

# Perinnölliset ureakiertotaudit Suomessa

Anna Siitonen ja Matti K. Salo

Ureakiertotaudit ovat harvinaisia perinnöllisiä aineenvaihduntasairauksia, jotka ilmenevät yleensä jo varhaislapsuudessa. Ne johtuvat puutoksesta jossakin virtsa-ainekierron viidestä entsyymistä. Hoito perustuu ruokavalion proteiinirajoitukseen ja ammoniakkin-sitojalääkitykseen. Suomessa on selvityksemme mukaan todettu vuoden 2001 loppuun mennessä 41 ureakiertotautitapausta: 21 ornitiinitranskاربامylaasin puutosta, 17 arginiinimeripihkahappouriaa, kaksi karbamyylifosfaattisyntetaasin puutosta ja yksi sitrullinemia. Kymmenen näistä potilaista on kuollut. Yhtä lukuun ottamatta kaikki kuolivat ensimmäiseen hyperammoneemiseen kriisiin. Yhdelle potilaalle on tehty maksansiirto. Vaihtelevanasteiset neurologiset oireet, kuten epilepsia, ovat yleisiä, etenkin arginiinimeripihkahappouriaassa. Oikeaan diagnoosiin pääseminen on tärkeää potilaiden ennusteen kannalta, sillä hyvin toteutetulla hoidolla on mahdollista estää veren ammoniakkipitoisuuden kasvusta johtuvat neurologiset oireet. Diagnostiikka ja hoidon suunnittelu tulisi keskittää yliopistollisiin sairaaloihin. Arginiinimeripihkahappouriaassa näyttää potilaiden neurologisten oireiden kehittyminen olevan todennäköistä hyvästä hoitotasapainosta huolimatta.

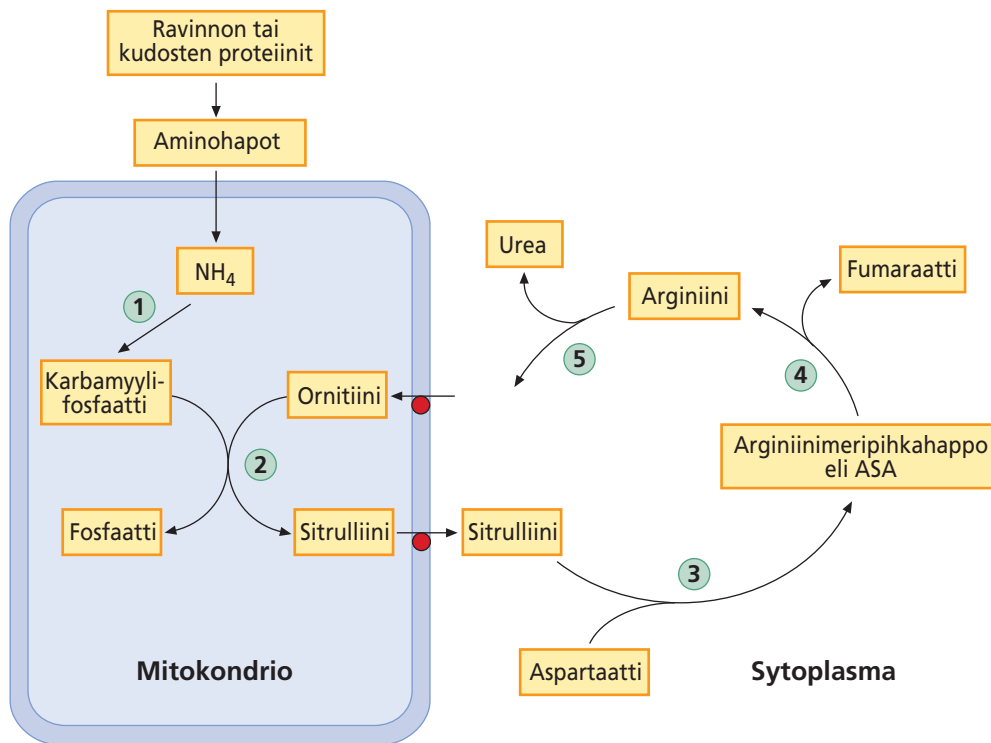
Urea- eli virtsa-ainekierron tehtävänä elimistössä on huolehtia ravinnon proteiinien aminohapoista saatavan typen erityksestä. Tämä tapahtuu maksassa viiden eri entsyymin katalysoimana. Lopputuotteena syntynyt urea erittyy virtsaan (kuva 1). Jos jokin näistä entsyymeistä puuttuu tai toimii puutteellisesti, urean muodostuminen vähenee ja ammoniakkin määrä veressä suurenee toksiseksi tasolle aiheut-

taen vakavia häiriöitä erityisesti keskushermoston toimintaan (Brusilow 1995, Brusilow ja Maestri 1996).

Perinnöllisissä ureakiertotaudeissa on kyse jonkin edellä mainitun entsyymin puutteesta, ja kaikkien viiden puutetta on kuvattu esiintyvän (Brusilow 1995) (taulukko 1). Brusilow ja Maestri (1996) ovat arvioineet ureakiertotautien yleisyyttä Johns Hopkins -sairaalassa Yh-

Taulukko 1. Ureasyklitaudit ja niihin liittyvät entsyymipuutokset.

Taudin suomenkielinen nimi	Taudin englanninkielinen nimi	Entsyymipuutos
OTC-puutos	Ornithine transcarbonylase deficiency (OTCD)	Ornitiinitranskاربامylaasi
Sitrullinemia	Citrullinemia (ASD)	Arginiinimeripihkahapposyntetaasi
CPS-puutos	Carbamoylphosphate synthetase deficiency (CPSD)	Karbamyylifosfaattisyntetaasi
ASAuria	Argininosuccinic aciduria (AL deficiency)	Arginiinimeripihkahappolyaasi
Arginaasin puutos	Arginase deficiency	Arginaasi



