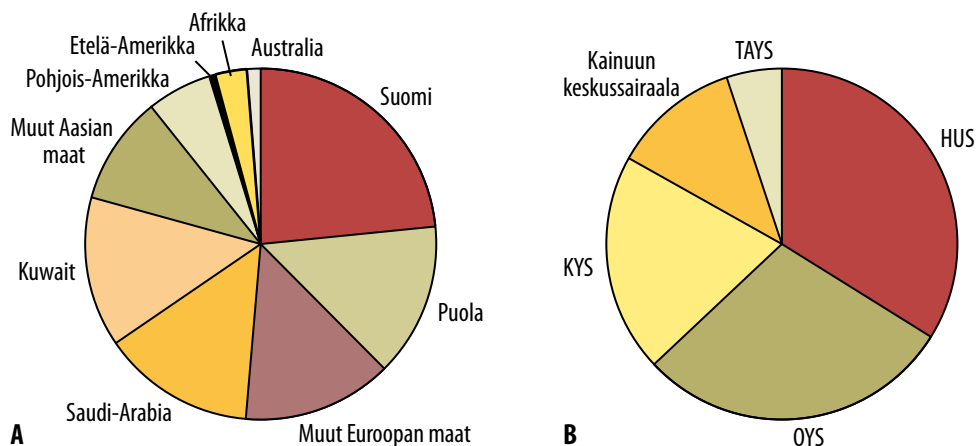
Vuonna 1945 julkaistiin raportit kahdesta yhdysvaltalaisesta potilaasta, jotka kärsivät aiemmin kuvaamattomasta oireyhtymästä, synnynnäisestä alkaloosista ja ripulista (Darrow 1945, Gamble ym. 1945). Pari vuosikymmentä myöhemmin samanlaisia tautitapauksia todettiin myös Suomessa. Potilaiden runsas määrä ja kerääntyminen tiettyihin suomalaisperheisiin johtivat taudin perinnöllisen luonteen selvittämiseen ja hoitovaihtoehtojen etsimiseen (Perheentupa ym. 1965). Suomalaisitutkijat havaitsivat, että tämän yleensä varhain vastasynty-

neisyyskaudella kuolemaan johtavan taudin perusongelma onkin alkaloosin sijaan kloridipitoinen ripuli. Tauti nimettiin synnynnäiseksi kloridiripuliksi (congenital chloride diarrhea, CLD) ja liitettiin myöhemmin osaksi harvinaisten tautien kokonaisuutta, suomalaista tautiperintöä (Norio ym. 1973). Maassamme 1960-luvun lopulla kehitetty suolakorvaushoito on edelleen kloridiripulin ainoa tunnettu ja tehokas hoito. Se ei vähennä ripulin määrää mutta mahdollistaa suolajen riittävän imeytymisen, normaalin suola- ja happo-emästasapainon ylläpidon sekä potilaiden normaalin kasvun ja kehityksen (Holmberg 1986).

Ilmaantuvuus

Kloridiripulitapauksia on raportoitu yhteensä noin 250. Yksittäisiä potilaita on kaikilla mantereilla, mutta tapausten maantieteellinen jakauma on hyvin epätasainen (**KUVA 1A**). Yli viidesosa kaikista raportoiduista potilaista on suomalaisia. Taudin ilmaantuvuus on maassamme noin 1:30 000–40 000, eli uusia potilaita syntyy vuosittain keskimäärin yksi tai kaksi (Höglund ym. 1999).

Useiden muiden suomalaisen tautiperinnön tautien tavoin kloridiripuli periytyy autosomissa peittyvästi, ja potilaiden sukujuuret keskittyvät erityisesti myöhäisen asutuksen alueille Itä-Suomeen ja Kainuuseen (Norio ym. 1971 ja 1973). Potilastapausten painottuminen maamme itä- ja pohjoisosiin on yhä edelleen nähtävissä elossa olevien suomalaispotilaiden (ikäjakauma 0–45 v) asuinpaikkojen jakautumisessa eri sairaaloiden alueille (**KUVA 1B**).



KUVA 1. A) Kloridiripulitapausten (n = 250) jakautuminen eri maiden ja maanosien kesken PubMed-tietokantahaun perusteella (www.pubmed.gov). **B)** Suomalaisten kloridiripulipotilaiden (n = 58) jakautuminen eri sairaaloiden alueille.

Patofysiologia

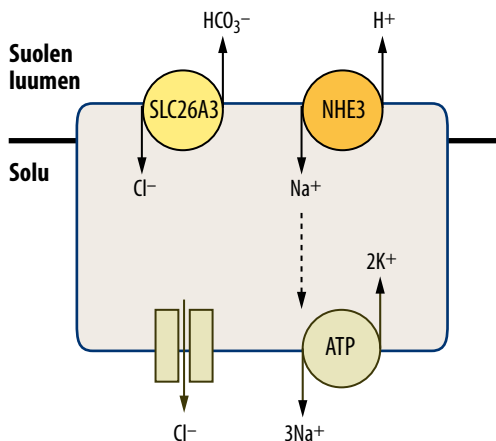
Kloridiripuli aiheutuu kromosomissa 7q31.1 sijaitsevan *SLC26A3*-geenin (solute carrier family 26 member 3) virheistä (Höglund ym. 1996). Erilaisia tautiin johtavia geenivirheitä on kuvattu useita kymmeniä. Kaikki geenivirheet johtavat kuitenkin hyvin samantyyppiseen taudinkuvaan, eikä kloridiripuliin tietävästi liity ilmiön vaihtelua (Mäkelä ym. 2002).

