

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Proteiinihukkaa aiheuttava suolisairaus

Kelokari, Satu-Helmi

2019

---

Kelokari , S-H , Heiskanen , K & Merras-Salmio , L 2019 , ' Proteiinihukkaa aiheuttava suolisairaus ' , Duodecim , Vuosikerta. 135 , Nro 20 , Sivut 1967-1973 . < <https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2019/20/duo15190> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/322080>

---

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.*

Satu-Helmi Kelokari, Kaarina Heiskanen ja Laura Merras-Salmio

## Proteiinihukkaa aiheuttava suolisairaus

Proteiinihukkaa aiheuttava suolisairaus (protein-losing enteropathy, PLE) on tila, jossa proteiinia menetetään suoleen joko imuteiden tai suolen limakalvon sairauksien seurauksena. Plasman albumiinipitoisuuden pieneneminen on merkittävä löydös. Ulosteen antitrypsiinipitoisuuden määrittäminen on proteiini-  
vuodon kannalta diagnostinen tutkimus. Suolen limakalvosairaus, kuten tulehduksellinen suolistosairaus, eosinofiilinen suolitulehdus tai infektio, sekä imusuoniston poikkeava toiminta (paineennousu eräiden sydänvikojen yhteydessä) tai rakenne voivat johtaa proteiiniinivuotoon. Myös joidenkin muiden proteiinien, kuten IgG:n, pitoisuus plasmassa voi pienentyä. Proteiinin menetys voi johtaa proteiinin puutokseen. PLE:n hoito on oireenmukaista. Siihen johtanut sairaus on syytä pyrkiä selvittämään, vaikka syy ei olekaan aina hoidettavissa.

**PLE** johtaa merkittävän pieneen albumiinipitoisuuteen ja turvotuksiin. Sen taustalla on joko suolinukan tai suolen limakalvon vaurio taikka imusuoniston poikkeava rakenne tai toiminta. Aikuisten ja lasten PLE:n etiologiat poikkeavat jossain määrin toisistaan (1,2). PLE:n esiintyvyyttä tai vallitsevuutta ei tunneta, ja alidiagnostiikka on todennäköistä (3). Aikuisten PLE:n on kuitenkin arvioitu lisääntyvän (4). Hoidon päämäärä on oireiden lievittäminen ja, mikäli mahdollista, PLE:n aiheuttajan tunnistaminen.

### Patofysiologia, oireet ja löydökset

Potilaallamme todettiin suoliston imuteiden häiriö ja siihen liittyvä PLE. Proteiinin runsaasta vuotamisesta suoleen seuraa erityisesti veren albumiinipitoisuuden pieneneminen, hypoalbuminemia. Normaalisti alle 10 % albumiinita poistuu suoliston kautta, mutta PLE:n yhteydessä jopa 60 % (1). Albumiinin vaihtuvuus veressä on normaalisti hidasta, kun puoliintumisaika on 17 vrk. Vaikka albumiini käsittää vain noin 3 % kehon kokonaisproteiinimäärästä, kuluttaa sen päivittäinen vaihtuminen silti 19 % elimistön päivittäisestä proteiinitarpeesta, mikä korostaa albumiinitasapainon merkitystä.

Albumiinin menetys suoleen johtaa maksassa albumiinisynteesin lisääntymiseen. Maksa ei kuitenkaan kykene korvaamaan suurta ja jatku-

vaa albumiinin menetystä (3). Tulehdistiloissa, kuten tulehduksellisessa suolistosairaudessa (IBD), albumiinipitoisuuden pienuus johtuu myös tulehduksen aiheuttamasta synteesi-  
vajeesta (5). Hypoalbuminemia johtaa veren onkkoottisen paineen laskuun ja nesteen siirtymiseen solunulkoiseen tilaan. Tämän seurauksena potilaalle voi kehittyä turvotuksia ja askitesta.

Myös immunoglobuliini- ja fibrinogeenipitoisuudet veressä pienenevät imunestevuodon yhteydessä, mikä johtuu näiden proteiinien tuotannon suhteellisesta hitaudesta sekä siitä, ettei vuodon aiheuttama menetys ole täysin kompensoitavissa rajallisella synteetikapasiteetilla. Immunoglobuliinien tai fibrinogeenin menetys on harvoin niin suurta, että se lisää infektioalttiutta tai muuttaisi veren hyytymistä (6).