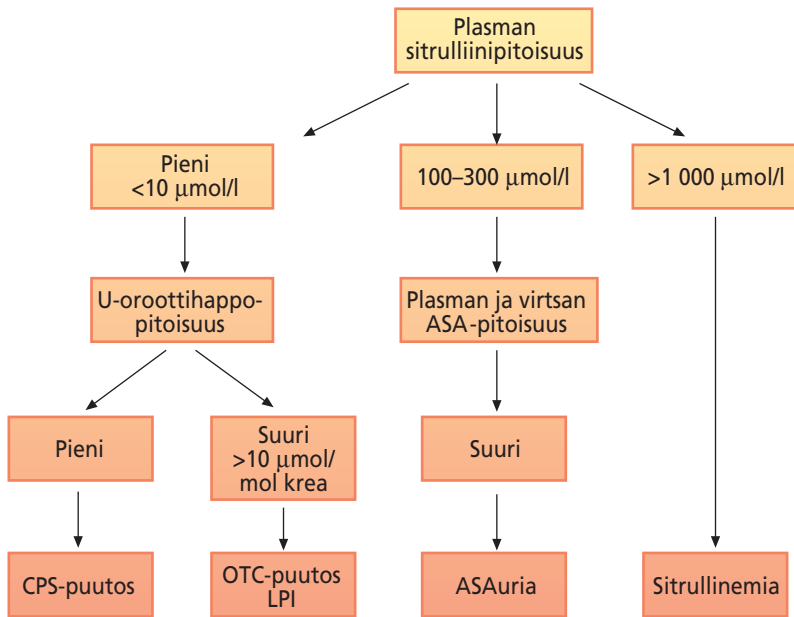
**Kuva 1.** Ureakierto. Numerot merkitsevät ureakierron entsyymejä, ja suluissa on mainittu kyseisen entsyymin puutoksesta aiheutuva ureakiertotauti. 1) Karbamyylifosfaattisyntetaasi (CPS-puutos), 2) ornitiinitranskarbamyylaasi (OTC-puutos), 3) arginiinimeripihkahapposyntetaasi (sitrullinemia), 4) arginiinimeripihkahappolyaasi (ASAuria), 5) arginaasi (arginaasin puutos). Ureakiertotautien diagnostiikassa pyritään selvittämään plasman aminohappopitoisuuksien perusteella, mikä taudeista on todennäköisin. Ureakierrossa ennen puuttuvaa entsyymiä sijaitsevien substraattien määrät suurenevät normaaliin verrattuna ja entsyymin jälkeen kiertävien yhdisteiden pitoisuudet pienenevät huomattavasti. Kaikissa ureakiertotaudeissa plasman ammoniakkipitoisuus pyrkii suurenemaan.

dysvalloissa vuosina 1974–94 todettujen tapaus-  
ten perusteella. Yleisin oli ornitiinitranskarbamy-  
ylaasin (OTC) puutos. Sen ilmaantuvuus oli  
1/14 000. Seuraavaksi yleisimpiä olivat arginiini-  
meripihkahapposyntetaasin (sitrullinemia),  
karbamyylifosfaattisyntetaasin (CPS-puutos) ja  
arginiinimeripihkahappolyaasin (ASAuria) puu-  
tokset, joiden arvioidut ilmaantuvuudet olivat  
1/57 000, 1/62 000 ja 1/70 000. Harvinaisin  
ureakiertotauti on arginaasin puutos, jonka ar-  
vioitu ilmaantuvuus on 1/363 000.

Salon ja Airaksisen (1996) mukaan Suomessa  
oli vuonna 1994 tiedossa viisi OTC-puutosta,  
viisi ASAuria-tapausta ja yksi sitrullinemia.  
OTC-puutosta ja ASAuriaa esiintyisi näin Suo-  
messä todennäköisesti yhtä paljon, mikä olisi  
poikkeavaa muuhun maailmaan verrattuna.

OTC-puutos periytyy X-kromosomissa, muut  
neljä ureakiertotautia autosomissa peittyvästi.  
Oireista OTC-puutosta esiintyy lähinnä miehil-  
lä, mutta myös geeninkantajanaissilla voi ilmetä  
oireita sen mukaan, kumpi X-kromosomi toimii  
maksasoluissa vallitsevasti. Osassa tapauksista  
OTC-geenin mutaatiota ei ole ollut osoitettavis-  
sa kummallakaan potilaan vanhemmista, jolloin  
kyseessä on uusi mutaatio (Brusilow 1995, Bru-  
silow ja Maestri 1996).

Ureakiertotaudit ilmenevät usein jo vastasynty-  
neisyyskaudella tai ensimmäisen ikävuoden ai-  
kana. Usein proteiinin saannin lisääntyminen li-  
säruokien käytön aloittamisen yhteydessä saa  
aikaan hyperammonemian ilmaantumisen ja oi-  
reiden puhkeamisen. Lievemmissä tapauksissa  
ensioireet saattavat ilmentyä vasta aikuisiällä.



**Kuva 2.** Kaavio ureakiertotautien diagnostiikasta laboratorioarvojen perusteella. Hyperammonemian selvittelyssä keskeisiä ovat virtsan oroottihappopitoisuuden ja plasman aminohappopitoisuuksien – erityisesti sitrulliinin ja arginiinimeripihkahappolyaasin (ASA) määritykset. CPS = karbamyylifosfaattisyntetaasi, OTC = ornitiinitranskarbamyylaasi ja LPI = lysinuurinen proteiini-intoleranssi.

Hyperammonemiasta aiheutuvat oireet esiintyvät usein aaltomaisina pahenemisvaiheina runsasproteiinisen aterian jälkeen tai pitkittyneen paaston tai infektion aikana, jolloin glukoneogeneesi vapauttaa tyypeä elimistön proteiineista.

Tyypillisiä suurentuneen ammoniakkipitoisuuden aiheuttamia oireita ovat ruokahaluttomuus, oksentelu, tihentynyt hengitys, tajunnan heikkeneminen ja kouristukset. Vanhemmalla lapsella hyperammonemia voi ilmetä neurologisen kehityksen taantumisena, ataksiana, psykiatrisina oireina ja sekavuutena (Salo ja Airaksinen 1996).

Epäily ureakiertotaudista viriää hyperammonemian toteamisesta. Hyperammonemian erotusdiagnoosiikka ja ureasyklitautien tarkempi selvittely perustuvat plasman aminohappo- ja virtsan oroottihappomääritykseen (kuva 2). Tyypillistä kaikille ureakiertotaudeille on plasman suuri glutamiini- ja alaniinipitoisuus. OTC-puutosta epäiltäessä voidaan tarvittaessa tehdä allopurinolikoe. Kaikissa tapauksissa diagnoosi voidaan varmistaa entsyymiaktiivisuuden määrittelyllä, parhaiten maksabiopsianäytteestä.