Suomessa lähes kaikilla kloridiripulipotilailla on sama homotsygoottinen eli molemmissa *SLC26A3*-geenin kopioissa esiintyvä geenivirhe c.951delGGT (p.V317del). Tämän geenivirheen oireettomia kantajia on Itä-Suomessa noin 1 % väestöstä, Länsi-Suomessa selkeästi vähemmän (Höglund ym. 1996). Myös muissa runsaamman ilmaantuvuuden maissa kuten Puolassa ja Lähi-idän valtioissa kloridiripulin taustalta löydetään yleensä tietty geenivirhe eli niin kutsuttu valtamutaatio. Sitä vastoin yksittäisten, eri puolilta maailmaa raportoitujen potilaiden taudin taustalla on yleensä ainutkertainen geenivirhe tai harvinaisten geenivirheiden yhdistelmä (Mäkelä ym. 2002).

SLC26A3-geenin proteiinituote on suolen epiteelisolujen pinnan tärkein anionivaihtaja, jonka toiminnan häiriintyminen johtaa klori-

din sekä toissijaisesti myös natriumin ja veden imeytymisen häiriöön (KUVA 2) (Höglund ym. 1999, Moseley ym. 1999). Hoitamattomassa kloridiripulissa potilaille kehittyy hypokloremia, metabolinen alkaloosi ja hyponatremia. Kroonisen kuivuman seurauksena reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä aktivoituu, mikä johtaa lisääntyneeseen munuaisten kaliumineritykseen ja edelleen hypokalemiaan (Holmberg 1978 ja 1986).

Ruoansulatuskanavassa *SLC26A3*-geeni ja -proteiini ilmentyvät erityisen runsaasti ohutsuolen loppuosassa eli terminaalissa ileumissa ja paksusuolen epiteelin pinnalla (Höglund ym. 1996). Vähäisempiä määriä proteiinia ilmentyy myös duodenumin pintaepiteelissä (Jacob ym. 2002). *SLC26A3*-geenin ilmentyminen on normaalia vähäisempää tulehduksellisissa suolistosairauksissa, kun taas suoliston adenoomassa ja adenokarsinoomassa geeni ei ilmenny lainkaan (Schweinfest ym. 1993, Yang ym. 1998). *SLC26A3*-geeniä ilmentyy myös ruoansulatuskanavan ulkopuolella: munuaisten kortikaalisissa kokoojaputkissa, hikirauhasen epiteelisoluissa sekä useassa kohtaa miehen lisääntymiselimistöä – kehittyvissä siittiöissä, kiveksen viejätiehyissä, lisäkiveksen tiehyissä ja rakkularauhasen pintaepiteelissä (Hihnala ym. 2006b, Wedenoja ym. 2008). Vaikka klo-



KUVA 2. SLC26A3-kuljettajaproteiini toimii suolen epiteelisolujen pinnalla yhteistoiminnassa ioninkuljettajien, erityisesti natrium-vetyvaihtaja NHE3:n kanssa. Kun SLC26A3-kuljettajaproteiinin toiminta häiriintyy, seurauksena on kloridin puutteellinen imeytyminen, bikarbonaatin puutteellinen erittyminen ja toissijaisesti natriumin ja veden imeytymisen häiriö. Natriumkloridin ja veden puutteellinen imeytyminen yhdessä ulosteiden happamuuden kanssa aiheuttavat kloridiripulille tyypillisen osmoottisen ripulioireen.

ridiripulin kliinisesti merkittävin oire on ripuli, kloridiripuligeenin toiminnan häiriintyminen suoliston ulkopuolisissa kudoksissa voi lisätä potilaiden sairastavuutta.

Kliininen kuva ja diagnostiikka

Kloridiripulia sairastavan sikiön ripulioire alkaa toisen raskauskolmanneksen loppupuolella ja johtaa lapsiveden määrän lisääntymiseen. Tämä voidaan todeta kaikukuvauksessa, joka paljastaa myös sikiölle tyypilliset laajentuneet ja voimakkaasti supistelevat suolenmutkat (Holmberg 1986, Wedenoja 2007). Myös lapsiveden alfafetoproteiinin pitoisuus voi olla hieman suurentunut. Raskaus päättyy usein ennenaikaiseen synnytykseen, yleensä viimeistään raskausviikolla 38. Vastasyntyneelle tyypillisiä piirteitä ovat lapsenpihkan puuttuminen ja vatsan pingottuneisuus (Holmberg 1986). Alkuvaiheen erotusdiagnoosi on suolitukoksen ohella muistettava myös muiden harvinaisten ripulitautien kuten synnynäisen laktaasinpuutoksen mahdollisuus (Wedenoja 2007).