Proteiiniinivuoto suoleen voi kehittyä kolmella eri mekanismilla (3). Suolen limakalvoa vaurioittavien tilojen, kuten eosinofiilisen tai infektioon liittyvän tulehduksen yhteydessä, patofysiologiseksi prosessiksi on esitetty suoliston seinämän tiiviiden liitosten läpäisevyyden muutosta. Limakalvon eroosion myötä nukkalisäkkeiden kärkien imuhiussuonet paljastuvat ja voivat alkaa vuotaa imunestettä diffuusisti. Imusuonten painetta suorasti tai epäsuorasti nostavat tilat, kuten suoliliepeen kasvaimet tai laskimopaineen nousu muista syistä (sydänpötilaat), laajentavat imusuonia ja nostavat niiden

## Potilastapaus

**Aiemmin terve** 12-vuotias poika tuli päivystykseen voimakkaan, reilun vuorokauden kestäneen ylävatsakivun vuoksi. Hänellä todettiin kaikukuvauksessa haimassa kystia, ja lisätutkimuksena tehdyssä tietokonetomografiassa potilaan pohjukais-suoli oli poikkeavan turpea ja vaikutti tulehtuneelta. Haimaentsyymiarvot olivat normaalit. Vatsaontelossa oli jonkin verran askitesta, ja suoliliepeessä näkyi 5 cm:n läpimittainen kalkkiutunut imusolmukkeeksi epäilty rakenne. Plasman albumiinipitoisuus oli 14,5 g/l (viitearvo 37–51 g/l) ja ulosteen antitrypsiinipitoisuus 4 620 µg/g (<268 µg/l).

Tähystystutkimuksissa otetuista kudospäyteistä todettiin eosinofiilinen tulehdus pohjukais-suolella, ja paksusuolesta makroskooppisesti terveen näköiseltä limakalvolta otetuissa biopsioissa havaittiin epäspesifistä vähäistä tulehdusmuutosta. Haiman pseudokystiksi luokitellut muutokset hävisivät. Plasman albumiinipitoisuus suureni albumiini-infuusoiden ansiosta arvoon 26–29 g/l, ja turvotukset sekä askites hävisivät hitaasti. Suolen limakalvon tulehdusmuutoksen vuoksi potilas sai glukokortikoidi-kuurin 2 kkn ajaksi.

Seurantatähystyksessä tulehdusmuutokset hävisivät. Hypoalbuminemia kuitenkin palasi, ja ulosteen antitrypsiinipitoisuus pysyi suurentuneena. Laparotomiassa suoliliepeessä ei havaittu muuta poikkeavaa kuin kalkkiutunut imusolmuke, joka poistettiin. Mittaamattoman pienten plasman IgG-pitoisuuksien ja selvän lymfosytopenian vuoksi potilaalle aloitettiin immunoglobuliinikorvaushoito. Seurantatähystyksissä ja ohutsuolen kapseliendoskopiassa ohutsuolen alkuosasta löytyi limakalvon lymfangiektasiamuutos (**KUVA**). Imuteiden gammakuvauksessa tai magneettilymfografiassa ei havaittu toimenpidediologisesti hoidettavissa olevia muutoksia imuteissä. Koska selvän lymfangiektasiamuutoksen lisäksi ohutsuolen alkuosan limakalvolla oli laajemminkin imutietukokseen sopivia muutoksia, ei leikkaushoitoa ole toistaiseksi suunnitteilla.