Ureakiertotautien hoito perustuu ruokavalion proteiininrajoitukseen ja ureakerrossa normaalisti muodostuvien aminohappojen arginiinin tai sitrulliinin korvaukseen. Näiden lisäksi tarvitaan usein ammoniakinsitojalääkitystä, natriumfennylibutyraattia tai natriumbentsoaattia. Lapsille annetaan proteiininrajoituksen vuoksi kasvun turvaamiseksi valmisteita, jotka sisältävät välttämättömiä aminohappoja (Salo ja Airaksinen 1996). Hoidon tavoitteena on estää hyperammonemiatilojen kehittyminen. Hyperammonemian aiheuttamien koomavaiheiden kesto ja lukumäärä korreloivat käänteisesti potilaan neurologiseen ennusteeseen. Valitettavan usein viive oireiden alkamisesta oikeaan diagnoosiin päättämisen välillä on pitkä. Tällöin potilas altistuu hyperammonemialle, joka pitkittyessään tai toistuessaan vaurioittaa keskushermostoa pysyvästi. Neurologiset oireet, etenkin kehityksen taantuminen, autismi ja epilepsia, ovat yleisiä (Brusilow 1995, Salo ja Airaksinen 1996).

Suomessa ei ole aikaisemmin kartoitettu ureakiertotautien esiintyvyyttä. Tapausselostuksia on

julkaistu neljä (von Wendt ym. 1982, Lågas ja Ruokonen 1991, Mäkynen ym. 2000, Schultz ym. 2001).

## Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida ureakiertotautien esiintyvyyttä Suomessa ja selvittää potilaiden taudin kulua ja hoidon onnistumista. Tietojen kerääminen aloitettiin vuonna 1998 marraskuussa ja lopetettiin 31.12.2001. Tarvittavat tiedot etsittiin sairauskertomuksista, ja puuttuvia tietoja täydennettiin hoitaneilta lääkäreiltä kysymällä. Tutkimukselle haettiin lupa TAYS:n eettiseltä toimikunnalta ja sosiaali- ja terveysministeriöltä.

Muutamaa potilasta lukuun ottamatta diagnostiset tutkimukset ja hoidon seuranta oli toteutettu yliopistollisten sairaaloiden lastenklinoissa lastenlääkärien tai lastenneurologien toimesta. Jäljitimme sekä elossa olevien että kuolleiden ureakiertotautipotilaiden hoitopaikat ja sairauskertomukset. Yksi ryhmämme tutkija (AS) kävi läpi kaikki sairauskertomukset ja laboratoriotulosteet. Osasta sairauskertomuksia löytyi myös viitteitä aiemmin syntyneistä, ureakiertotautiin kuolleista sisaruksista, joiden diagnoosi oli tehty hieman ennen menehtymistä tai vasta sen jälkeen.

## Tulokset

Vuoden 2001 loppuun mennessä Suomessa oli diagnosoitu yhteensä 41 ureakiertotautitapausta. Potilaista 21:llä oli OTC-puutos, 17:llä ASAuria, kahdella CPS-puutos ja yhdellä sitrullinemia. Arginaasiinpuutostapauksia ei löytenyt. Viimeisten 20 vuoden aikana diagnosoitujen potilaiden perusteella OTC-puutoksen ja ASAurian ilmaantuvuuksiksi laskettiin 1:83 000 ja 1:125 000.

Maantieteellisesti tautien esiintyvyys oli potilaiden vanhempien kotikunnan mukaan hyvin erilainen: OTC-puutos jakautui melko tasaisesti maahamme Itä-Suomea lukuun ottamatta, mutta ASAuria keskittyi Pohjanmaalle. Itä-Suomessa ja Lapissa ei esiintynyt yhtään ureakiertotautitapausta. Seuraavassa esitetään tutkimustulokset erikseen jokaisen taudin osalta.

## OTC-puutos

Potilaista kahdeksan oli tyttöjä ja kolmetoista poikia (taulukko 2). Kolmeen perheeseen oli syntynyt useampia OTC-puutosta sairastavia

lapsia. Kahdessa perheessä kolmella lapsella oli todettu OTC-puutos ja yhdessä perheessä kahdella lapsella. Kaikki viisi tautiin kuollutta olivat poikia ja kuolleet ensimmäiseen hyperammonemiakohtaukseen. Heistä kolme oli kuollut alle kahden viikon ikäisenä, vanhin kuuden vuoden iässä. Tutkimusjakson lopussa potilaiden keski-ikä oli 13 vuotta; nuorin oli vuoden ikäinen ja vanhin 51-vuotias. Yhden potilaan diagnoosi oli tehty alle kuukauden ikäisenä. Kolmen potilaan diagnoosi varmistui vasta kuoleman jälkeen. Neljä potilasta oli diagnosoitu ensimmäisen elinvuoden aikana, neljä toisen ikävuoden aikana, seitsemän 2–5-vuotiaana, yksi 17-vuotiaana ja yksi vasta 51-vuotiaana.

Plasman ammoniakkipitoisuus oli diagnosoivaiheessa keskimäärin 603  $\mu\text{mol/l}$  (vaihteluväli 28–3 500  $\mu\text{mol/l}$ , viitealue alle  $< 50 \mu\text{mol/l}$ ). Neljältätoista potilaalta oli määritetty kvantitatiivisesti virtsan orootihappopitoisuus, joka oli keskimäärin 530  $\mu\text{mol/l}$  (vaihteluväli 9,3–2 100  $\mu\text{mol/l}$ , viitealue alle  $< 100 \mu\text{mol/l}$ ) ja kahdeksalta kreatiniiniin suhteutettuna, joka oli keskimäärin 380  $\mu\text{mol/mmol}$  kreatiniinia, (vaihteluväli 6,8–1 530  $\mu\text{mol/mmol}$ , viitealue 6–11  $\mu\text{mol/mmol}$ ). Kuudelta potilaalta oli määritetty ornitiinitranskרבamylaasientsyymin aktiivisuus. Viiden potilaan osalta tutkimus varmisti OTC-puutoksen, ja yhdellä potilaalla entsyymiaktiivisuus oli viitealueen alarajoilla. DNA-tutkimus OTC-geenistä oli tehty kolmelletoista potilaalle, joista kolme oli sisaruksia. Näistä kymmenen eri perheen jäsenistä löytyi kaikkiaan seitsemän eri mutaatiota.