Kloridiripuli johtaa nopeasti kuivumaan, keltaisuuteen ja vakaviin suola- ja happo-emästasapainon häiriöihin. Vastasyntyneen nestetasapainon häiriötä kuvaavat lievä asidoosi, hyponatremia (seerumin Na^+ -pitoisuus alle 130 mmol/l) ja hypokloremia (seerumin Cl^- -pitoisuus alle 100 mmol/l), joita seuraa pian taudille tyypillinen hypokaleeminen metabolinen alkaloosi (Holmberg 1978). Ilman hoitoa tauti johtaa yleensä kuolemaan jo muutamien päivien tai viikkojen kuluessa (Holmberg ym. 1977).

Kloridiripulin diagnoosi perustuu tyypilliseen kliiniseen kuvaan ja ulosteen suurentuneeseen kloridipitoisuuteen (yli 90 mmol/l) suola- ja nestetasapainon häiriöiden korjaamisen jälkeenkin (Holmberg ym. 1977). Hyvin vaikean suolavajeen ja kuivuman aikana ripulin määrä vähenee, ja siten ulosteen kloridipitoisuuskin voi olla huomattavan pieni, jopa 40 mmol/l (Holmberg 1978). Vaikka nykyään on mahdollista varmistaa kloridiripulin diagnoosi osoittamalla tautia aiheuttava SLC26A3-geenin virhe (HUSLAB, molekyyli­genetiikan laboratorio), ulosteen suurentunut kloridipitoisuus on selkeissä tapauksissa edelleen riittävä diagnostinen tutkimus.

Suolakorvaushoito

Kloridiripulin suolakorvaushoito on sekoitus natrium- ja kaliumkloridia veteen liuotettuna. Suolakorvaushoito on peruskorvattava (ICD-10, E87.8), ja sen annos määritetään potilaan iän ja painon perusteella. Vastasyntyneelle suolaliuos annetaan laskimoon, mutta suun kautta otettavaan hoitoon voidaan siirtyä heti, kun liuoksen juominen sujuu ongelmitta. Suolaliuos voidaan valmistaa kahdella vaihtoehtoisella tavalla. Suolat sekoitetaan valmiiksi veteen ja liuos laitetaan jääkaappiin, minkä jälkeen sitä otetaan annos kerrallaan ohjeen mukaan. Toinen vaihtoehto on käyttää erillisiä pieniä suola-annospusseja, joiden sisältö sekoitetaan yksi kerrallaan lasilliseen vettä juuri ennen liuoksen nauttimista. Lapsille liuosmuotoinen hoito on suositeltavin, ja nuoret aikuiset siirtyvät yleensä annosjauhe­muotoiseen hoitoon. Lapsuuden lievästi nat-

TAULUKKO 1. Kloridiripulin suolakorvaushoito.

	Pienet lapset (0–3 v)	Vanhemmat lapset	Nuoret ja aikuiset
Natriumkloridi	0,7 % (7 g/l, 120 mmol/l) ¹	1,8 % (18 g/l, 308 mmol/l)	NaCl:KCl = 1:1
Kaliumkloridi	0,3 % (3 g/l, 40 mmol/l) ¹	1,9 % (19 g/l, 255 mmol/l)	NaCl:KCl = 1:1
Liuoksen kloridipitoisuus	160 mmol/l	563 mmol/l	–
Kloridin tarve	6–8 mmol/kg/vrk	3–4 mmol/kg/vrk	3–4 mmol/kg/vrk
Annostelu	Laskimoon ² / suun kautta	Suun kautta	Suun kautta
Hoitomuoto	Liuos	Liuos	Annospussit
Annoksia/vrk	3–4	2–3	2–3

¹ Jos hyperkalemia: 0,9 % NaCl (9 g/l, 154 mmol/l) ja 0,2 % KCl (2 g/l, 27 mmol/l).

² Vastasyntyneen laskimoon annettavasta liuoksesta siirrytään suun kautta otettavaan liuokseen heti, kun sen juominen onnistuu. Laskimoon annettavan hoidon aikana ylimääräinen nestetarve on 100–120 ml/vrk (ripuliulosteiden tilavuus).

riumpainotteisesta liuosmuotoisesta hoidosta voidaan siirtyä suoraan annosjauheeseen, jossa kaliumkloridin ja natriumkloridin molaarinen suhde on 1:1 (TAULUKOT 1 JA 2).

Suolakorvaushoito ei vaikuta kloridiripulin perusongelmaan eli SLC26A3-proteiinin toimintahäiriöön. Suolaliuos lisää kuitenkin suolojen imeytymistä muilla mekanismeilla ja estää siten vakavien suola- ja happo-emästasapainon häiriöiden kehittymisen. Ripuli jatkuu suolakorvaushoidosta huolimatta runsaana, joskin iän myötä ripuliulosteiden suhteellinen määrä vähenee. Koska potilaat menettävät jatkuvasti erityisesti kloridia ripulin mukana, liian pieniannoksinen suolakorvaushoito johtaa kloridin tehokkaaseen takaisinimeytymiseen paksusuolen loppuosassa ja munuaisten kokoojaputkissa. Siten riittämätön hoito johtaa kloridin täydelliseen puuttumiseen virtsasta (Holmberg ym. 1977). Suolakorvaushoidon riittävyttä voidaankin arvioida helpoiten paitsi seerumin elektrolyyttien ja veren happo-emästasapainon perusteella myös tarkistamalla, että virtsaan erittyy kloridia (Hihnala ym. 2006a).