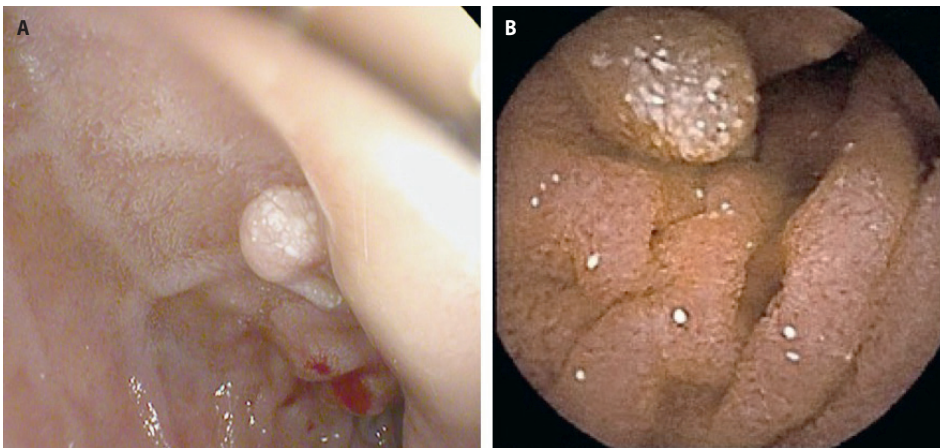
Poika voi nykyään kohtalaisen hyvin ja pystyy käymään koulua. Hän noudattaa vähärasvaista sekä runsasproteiinista ruokavaliota ja saa turvotusten estämiseksi viiden viikon välein albumiinitankkauksia. Plasman albumiinipitoisuutta on pyritty pitämään vähintään lukemissa 20–25 g/l.

painetta. Tällöin imunestettä vuotaa suolistoon joko laajalla alueella diffuusisti tai yksittäisestä repeämästä.

Imuneste (lymfa) muodostuu soluvälitiloihin hiusverisuonista tihkuneesta nesteestä sekä pienikokoisimmista molekyyleistä ja proteiineista. Tätä ultrafiltraatiota määrittelee hydrostaattisen ja onkoottisen paineen välinen tasapaino. Imunesteen koostumukseen vaikuttaa myös anatominen alue, jolla se muodostuu. Suoliston alueella ravinnon merkitys erityyvä immunesteen määrään ja koostumukseen on suuri (7). Imutiet toimivat myös immuunipuolustuksen solujen pikateinä. Imusolmukkeisiin tuovissa (afferenteissa) imuteissä imunesteen soluista 80–90 % on T-soluja, ja niistä auttaja-T-soluja on nelinkertainen määrä tappaja-T-soluihin nähden. Myös imusolmukkeesta vievien (efferenttien) imuteiden imunesteen solut ovat pääosin CD4-positiivisia eli auttaja-T-soluja, ja auttaja- ja tappaja-T-solujen suhde on imunesteessä suurempi kuin veressä (8,9).

Imunesteen koostumuksen erityispiirteiden vuoksi erityisesti imusuonivaurioon, imusuoiston rakennepoikkeavuuteen tai sen toimintahäiriöön liittyvässä PLE:ssä, mutta myös vaikeassa suolinukkavauriossa, menetetään suoleen suuria määriä immunoglobuliineja, pääasiassa IgG:tä. IgG on rikastunut imunesteeseen, sen puoliintumisaika on pitkä ja vaihtuvuus hidasta. Imunestevuoto johtaa myös auttaja-T-solupainotteiseen T-lymfosytopeniaan ja lievempään tappaja-T-solujen määrän vähenemiseen (2). Runsa pitkittynyt PLE erityisesti imunestevuodon yhteydessä voi siis johtaa hankinnaiseen immuunipuutostilaan (10,11).

PLE-potilaalle voi kehittyä myös vajaaravitsemus. Rasvojen menetykset yhdessä pitkäkettjuisten rasvahappojen imeytymishäiriön kanssa voivat johtaa rasvaliukoisten vitamiinien ja välttämättömien rasvahappojen puutteeseen (6). Toisaalta ruokavalion pitkäkettjuisten rasvojen saannin rajoittaminen voi vähentää merkittävästi imunesteen menetystä suoleen imuneste-



**KUVA.** Ohutsuolen limakalvon lymfangiektasiamuutos gastroskopiassa (A) ja kapseliendoskopiassa (B).

paineen laskun kautta. Lisääntynyt albumiini-synteesi lisää proteiininkulutusta ja saattaa yhdessä proteiinin menetyksen kanssa johtaa proteiininpuutokseen.

### Proteiinivuotoa aiheuttavat sairaudet ja tilat

PLE:tä on todettu muun muassa **TAULUKO-SA 1** lueteltujen sairauksien yhteydessä. Nämä sairaudet voidaan karkeasti jakaa patofysiologialtaan kahteen ryhmään: primaarisesti limakalvovaurioihin (erosiot ja nukkalisäkevaurio) liittyviin sekä primaarisesti imusuoniston rakenteisiin ja toimintaan liittyviin vikoihin. Jaolla on kliinistä merkitystä, sillä limakalvovaurioihin liittyvien vikojen yhteydessä esiintyvä PLE on usein lievempi ja perussairauden perusteella hoidettavissa, eikä siihen liity yhtä vahvaa sekundaarisen immuunivajeen riskiä.