OTC-puutoksen hoitona käytettiin ruokavaliion proteiimirajoitusta, sitrulliini- tai arginiinikorvausta ja ammoniakinsitojalääkitystä. Kaikkien potilaiden hoitoon kuului proteiiniirajoitus (0,8–2,0 g/kg/vrk). Sitrulliinin vuorokausiannos oli 0,07–0,20 g/kg/vrk. Arginiinikorvaushoitoa (0,08–0,40 g/kg/vrk) sai tai oli saanut kahdeksan potilasta, mutta myöhemmin käyttö lopetettiin ainakin kolmelta potilaalta. Potilasta 13 käytti ammoniakinsitojaa – natriumfenyylibutyraattia, natriumbentsoaattia tai molempia.

Viimeisenä seurantavuonna plasman ammoniakkipitoisuuksien keskiarvo oli 41  $\mu\text{mol/l}$  (12–78  $\mu\text{mol/l}$ ). Elossa olevista potilaista yhdellätois-

**Taulukko 2.** Suomessa toukokuuhun 2001 mennessä diagnosoidut ornitiinitranskarbamylaasi- eli OTC-puutospotilaat.

	Suku- puoli	Diagnoosi- ikä	Diagnoosi- vuosi	Oireet	Ikä	Toistuvat hyper- ammonemiat	Henkinen kehitystaso
1.	Poika	2 vrk	1981	Kouristelut, apneakoh- taukset, tajunnan heik- kenemiseen, valittelu	Kuollut 2 vrk:n iässä	Kuollut ilmeisesti hyper- ammonemiaan (sisaruk- silla tauti)	–
2.	Poika	Kuoleman jälkeen	1981	Kouristelut, valittelu, ta- junnan heikkeneminen	Kuollut 8 vrk:n iässä	Kuollut ensimmäiseen hyperammonemiaan	–
3.	Poika	Kuoleman jälkeen	1983	Vapina, hypotonia, tajun- nan heikkeneminen	Kuollut 10 vrk:n iässä	Kuollut ensimmäiseen hyperammonemiaan	–
4.	Poika	1 kk <sup>1</sup>	2000	Oireeton	1 v	Ei	Normaali
5.	Poika	3 kk <sup>1</sup>	1999	Oireeton	2 v	Ei	Normaali
6.	Poika	3 kk <sup>1</sup>	2001	Oireeton	1 v	Ei	Normaali
7.	Poika	11 kk	1983	Ei tiedossa	19 v	1	Keskivaikea tai vaikea kehitysvammaisuus
8.	Poika	1 v 2 kk	1994	Uneliaisuus, itkuisuus, syö- mättömyys, säpsähtely	8 v	Ei	Normaali
9.	Tyttö	1 v 2 kk	1997	Ei tiedossa	5 v	3	Ei tietoa
10.	Poika	1 v 3 kk	1998	Väsytys, itkuisuus, levot- tomuus, oksentelu	4 v	Ei	Normaali
11.	Tyttö	1 v 8 kk	1986	Ei tiedossa	17 v	3	Lievä kehitysvammaisuus
12.	Tyttö	2 v 3 kk	1989	Ei tiedossa	14 v	2	Lievä kehitysvammaisuus
13.	Tyttö	3 v 5 kk	1982	Väsyneisyys, tokkuraisuus	21 v	1	Normaali
14.	Tyttö	3 v 5 kk	1996	Poissaolo-kohtaukset, agg- ressiivisuus, sekavuus, uneliaisuus	8 v	20	Lievä kehitysvammaisuus
15.	Poika	3 v 9 kk	1997	Ei tiedossa	7 v	Ei	Ei tietoa
16.	Tyttö	4 v 8 kk	1998	Raivokohtaukset, kömpelyys, epäselvä puhe, psyykinen tasapainottomuus	7 v	Ei	Ei tietoa
17.	Poika	5 v	1997	Juoksi seinää päin, pahoin- vointi, oksentelu	Kuollut 5-vuo- tiaana	Kuollut ensimmäiseen hyperammonemiaan	Normaali
18.	Tyttö	5 v	1988	Ei tiedossa	17 v	Ei	Normaali
19.	Poika	Kuoleman jälkeen	2001	Oksentelu, väsymys, tajun- nan heikkeneminen	Kuollut 6-vuo- tiaana	Kuollut ensimmäiseen hyperammonemiaan	Normaali
20.	Poika	17 v	1998	Pahoinvointi, näköhäiriöt, hidastuneisuus, tajun- nan heikkeneminen	20 v	Ei	Normaali
21.	Tyttö	50 v	2001	Vapina, lievä sekavuustila, »kummallinen tuntemus»	51 v	Ei	Normaali

<sup>1</sup> Tutkittu vastasyntyneenä, koska perheessä tai suvussa OTC-puutospotilas.

ta ei hoidon aloituksen jälkeen ole esiintynyt hyperammonemiajaksoja. Laboratoriomittauksin varmistetun hyperammonemisen jakson oli kokenut 16 potilasta. Potilaskohtainen suurin mitattu plasman ammoniakkipitoisuus oli keskimäärin 272  $\mu\text{mol/l}$  (110–906  $\mu\text{mol/l}$ ). Viidellä potilaalla esiintyi toistuvasti hyperammonemiajaksoja. Vaikeimmin hoidettava tauti oli tytöllä, jolle 20 hyperammonemiaepisodin jälkeen tehtiin maksansiirto. Siirron jälkeen ammoniakkipitoisuus ja ureakierron välimetaboliittien pitoisuudet ovat olleet normaalit.

Kahdella potilaalla oli todettu pituuskasvun hidastuminen, ja toisella se oli myöhemmin korjaantunut. Kaikki potilaat olivat oppineet kävelemään normaaliin aikaan, eikä karkean motoriikan poikkeavuuksia ollut ilmaantunut myöhemminkään. Puheen kehitys oli ollut yhdeksällä potilaalla normaalia ja yhdellä viivästynyttä. Viisi potilasta oli käynyt normaalia koulua, yksi oli harjaantumiskoulussa ja yksi mukautetussa opetuksessa. Kukaan potilaista ei ollut ollut laitoshoidossa.