Suolakorvaushoidon toteuttamisessa on erityisen tärkeää huomioida, että liian suuri suolaliuosannos lisää osmoottisella mekanismilla nesteen siirtymistä suoleen ja pahentaa siten ripulia. Vastaavasti vähentynyt ripulioire on merkki liian pienestä suola-annoksesta ja potilaan kuivumasta (Holmberg 1978).

Akuutin kuivuman hoito

Kloridiripulipotilaan suola- ja nestetasapainon häiriöiden korjaaminen vaatii erityistä huomiota paitsi pitkäaikaishoidossa myös akuutissa kuivumassa. Kloridiripulipotilaiden akuutit kuivumatilanteet liittyvät gastroenteriihteihin ja lapsuusiässä myös muihin infektioihin. Potilaat ovat erityisen alttiita nopean kuivuman kehittymiselle, ja siten kloridiripulia sairastava lapsi joutuu gastroenteriitin yhteydessä herkästi sairaalahoitoon. Aikuisuudessa sairaalahoitoa vaativat infektiot ovat sen sijaan harvinaisia (Hihnala ym. 2006a). Normaalisti ripulipotilaille kehittyvän asidoosin sijaan kloridiripulipotilaille kehittyy lisääntyneen ripulin myötä metabolinen alkaloosi. Runsaan ripulin, kuivuman ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaation seurauksena kehittyy myös huomattava hypokalemia. Kloridiripulipotilaiden infektioihin liittyvä hypokalemia johtaa pahimmillaan henkeä uhkaaviin rytmihäiriöihin ja jopa elvytystilanteisiin, kuten erään suomalaispotilaan tapauksessa (Hihnala ym. 2006a).

Sairaalassa toteutettavassa kuivuman korjauksessa ja nestehoidossa on keskeistä bikarbonaattipitoisten liuosten välttäminen sekä kaliumtasapainon korjaaminen ja ylläpito, usein turvasäätöjä huomattavasti suuremmilla kaliumannoksilla (TAULUKKO 3). Jos sairaalahoitoa vaativaa kuivumaa ei ole, potilasta

TAULUKKO 2. Esimerkkejä suolakorvaushoidon toteutuksesta.

Esimerkki lapsipotilaan (35 kg) suolaliuoksesta kloridiannoksella 3 mmol/kg/vrk

$\frac{\text{potilaan paino (35 kg)} \times \text{kloridin tarve (3 mmol/kg/vrk)}}{\text{liuoksen kloridipitoisuus (563 mmol/l)}}$

$$= \frac{35 \text{ kg} \times 3 \text{ mmol/kg/vrk}}{563 \text{ mmol/l}} = 0,187 \text{ l/vrk}$$

$$= 187 \text{ ml/vrk jaettuna kolmeen annokseen eli noin 65 ml kolme kertaa päivässä}$$

Esimerkkiresepti jääkaappiin valmiiksi tehtävää liuosta varten:

Annosjauhe NaCl 18,0 g + KCl 19,0 g

D. N:o CCC S. Sekoitetaan 1 litraan vettä. 65 ml x 3/vrk.

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

NaCl:n ja KCl:n suhde on 1:1, jolloin vuorokausiannos lasketaan seuraavasti:

$$m(\text{NaCl}) = 0,5 \times \text{kloridin vuorokausiannos} \times \text{potilaan paino} \times M(\text{NaCl})$$

$$= 0,5 \times 3 \text{ mmol/kg/vrk} \times 60 \text{ kg} \times 58,44 \text{ g/mol} = 5\,260 \text{ mg/vrk}$$

$$= 5,3 \text{ g/vrk jaettuna 2 annokseen eli 2,7 g kaksi kertaa päivässä}$$

$$m(\text{KCl}) = 0,5 \times \text{kloridin vuorokausiannos} \times \text{potilaan paino} \times M(\text{KCl})$$

$$= 0,5 \times 3 \text{ mmol/kg/vrk} \times 60 \text{ kg} \times 74,55 \text{ g/mol} = 6\,710 \text{ mg/vrk}$$

$$= 6,7 \text{ g/vrk jaettuna kahteen annokseen eli 3,4 g kaksi kertaa päivässä}$$

Esimerkkiresepti annosjauhetta varten:

Annosjauhepussi NaCl 2,7 g + KCl 3,4 g

D. N:o CCC S. 1 annospussi x 2/vrk, sekoitetaan lasilliseen vettä.

TAULUKKO 3. Kloridiripulipotilaan akuutin kuivuman hoito.