Yhdelläkään OTC-puutosta sairastavista potilaista ei ollut epilepsiaa. Kymmenelle potilaalle oli tehty EEG-tutkimus, ja viidellä oli todettu poikkeavuutta. Poikkeava EEG oli rekisteröity kolmella potilaalla vasta terminaalivaiheessa. Yleisimpiä löydöksiä olivat irritatiiviset ja sekä eritasoiset yleishäiriöt.

Aivojen magneettitutkimus oli tehty kahdeksalle potilaalle, ja poikkeavia löydöksiä todettiin kahdella. 15-vuotiaalla potilaalla oli todettavissa oikealla puolella otsalohkon alaosissa gyrusohenemaa ja laajentuneita sulkuksia, mutta valkeassa aineessa ei ollut poikkeavaa. 20-vuotiaalla potilaalla todettiin laajaa degeneraatiota sekä harmaassa että valkeassa aineessa frontaalialueella. Samalla potilaalla oli todettu myös älyllinen kehitysvammaisuus ainoana OTC-puutospotilaista. Kuudesta tutkitusta potilaasta yhdellä löytyi poikkeavuuksia pään tietokonetomografiassa. Kolmelle potilaalle oli tehty sekä aivojen magneettikuvaus että pään tietokonetomografia. Kahdella heistä todettiin molemmissa normaalit löydökset; kolmannella (aiemmin mainitulla 20-vuotiaalla) poikkeavuutta havaittiin kummassakin tutkimuksessa.

## ASAuria

ASAuriapotilaista seitsemän oli tyttöjä ja kymmenen poikia (taulukko 3). Heidän joukossaan oli neljä sisarusparia. Neljä potilasta oli kuollut: kaksi alle vuoden ikäisenä, nuorin kolmen kuukauden ja vanhin 64 vuoden iässä. Elossa olevien potilaiden keski-ikä oli tutkimusjakson lopussa 21 vuotta; nuorin potilas oli viisivuotias ja vanhin 69-vuotias.

Suurin osa potilaista oli diagnosoitu ensimmäisen elinvuoden aikana. Neljä oli saanut diagnoosin yli kymmenenvuotiaana. Diagnoosivaiheessa plasman suurin ammoniakkipitoisuus oli keskimäärin 430  $\mu\text{mol/l}$  (60–1 500  $\mu\text{mol/l}$ ). ASAurian diagnoosi perustui arginiinimeripihkahappovirtsaisuuden osoittamiseen. Terveellä ihmisellä arginiinimeripihkahappoa ei erity virtsaan mitattavia määriä. Neljän potilaan diagnoosi oli varmistettu fibroblastien tai punasolujen ASAlaasin aktiivisuuden määrittämisellä. Kahden potilaan diagnoosi oli tehty sikiökaudella perheen aiemman ASAuriatapauksen vuoksi.

ASAurian hoito muodostuu ruokavaliohoidosta ja arginiinikorvauksesta. Ravinnon proteiinirajoitus oli muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta käytössä kaikilla potilailla (keskimäärin 1,2–1,6 g/kg/vrk). Yhdellä potilaalla oli maidoton ruokavalio ja vain kahdella potilaalla oli täysin vapaa dieetti. Neljä potilasta käytti välttämättömiä aminohappoja sisältävää valmistetta, ja kaksi oli saanut sitä aiemmin. Yhdeksän potilaan ruokavaliota oli täydennetty vitamiinilisällä. Kaksi potilasta käytti säännöllisesti natriumbentsoaattia. Sitrulliinikorvausta oli kokeiltu lyhyen aikaa yhden potilaan hoidossa.

Viimeisenä seurantavuonna plasman ammoniakkipitoisuuksien keskiarvo oli 40  $\mu\text{mol/l}$  (7–78  $\mu\text{mol/l}$ ). Hoidon aloituksen jälkeen laboratoriomäärityksin varmistettuja hyperammonemisia jaksoja oli ollut 13 potilaalla (76 %), kahdeksalla heistä toistuvasti. Keskimäärin hyperammonemioita oli esiintynyt kolme kertaa (vaihteluväli 1–7). Suurin mitattu plasman ammoniakkipitoisuus oli keskimäärin 307  $\mu\text{mol/l}$  (99–1 501  $\mu\text{mol/l}$ ).

Kahdella potilaalla oli todettu pituuskasvun häiriintyminen. Puberteettikehityksestä löytyi tie-

**Taulukko 3.** Suomessa toukokuuhun 2001 mennessä diagnosoidut arginiinimeripihkahappouriaa (ASAuriaa) sairastavat potilaat.