Kuivuman korjaus (6–8 tunnin aikana)

NaCl 0,9 %

Ei bikarbonaattipitoisia nesteitä (Ringersteril), koska potilaat ovat alkaloottisia

Ylläpitonesteytys

G 5 % painon mukaan:

100 ml/kg painokiloille 1–10

+50 ml/kg painokiloille 11–20

+20 ml/kg painokiloille 21→

Aikuispotilaille 2 000–2 500 ml/vrk

Lisätään normaaliin tapaan NaCl 20 mmol/l

Lisätään hypokalemian korjaamiseksi arvioitu KCl-ylläpitotarve + laskettu kaliumvaje ad 50 mmol/l – usein vaikean hypokalemian vuoksi joudutaan antamaan jopa 70 (–100) mmol/l

Gastroenteriitin aiheuttamien jatkuvien menetysten korvaaminen

NaCl 0,9 % + tarvittaessa KCl-lisä ylläpitonesteytykseen

Kloridiripulin aiheuttamien menetysten korvaaminen

Potilaan suolakorvaushoidon annos pidetään ennallaan

Jos potilas ei pysty juomaan suolaliuosta, liuoksen sisältämät NaCl- ja KCl-pitoisuudet lisätään ylläpitonesteytykseen ja kloridiripulin aiheuttamat menetykset lisäävät nestetarvetta:

120–300 ml/vrk (0–7 v)

500–700 ml/vrk (7 v →)

kehotetaan ottamaan yksi ylimääräinen suolaannos päivittäin infektion aikana kuivuman ehkäisemiseksi.

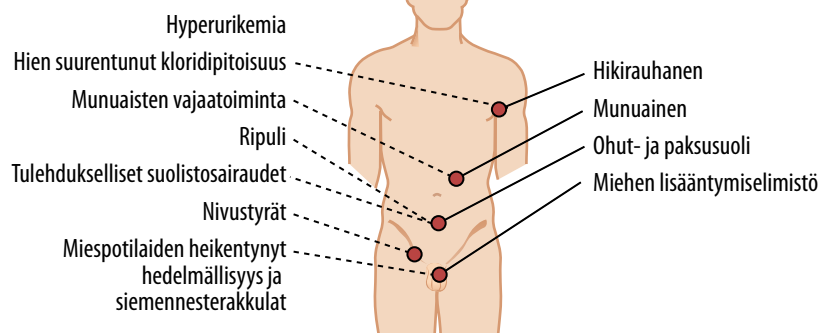
Pitkäaikaisennuste

Suomessa kloridiripuliin ei tiettävästi ole kuollut yhtään potilasta vuoden 1972 jälkeen. Riittävä suolakorvaushoito mahdollistaa potilaiden normaalin kasvun ja kehityksen sekä myös suotuisan pitkäaikaisennusteen. Suomalaispotilaiden ennustetta selvittävässä tutkimuksessa 92 % potilaista piti yleistä terveydentilaansa hyvänä ja vain 8 % piti taudin

ripulioiretta häiritseväenä. Tautiin liittyy kuitenkin tulehduksellisten suolistosairauksien lisääntyneen riskin ohella myös suoliston ulkopuolisia ilmentymiä. Niistä vakavin on riittämättömän suolakorvaushoidon myötä kehittyvä, pahimmillaan terminaalinen munuaisten vajaatoiminta (Hihnala ym. 2006a, Wedenoja ym. 2008). Suoliston ulkopuoliset kloridiripulin ilmenemismuodot selittyvät ainakin osin SLC26A3-geenin toiminnan häiriintymisellä kyseisissä kudoksissa (KUVA 3).

Ripulioire. Nuorilla ja aikuisilla suomalaispotilailla ripulin määrä on keskimäärin 3,6 (vaihteluväli 2–7) vetistä ulostetta päivässä.

2829

**Synnynnäisen kloridiripulin
ilmenemismuodot**
**SLC26A3-geenin/proteiinin
ilmentyminen**


KUVA 3. Synnynnäiseen kloridiripuliin liittyvät oireet ja *SLC26A3*-geenin/proteiinin ilmentyminen eri kudoksissa.

Kroonisen ripulioireen vuoksi tahrminen on tavallista lapsuudessa, mutta ripulin suhteellinen määrä vähenee kasvun myötä. Siten nuoruudessa ja aikuisuudessa tautiin ei liity merkittävää vatsan turvotusta. Kolmasosalla aikuispotilaista esiintyy lievää tahrmistta ajoittain, lähinnä öisin tai voimakkaan fyysisen rasituksen yhteydessä (Hihnala ym. 2006a).