Suku- puoli	Diagnoosi- ikä	Diagnoosi- vuosi	Oireet	Ikä	Toistuvat hyper- ammonemiat	Henkinen kehitystaso
1. Poika	Ennen syn- tymää <sup>1</sup>	1977	Oireeton	24 v	4	Keskivaikea kehitys- vammainen
2. Poika	Ennen syn- tymää <sup>1</sup>	1996	Oireeton	5 v	2	Keskivaikea kehitys- vammainen
3. Tyttö	9 vrk	1991	Huono ruokahalu, valittelu, uneliaisuus, tajunnan heikkeneminen	10 v	2	Lievä kehitysvammainen
4. Poika	10 vrk <sup>1</sup>	1982	Kouristelu, yliärttyvyys, hypo- tonia, tajunnan heikkene- minen	Kuollut 3 kk:n iässä	Vammautunut ensimmäi- sen hyperammonemian yhteydessä	–
5. Poika	11 vrk	1974	Ei tiedossa	Kuollut	6	Keskivaikea kehitys- vammainen
6. Tyttö	2 kk	1974	Uneliaisuus, oksentelu, ta- junnan heikkeneminen	27 v	3	Vaikea kehitys- vammainen
7. Poika	6 kk	1990	Oksentelu, oikean puolen nykiminen, itkuisuus	11 v	Ei	Lievä kehitysvammainen
8. Tyttö	7 kk	1984	Hengenahdistus, kuume, kouristelu	Kuollut 7 kk:n iässä	Kuollut ensimmäiseen hyperammonemiaan	Normaali
9. Tyttö	11 kk	1989	Levottomuus, väsymys, une- liaisuus	13 v	5	Vaikea kehitys- vammainen
10. Poika	11 kk	1992	Ei tiedossa	10 v	Ei	Keskivaikea kehitys- vammainen
11. Tyttö	1 v 5 kk	1991	Väsymys, oksentelu	12 v	Ei	Normaali
12. Poika	1 v 8 kk	1979	Passiivisuus, huono ruoka- halu, kouristelu, uneliaisuus	24 v	3	Vaikea kehitys- vammainen
13. Poika	5 v	1987	Puheen viivästynyt kehitys, kömpelyys	19 v	Ei	Lievä kehitysvammainen
14. Poika	11 v	1993	Kehitysvammainen, ataksia, epileptiset kohtaukset	19 v	Ei	Lievä kehitysvammainen
15. Tyttö	14 v <sup>1</sup>	1993	Kehitysvammainen	22 v	3	Lievä kehitysvammainen
16. Tyttö	49 v	1981	Paranoidinen skitsofrenia, kehitysvammainen, ataksia	69 v	Ei tiedossa	Keskivaikea kehitys- vammainen
17. Poika	61 v <sup>1</sup>	1987	Paranoidinen skitsofrenia, kehitysvammainen	Kuollut	Ei tiedossa	Keskivaikea kehitys- vammainen

<sup>1</sup>Perheeseen syntynyt aiemmin ASAuriaa sairastava lapsi.

toja viideltä potilaalta, joista neljällä kehitys oli ollut normaali ja yhdellä viivästynyt. Kymmenen potilasta oli oppinut kävelemään normaalin kehityksen rajoissa ja viisi normaalia myöhemmin. Ataksian vuoksi vaikeuksia oli kahdella potilaalla ja kaksi ei kävellyt lainkaan. Puheen ke-

hitys oli ollut normaalia viidellä potilaalla; neljällä se oli viivästynyt, kahdella oli dysfasia ja yhdellä dysfonia ja autistisia oli kolme.

Kolme potilasta oli käynyt tavallista koulua, muut olivat olleet erilaisilla erityisluokilla. Viisi potilasta oli ollut harjaantumislukulla, yksi oli

mukautetussa opetuksessa ja kolme muilla erityisluokilla. Kaksi vanhinta potilasta oli aikanaan vapautettu koulunkäynnistä. Potilaista kolme oli ollut laitoshoidossa, ja heistä kaksi oli edelleen pysyvästi laitoksessa ja kolmas oli kuollut.

Kuudella potilaalla (35 %) oli diagnosoitu epilepsia, keskimäärin kuuden vuoden ikäisenä, nuorimmalla yksivuotiaana ja vanhimmalla kymmenvuotiaana. Neljälletoista potilaalle oli tehty EEG-tutkimus, ja löydös oli poikkeava kymmenellä (71 %). Yleisempiä löydöksiä olivat irritatiiviset purkaukset, piikki-hidasaalto-kompleksit ja eritasoiset yleishäiriöt. Kahdeksasta pään tietokonetomografialla tutkitusta kolmella (38 %) todettiin muutoksia. Yhdellätoista potilaalla (65%) oli todettu älyllinen kehitysvammaisuus.

Pään magneettitutkimus oli tehty kuudelle potilaalle, ja kolmella (10-, 11- ja 22-vuotiaat) oli todettu poikkeavuutta aivojen rakenteessa. Kymmenvuotiaalla potilaalla oli todettavissa myelinisaation viivästymää ohimo- ja otsalohkoissa ja 11-vuotiaalla molemmin puolin parietaalialueella signaalinhoimistumaa subkortikaalisissa U-säikeissä. 22-vuotiaalla oli todettavissa myös signaalilisiä molemmin puolin talamusten ja capsula internoiden alueella. Kolmella potilaalla (9-, 13- ja 19-vuotiaat) pään magneettikuvauslöydös oli normaali.

## CPS-puutos

CPS-puutos oli diagnosoitu kahdella potilaalla. Molemmat olivat tyttöjä ja toinen heistä menehtyi tautiin. Elossa olevan tytön isä oli suomalainen ja äiti algerialainen. Lapsella oli todettu kolmen kuukauden ikäisenä hyperammoneemia, ja aluksi epäiltiin OTC-puutosta. Hoito aloitettiin tällöin ravinnon proteiimirajoituksella ja ammoniakinsitojalla. Virtsan oroottihappopitoisuudet olivat kuitenkin normaalit. Diagnoosi varmistui CPS-puutokseksi kymmenen kuukauden iässä maksabiopsianäytteestä tehdyn entsyymimäärityksen avulla. Diagnoosi ei vaikuttanut hoitoon, sillä OTC-puutoksen ja CPS-puutoksen hoitoperiaatteet ovat samat. Tyttö oli hoidon aloittamisen jälkeen vuoden ikäisenä voinut hyvin ja kasvanut normaalisti.

CPS-puutokseen menehtynyt tyttö oli aiemmin kasvanut ja kehittynyt normaalisti. Seitsemän vuoden iässä hän valitti ensimmäisinä oireina päänsärkyä ja niskasärkyä ja lisäksi hän kertoi näkevänsä kirkkaita valoja. Alkuvaiheessa verikokeissa ei todettu hyperammoneemiaa ja plasman aminohappopitoisuudetkin olivat normaalit. Tyttöä hoidettiin runsaan kuukauden ajan viruksenkefaliittiepäilyn perusteella keskussairaalassa. Voimien parannuttua hän pääsi kotiin ja sai epilepsialääkitystä. Parin kuukauden kuluttua ilmaantui käsien tärinää, nykinöitä, väsymystä, pahoinvointia ja lopulta vasemmanpuoleinen kouristuskohtaus. Tällöin ALAT-arvo ja plasman ammoniakkipitoisuus (157  $\mu\text{mol/l}$ ) olivat selvästi suurentuneet, samoin plasman glutamiinipitoisuus (1 348  $\mu\text{mol/l}$ , viitealue 383–815  $\mu\text{mol/l}$ ) ja alaniiniarvo (933  $\mu\text{mol/l}$ , viitealue 176–329  $\mu\text{mol/l}$ ). Yleisvointi ja tajunta heikkenivät, ja tyttö joutui tehohoitoon. Akuutin maksavaurion vuoksi hänet lähetettiin yliopistosairaalaan arvioon maksansiirtoa ajatellen, mutta hän menehtyi pian tämän jälkeen. Diagnoosi saatiin selville vasta kuoleman jälkeen maksabiopsianäytteestä tehdyn entsyymimäärityksen perusteella. OTC-aktiivisuus oli normaali, mutta CPS-aktiivisuus selvästi vähentynyt (1,6 mIU/mg proteiinia, viitealue yli 12 mIU/mg).