Kolestyramiini on ainoa tunnettu lääke, jolla voidaan tilapäisesti vähentää ripulin määrää. Se sitoo sappihappoja ja vähentää nesteen siirtymistä suoleen helpottaen oireita sappihappojen aiheuttaman ripulin lisäksi myös kloridiripulissa tarkemmin määrittämättömällä mekanismilla. Kolestyramiini vähentää ripulin määrää noin 30 %, mutta ripulia lievittävä vaikutus säilyy vain noin 3–4 viikon ajan. Lapsipotilaille kolestyramiinia voidaan antaa 2 g kaksi kertaa päivässä. Aikuispotilailla annosta voidaan säätää vasten mukaan normaalin suosituksen 2–4 g x 1–3/vrk rajoissa. Suurin osa aikuisista kloridiripulipotilaista ei kuitenkaan pidä ripulioiretta erityisen häiritseväenä, ja siten vain hyvin harvat ovat motivoituneita lääkkeen käyttöön. Lapsuudessa kolestyramiinin tilapäisestä käytöstä voi sen sijaan olla hyötyä erityisesti tilanteissa, joissa lapsi haluaa välttää mahdolliselta tahrimiselta (Hihnala ym. 2006a, Wedenoja 2007).

Munuaisten vajaatoiminta. Suolakorvaushoidon puuttuminen tai riittämättömyys aiheuttaa potilaalle kroonisen kuivuman, suo-

lavajeen ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaation sekä ajan myötä munuaisten vajaatoiminnan. Suomalaispotilailla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että kloridiripulipotilaiden munuaiset ovat usein normaalia pienemmät. Myös munuaisten lievä vajaatoiminta on tavallinen löydös – yli neljäsosalla suomalaispotilaista on todettu lieviä merkkejä munuaisten toiminnan heikentymisestä. Erityisesti varhaislapsuuden puutteellinen suolakorvaushoito on yhteydessä munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen (Wedenoja ym. 2008).

Yksi suomalaispotilas ja ainakin kaksi ulkomaalaista potilasta on joutunut munuaisensiirtoon kloridiripuliin liittyvän munuaisvaurion vuoksi. Kloridiripulin munuaismuutoksista silmiinpistävin on nefrokalsinoosi eli kalsiumin kertyminen munuasiin. Tämä aiheutuu todennäköisesti kalsiumfosfaatin kiteytymisestä munuaistiehyisiin kuivuman ja suolavajeen seurauksena. Vaikka *SLC26A3*-proteiinia ilmentyy munuaisten kokoojaputkissa, sen rooli kloridiripuliin liittyvän munuaisvaurion kehitymisessä on epätodennäköinen, sillä nefrokalsinoosia kehittyy myös munuaissiirteisiin. Munuaisongelmien ehkäisemiseksi on ratkaisevan tärkeää todeta kloridiripuli varhain ja hoitaa sitä säännöllisesti riittävän suurella suola-annoksella (Wedenoja ym. 2008).

Miespotilaiden heikentynyt hedelmällisyys. Suomalaispotilailla tehdyssä tutkimuksessa to-

dettiin, että kloridiripulia sairastavien miesten hedelmällisyys on heikentynyt. Vaikka sekä hormonieritys että kiveksen histologia ovat kloridiripulipotilailla normaalit, siittiöiden määrä on pieni ja liikkuvuus erittäin heikko. Siemenplasman erityispiirteitä ovat kloridiripuliulosteiden tavoin pieni pH ja suurentunut kloridipitoisuus (Höglund ym. 2006). Koska SLC26A3-proteiini ilmentyy useissa miehen lisääntymiselimistön kudoksissa, miespotilaiden heikentyneen hedelmällisyyden taustalla on todennäköisesti samankaltainen kloridibikarbonaattikuljetuksen häiriö kuin suoliston osalta on osoitettu (Hihnala ym. 2006b).

Miehen lisääntymiselimistössä puutteellinen kloridikuljetus johtaa todennäköisesti myös veden imeytymisen häiriintymiseen. Tähän sopii se, että useammalle aikuispotilaalle on kehittynyt lisäkiveksen pään alueelle kookkaita siemennesterakkuloita. Nämä rakkulat voivat kasvaa huomattavan suuriksi, jopa useamman desilitran tilavuuteen, jolloin ne estävät siittiöiden etenemisen kiveksestä lisäkivekseen. Siemennesterakkulat voidaan poistaa leikkauksella (Wedenoja 2007).

Vaikka siemennesteen laatu on kloridiripulia sairastavilla miehillä heikko, hedelmöitys voi onnistua normaalistikin. Lapsettomuushoidot ovat kuitenkin usein tarpeen, mikä lääkäreiden tulisi muistaa tätä potilasryhmää hoitaessaan.

Nivustyrät ovat kloridiripulia sairastavilla miehillä kymmenen kertaa tavallisempia kuin normaaliväestössä. Tyriä ilmenee eniten lapsuudessa, ja niiden kehittyminen liittyy krooniseen ripulin ja laajentuneiden suolenmutkien myötä lisääntyneeseen vatsaontelon paineeseen (Hihnala ym. 2006a).

Tulehdukselliset suolistosairaudet. Kloridiripuliin näyttää liittyvän myös tulehduksellisten suolistosairauksien lisääntynyt riski. Kloridiripulin pitkäaikaisennustetta selvittäneessä suomalaistutkimuksessa Crohnin taudin ja määrittämättömän paksusuolitulehduksen ilmaantuvuudeksi todettiin yhteensä 6 %. Lasko oli kohonnut 28 %:lla potilaista (Hihnala ym. 2006a). Suoliston alueen syöpiä kloridiripulipotilailla ei ole todettu.