## Sitrullinemia

Tutkimuksessa löytyi vain yksi sitrullinemia-tapaus. Kyseessä oli vuonna 1982 syntynyt tyttö, joka kuoli hieman yli kuukauden ikäisenä. Hänen oireensa alkoivat pian syntymän jälkeen, ja 15 vuorokauden iässä entsyymimääritys varmisti diagnoosiksi sitrullinemian.

Plasman suurin ammoniakkipitoisuus oli 670  $\mu\text{mol/l}$ . Virtsan ja plasman sitrulliinipitoisuudet olivat erittäin suuret, 2 400  $\mu\text{mol/l}$  ja 330  $\mu\text{mol/l}$ , samoin virtsan oroottihappopitoisuus, 1 420  $\mu\text{mol/l}$ . Plasman glutamiini- (177  $\mu\text{mol/l}$ ) ja alaniinipitoisuudet (233  $\mu\text{mol/l}$ ) olivat yllättäen viitealueella. Entsyymitutkimuksessa todettiin arginiinimeripihkahapposyntetaasin aktiivisuuden olevan noin 1 % normaalista.

Tehohoidon aikana potilaalle kehittyivät hyponatremia, hypokalsemia, maksan ja munuais-



ten vajaatoiminta sekä antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH). Ruumiinavauksessa todettiin kuolinsyyksi sinus sagittalis superiorin tromboflebiitti ja hapenpuutteesta johtunut aivovaurio.

## Pohdinta

Ureakiertotautien ilmaantuvuus ei ole Suomessa suurempi kuin muualla maailmassa, mutta eri tautimuotojen osuudet poikkeavat muualla raportoidusta. Suomessa ASAuria ja OTC-puutos ovat lähes yhtä yleisiä, kun taas Yhdysvalloissa ja Euroopassa OTC-puutos on selkeästi yleisin ureakiertotauti. Sitrullinemia ja CPS-puutos ovat taas Suomessa harvinaisempia kuin muualla.

ASAuriapotilaiden isovanhemmat ovat kaikki kotoisin Pohjanmaalta, mikä viittaa yhteisiin sukujuuriin. ASAuriapotilailta on myös määritetty tämän tutkimuksen yhteydessä argininosukkinaattilyaasigeenin mutaatiotyypit. Suomessa esiintyy yksi valtamutaatio ja yksi harvinaisempi mutaatio, joita kumpaakaan ei ole kuvattu muualta maailmasta.

ASAurian oireet ilmenevät suomalaisilla potilailla kuten muissakin väestöissä useimmiten vastasyntyneisyyskaudella tai ensimmäisen ikävuoden aikana. Taudin niin sanotussa late-onset-muodossa oireet eivät ole yhtä rajut kuin vastasyntyneisyyskaudella alkavassa taudissa ja diagnoosi viivästyy usein (taulukko 4). Suomalaisista potilaista 11 edusti selkeästi »late-onset»-muotoa. Heistä vanhin, nykyään 68-vuotias nainen, on tietääksemme vanhin ASAuriapotilas maailmassa.

Vuonna 1998 Tuchman ym. osoittivat suuren potilasaineiston perusteella, että kaikista OTC-puutokseen johtavista mutaatioista 50 % ilmeni vastasyntyneisyyskaudella (kaikki poikia) ja 25 % tuli esiin myöhemmin ilmenevänä tautina pojilla ja 25 % oireilevilla heterotsygoottisilla tytöillä. Nämä tutkimustulokset sopivat yhteen Suomen tilanteen kanssa, sillä viimeisten kymmenen vuoden aikana on diagnosoitu 14 myöhään ilmennyttä OTC-tapausta, ja puolet näistä potilaista on ollut poikia. Erona Tuchmanin ym. tutkimukseen on se, että Suomessa oireilevien tyttöjen osuus on suurempi, noin 40 %.

**Taulukko 4.** Ureasyklitauteihin liittyvän hyperammonemian tyypillisiä oireita ja löydöksiä.

---

*Vastasyntyneellä tai ensimmäisen ikävuoden aikana proteiininsaannin lisääntyminen johtaa hyperammonemian oireiden ilmaantumiseen:*

ruokahaluttomuus, oksentelu, tihtentynyt hengitys  
tajunnan heikkeneminen  
kouristukset

*Vanhemmalla lapsella tai nuorella lisäksi*

neurologisen kehityksen taantuminen, ataksia  
psykiatriset oireet ja sekavuus

*Oireet usein aaltomaisina pahenemisvaiheina, joita provosoi*

runsasproteiininen ateria  
pitkittynyt paasto  
infektio

---

Ureakiertotaudin hoidon onnistumista kuvaavat karkeasti potilaiden kuolleisuus, toistuvien hyperammonemioiden esiintyvyys sekä neurologinen ja kognitiivinen kehitys. Suomessa kaikki ovat kuolleet yhtä potilasta lukuun ottamatta (OTC-puutos) ensimmäiseen hyperammonemia-kohtaukseensa, yleensä hyperammonemian haitsemisen ja hoidon aloituksen viiveen vuoksi. Todennäköisesti osa ureakiertotaudeista on jäänyt diagnosoimatta Suomessa kuten muuallakin. Tällöin potilas on kuollut selittämättömästi yllättävän tajuttomuuden, kouristusten ja kohonneen aivopaineen seurauksena hyperammonemian jäätyä havaitsematta tai kuolinsyy on määritetty väärin.

Ureakiertotaudit eroavat toisistaan ennusteeltaan. Sitrullinemiassa jopa potilaan hengen pelastaminen on hankalaa (Brusilow 1995). ASAuriassa potilaiden kehitys ei etene toivotulla tavalla hyvästä hoitotasapainosta huolimatta. Aineistossamme ASAuriapotilailla esiintyi huomattavasti enemmän hyperammonemisia jaksoja kuin OTC-puutosta sairastavilla, ja kognitiivinen kehitystaso ei kenelläkään heistä ollut normaali. Kolmasosalla ASAuriapotilaista oli epilepsia mutta ei yhdelläkään OTC-puutospotilaista. Ajoissa diagnosoituna ja hyvin hoidettuna OTC-puutos vaikuttaa olevan hyvänlaatuisen tauti. Tosin osalla potilaista tauti on huolellisesta hoidosta huolimatta hyvin epävakaa. Yhdelle aineistomme potilaalle on tämän vuoksi

tehty maksansiirto. Ainoa elossa oleva suomalainen CPS-puutospotilas on yksivuotias ja on kehittynyt normaalisti. Toinen samaa tautia potennut tyttö menehtyi tautiinsa ennen diagnoosin varmistumista.

Kun lapsipotilaalla esiintyy selittämätöntä oksetelua, tajunnan heikkenemistä, outoa käytäytymistä tai kouristelua, tulee muistaa ureakiertotaudin mahdollisuus ja sisällyttää potilaalle suoritettaviin päivystystutkimuksiin plasman ammoniakkipitoisuuden määrittäminen. Useimmilla ureakiertotautia sairastavista ammoniakkipitoisuus on oireisessa vaiheessa hyvin suuri (yli 200 mmol/l). Osalla potilaistamme pitoisuus on ollut normaali tai lähes normaali, mutta tällöin näyte on otettu akuuttitilanteen jälkeen. Lievä hyperammonemia saattaa korjaantua esimerkiksi suonensisäisen nestehoidon seurauksena, jolloin potilaan proteiiniinsaanti on loppunut ja katabolia korjaantunut glukoosin saannin vaikutuksesta.

Muita keskeisiä laboratoriomäärityksen kohteita ureakiertotautia epäiltäessä ovat ALAT ja kapillaari-Astrup. Ureakiertotautideissa ALAT-arvo on tavallisesti hieman suurentunut, mutta asidoosi viittaa muuhun syyhyn kuin ureakiertotautiin. Etiologiasta riippumatta hyperammo-

nemian hoito on sama. Alkuvaiheessa on olennaista todeta hyperammonemia ja hoitaa sitä tehokkaasti suonensisäisellä ammoniakinsitojalalla ja arginiinilla dialyysivalmiudessa, mikä edellyttää yleensä vähintään keskussairaالاتasoista hoitoa. Myöhemmässä vaiheessa hyperammonemian syyn selvittelyssä käytetään apuna plasman ja virtsan aminohappomääritystä (glutamiini, sitrulliini, ASA) sekä virtsan oroottihappomäärityksiä (kuva 2). Ureakierron eri välituotteiden kertymisen perusteella voidaan päätellä, mikä entsyymeistä toimii puutteellisesti. Suomessa hyperammonemian syynä tulee muistaa myös lysinuurisen proteiini-intoleranssin (LPI) mahdollisuus. LPI:ssä lasten kasvu on hidastunut, he menestyvät huonosti ja kliinisenä löydöksenä voidaan todeta suurentunut maksa. Laboratoriokokeissa seerumin ferritiini- ja laktaatidehydrogenaasiarvot ovat suuret.

\* \* \*

Kiitämme seuraavia henkilöitä avusta tutkimuksen eri vaiheissa: LL Björn Forsén (Närpiön terveyskeskus), dosentti Risto Lapatto (HUS:n lasten ja nuorten sairaala), dosentti Kirsti Nantö-Salonen (TYKS), professori Aimo Ruokonen (OYS), dosentti Ilkka Sipilä (HUS:n lasten ja nuorten sairaala), dosentti Leena Vainionpää (OYS), LL Terhi Varsamäki (Vaasan keskussairaala) ja ylilääkäri Markus Väre (Keski-Pohjanmaan keskussairaala).

## Kirjallisuutta

- Allan JD, Cusworth DC, Dent CE, Wilson VK. A disease, probably hereditary, characterised by severe mental deficiency and a constant gross abnormality of amino acid metabolism. *Lancet* 1958;1:182-7.
- Brusilow SW. Inborn errors of urea synthesis. Kirjassa: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Walle D, toim. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, Inc., 1995, s. 1205-21.
- Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* vol. 43. Mosby-Year Book, Inc. 1996, s. 127-70.
- Lågas PA, Ruokonen A. Late onset argininosuccinic aciduria in a paranoid retardate. *Biological Psychiatry* 1991;30:1229-32.
- Mäkynen H, Kahri J, Siitonen A, Sipilä I. Nuoren miehen syvenevä tajutomuus. *Duodecim* 2000;116(17):1841-4.

- Russell A, Levin B, Oberholzer VG, Sinclair L. Hyperammonaemia. A new instance of an inborn enzymatic defect of the biosynthesis of urea. *Lancet* 1962;2:699-700.
- Salo M, Airaksinen E. Ureakierron häiriöt. Kirjassa: Sillanpää M, Airaksinen E, toim. *Lastenneurologia*. Kustannus Oy Duodecim 1996, s. 236-40.
- Schultz R, Siitonen A, Salo MK. Tunnistatko ornitiinitranskاربامylaasin puutoksen myöhään ilmenevän taudinkuvan? *Suom Lääkäril* 2001;51-52:5247-50.
- Tuchman M, Morizono H, Rajagopal BS, Plante RJ, Allewell NM. The biochemical and molecular spectrum of ornithine transkاربامylase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1998;21(Suppl 1):40-58.
- von Wendt L, Sipilä S, Ruokonen A, Puukka M. Argininosuccinic aciduria in a Finnish woman presenting with psychosis and mental retardation. *Ann Clin Res* 1982;14:145-7.

ANNA SIITONEN, LL  
anna.siitonen@uta.fi  
Tampereen yliopisto, lääketieteen laitos  
33014 Tampereen yliopisto

MATTI K. SALO, LT, dosentti  
TAYS:n lastenkliniikka  
PL 2000, 33521 Tampere