Hyperurikemia. Kloridiripulipotilaiden veren uraattipitoisuus suurenee usein iän myötä,

YDINASIA

- » Kloridiripulipotilaita hoidetaan natrium- ja kaliumkloridiliuksella.
- » Riittävä suolakorvaushoito mahdollistaa suotuisan pitkäaikaisennusteen, mutta ripulioireeseen sillä ei ole vaikutusta.
- » Kloridiripulipotilaan akuutin kuivuman korjaamisessa ei tule käyttää bikarbonaattipitoisia liuoksia (Ringersteril).
- » Puutteellinen hoito altistaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymiselle.
- » Pitkäaikais seurannassa on huomioitava taudin suolistonulkopuoliset ilmenemismuodot.

ja 12 %:lle suomalaispotilaista on kehittynyt aikuisena hyperurikemia. Hyperurikemian mekanismi on epäselvä, mutta se liittyy todennäköisesti krooniseen ripuliin ja kuivumataipumukseen (Hihnala ym. 2006a).

Hikirauhanen. Kloridiripulipotilaiden hien kloridipitoisuus on usein normaalia suurempi samaan tapaan kuin toisessa kloridikuljetukseen liittyvässä taudissa, kystisessä fibroosissa. Hien lisääntynyt kloridipitoisuus saattaa johtaa normaalia suurempaan kloridin menetykseen runsaan hikoilun aikana. Siten ylimääräinen annos suolaliuosta voi olla tarpeen runsaan hikoilun yhteydessä (Hihnala ym. 2006a).

Seuranta

Suomalaispotilaiden seurantatutkimuksissa todettiin, että suolakorvaushoidon annos jää usein puutteelliseksi paitsi nopean kasvun aikana myös myöhemmin aikuisuudessa (Hihnala ym. 2006a). Aikuistuttuaan potilaat siirtyvät yleensä lastenlääkärin seurannasta sisätautilääkärin hoitoon. Potilaita voidaan hoitaa myös työterveyshuollossa tai perusterveydenhuollossa, jos seurannan periaatteet ovat tiedossa ja tarvittavat tutkimukset saatavilla.

Lapsuudessa potilaita on hyvä seurata vähintään kolmen kuukauden välein. Riittämät-

TAULUKKO 4. Kloridiripulipotilaan seuranta.

Lapset (kolmen kuukauden välein)	Aikuiset (1–2 kertaa vuodessa)
Seerumin elektrolyytit (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻)	Seerumin elektrolyytit (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻)
vB-Astrup (HCO ₃ ⁻)	vB-Astrup (HCO ₃ ⁻)
Seerumin kreatiniini	Seerumin kreatiniini
Virtsan Cl ⁻	Seerumin uraatti
Seerumin aldosteroni (kahdesti vuodessa)	Lasko
Plasman reniini (kahdesti vuodessa)	
Glomerulussuodatus (2–3 vuoden välein) esim. Cr-EDTA-puhdistuma	Glomerulussuodatus (2–4 vuoden välein) esim. Cr-EDTA-puhdistuma

tömään suolakorvaushoitoon liittyvät selkeimmät löydökset ovat metabolinen alkaloosi sekä seerumin elektrolyyttien pienet pitoisuudet, erityisesti hypokloremia ja hypokalemia. Alle kolmivuotiailla potilailla normaali kasvu, seerumin elektrolyyttien (Na⁺, K⁺, Cl⁻) normaalit pitoisuudet sekä veren normaali happo-emäs-tasapaino varmistavat suolakorvaushoidon riittävyys. Vanhemmilla potilailla hoidon riittävyttä voidaan arvioida myös tarkistamalla, että virtsaan erittyy kloridia. Kloridia tulisi olla 3–7-vuotiaiden potilaiden virtsassa 10–30 mmol/l ja vanhemmilla potilailla vähintään 30–50 mmol/l (Holmberg ym. 1977, Holmberg 1986).

Aikuisuudessa suolakorvaushoidon annoksen vakiinnuttua ja veren elektrolyyttien ja happo-emästasyytilän ollessa normaalit virtsan kloridimääritykset eivät yleensä ole tarpeen. Aikuispotilaankin seurannassa on kuitenkin tärkeää tarkistaa suolaliuoksen annos ja hoidon toteutuminen sekä muistaa aika

ajoin arvioida munuaisten toimintaa seerumin kreatiniinipitoisuuden avulla tai suoraan glomerulusten suodattumisnopeutta (GFR) mittaamalla (TAULUKKO 4). Aikuispotilaiden seurannassa korostuvat myös taudin muiden ilmenemismuotojen tunnistaminen ja hoitaminen (KUVA 3).

Lopuksi

Suurin osa kloridiripuliin liittyvistä kliinisistä tutkimuksista on tehty suomalaisaineistossa, jossa taudin taustalla on lähes poikkeuksetta sama geenivirhe. Toisaalta taudin ripulioire on hyvin samankaltainen muita geenivirheitä omaavilla potilailla ja SLC26A3-geenin suhteen poistogeenisellä hiirellä (Schweinfest ym. 2006). Siten on todennäköistä, että suomalaisaineistossa tehdyt havainnot kloridiripulin pitkäaikaisennusteesta ovat keskeisiä kaikkien tautia sairastavien kannalta. ■

SATU WEDENOJA, LT
Helsingin yliopisto,
lääketieteellisen genetiikan osasto
PL 63, 00014 Helsingin yliopisto

PIA HÖGLUND, LT, erikoislääkäri
HYKS:n kliinisen genetiikan osasto
PL 140, 00029 HUS

CHRISTER HOLMBERG, professori
HYKS:n lastenkliniikka
PL 280, 00029 HUS

KIRJALLISUUTTA

- Darrow DC. Congenital alkalosis with diarrhea. *J Pediatr* 1945;26:519–32.
- Gamble JL, Fahey KR, Appleton J, MacLachlan E. Congenital alkalosis with diarrhea. *J Pediatr* 1945;26:509–18.
- Hihnala S, Höglund P, Lammi L, Kokkonen J, Örmälä T, Holmberg C. Long-term clinical outcome in patients with congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006(a);42:369–75.
- Hihnala S, Kujala M, Toppari J, Kere J, Holmberg C, Höglund P. Expression of SLC26A3, CFTR and NHE3 in the human male reproductive tract: role in male subfertility caused by congenital chloride diarrhoea. *Mol Hum Reprod* 2006(b);12:107–11.
- Holmberg C. Electrolyte economy and its hormonal regulation in congenital chloride diarrhea. *Pediatr Res* 1978;12:82–6.
- Holmberg C. Congenital chloride diarrhoea. *Clin Gastroenterol* 1986;15:583–602.
- Holmberg C, Perheentupa J, Launiala K, Hallman N. Congenital chloride diarrhoea. Clinical analysis of 21 Finnish patients. *Arch Dis Child* 1977;52:255–67.
- 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.
- Höglund P, Hihnala S, Kujala M, Tiitinen A, Dunkel L, Holmberg C. Disruption of the SLC26A3-mediated anion transport is associated with male subfertility. *Fertil Steril* 2006;85:232–5.
- Höglund P, Holmberg C, Haila S, de la Chapelle A, Kere J. Congenital chloride diarrhea gene error in the anion transporter protein. *Duodecim* 1999;115:1833–41.
- Jacob P, Rossmann H, Lamprecht G, ym. Down-regulated in adenoma mediates apical Cl-/HCO3- exchange in rabbit, rat, and human duodenum. *Gastroenterology* 2002;122:709–24.
- Moseley RH, Höglund P, Wu GD, Silberg DG, Haila S, de la Chapelle A, Holmberg C, Kere J. Downregulated in adenoma gene encodes a chloride transporter defective in congenital chloride diarrhea. *Am J Physiol* 1999;276:G185–92.
- Mäkelä S, Kere J, Holmberg C, Höglund P. SLC26A3 mutations in congenital chloride diarrhea. *Hum Mutat* 2002;20:425–38.
- Norio R, Nevanlinna HR, Perheentupa J. Hereditary diseases in Finland; rare flora in rare soul. *Ann Clin Res* 1973;5:109–41.
- Norio R, Perheentupa J, Launiala K, Hallman N. Congenital chloride diarrhea, an autosomal recessive disease. Genetic study of 14 Finnish and 12 other families. *Clin Genet* 1971;2:182–92.
- Perheentupa J, Eklund J, Kojo N. Familial chloride diarrhoea ("Congenital alkalosis with diarrhoea"). *Acta Paediatr Scand* 1965;159:119–20.
- Schweinfest CW, Henderson KW, Suster S, Kondoh N, Papas TS. Identification of a colon mucosa gene that is down-regulated in colon adenomas and adenocarcinomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:4166–70.
- Schweinfest CW, Spyropoulos DD, Henderson KW, ym. slc26a3 (dra)-deficient mice display chloride-losing diarrhea, enhanced colonic proliferation, and distinct up-regulation of ion transporters in the colon. *J Biol Chem* 2006;281:37962–71.
- Wedenoja S. Long-term outcome and extraintestinal manifestations in congenital chloride diarrhea. Väitöskirja. Helsinki: Yliopistopaino 2007.
- Wedenoja S, Örmälä T, Berg UB, Halling SF, Jalanko H, Karikoski R, Kere J, Holmberg C, Höglund P. The impact of sodium chloride and volume depletion in the chronic kidney disease of congenital chloride diarrhea. *Kidney Int* 2008;74:1085–93.
- Yang H, Jiang W, Furth EE, ym. Intestinal inflammation reduces expression of DRA, a transporter responsible for congenital chloride diarrhea. *Am J Physiol* 1998;275:G1445–53.

SIDONNAISUUDET:

SATU WEDENOJA: Ei sidonnaisuuksia.

PIA HÖGLUND: Ei sidonnaisuuksia.

CHRISTER HOLMBERG: Osallistunut Novartis Finlandin järjestämään koulutustilaisuuteen sekä toiminut F Hoffman – La Roche Ltd:n asiantuntijana