**Limakalvovaurioon liittyvä PLE.** Ménétrier'n tauti on harvinainen hyperproliferatiivinen mahalaukun limakalvon sairaus, joka esiintyy tyypillisesti keski-ikäisellä miespotilaalla. Siihen liittyy hankala ja pitkittyvä hypoalbuminemia, jonka tarkka patofysiologia on epäselvä (12). Lapsilla esiintyy vastaavaa sairautta lievempänä ja itsekseen rajoittuvana. Heillä sen on kuvattu liittyvän tiettyihin infektoihin (13). Albumiininuodon lisäksi Ménétrier'n taudissa suolistoon ei juurikaan menetetä muita proteiineja, ja supportiivinen hoitolinja saattaa

riittää. Gastrektomian vaihtoehdoksi vaikeiden tapauksien hoitoon on uutena hoitona tarjolla epidermaalisen kasvutekijän (EGF) vasta-aine setuksimabi (14).

Tulehduksellisiin suolistosairauksiin ja harvinaiseen autoimmuunienteropatiaan voi joskus liittyä runsastakin proteiinivuotoa limakalvovaurion vaikeuden mukaan. Kliinistä merkitystä tulehduksellisten suolistosairauksien yhteydessä esiintyvällä proteiinivuodolla on erityisesti potilaille, joilla on biologinen lääki-

**TAULUKKO 1.** Proteiinivuotoa suoleen aiheuttavat sairaudet.

#### Imunestekierron häiriöt

- Sydänviat
  - Restriktiivinen sydämen vajaatoiminta
  - Fontanin verenkierto
- Lymfooma tai muu kasvain
- Sarkoidoosi
- Vaskuliitit
- Lymfangiektasiat
- Lymfaattiset epämuodostumat

#### Limakalvovaurio

- Tulehdukselliset suolistosairaudet, erityisesti Crohnin tauti
- Haavainen paksusuolitulehdus
- Ménétrier'n tauti
- Eosinofiilliset gastroenteriitit
- Suolistoinfektiot, mukaan lukien Whipplen tauti sekä mato- ja loistartunnat
- Sarkoidoosi
- Hoitamaton keliakia

## Ydinasiat

- ▶ Hypoalbuminemian yhtenä syynä on proteiinin menetys suoleen (protein-losing enteropathy, PLE).
- ▶ Ulosteen alfa<sub>1</sub>-antitrypsiinipitoisuuden mittaaminen on PLE:n kannalta diagnostinen koe.
- ▶ Tähestystutkimukset kuuluvat PLE:n ensilinjan diagnostisiin selvittelyihin.
- ▶ Pitkittyneen ja vaikean PLE:n yhteydessä on syytä muistaa sekundaarisen immuunivajauksen ja vajaaravitsemuksen mahdollisuus.

tys. Infliksimabin puoliintumisajan on osoitettu lyhenevän hypoalbuminemian yhteydessä, jolloin riittävän lääkepitoisuuden saavuttaminen voi vaatia suurempia ja tiheämmin annettuja lääkeinfuusioita (15). Suoliston limakalvon sairauksista hoitamattoman keliakian nukkalisäkevaurioiden ja runsaaseen tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvien ohutsuolihaavojen yhteydessä voi esiintyä hypoalbuminemiaa proteiinivuodon merkinä.

Joidenkin suolistoinfektioiden on huomattu liittyvän PLE:n puhkeamiseen (16–18). Myös pikkulapsen vaikea suolioireinen ruoka-allergia voi johtaa PLE:hen aiheuttamansa vaikean nukkalisäkevaurion myötä (19). Eosinofiilista gastroenteriittiä sairastavilla lapsilla tyypillisesti esiintyvän proteiinivuodon arvellaan liittyvän eosinofiilien ja syöttösolujen aktiivisuuteen sekä näiden vapauttamien välittäjäaineiden aiheuttamaan suoliston läpäisevyyden lisääntymiseen.

Näiden tyypillisesti lapsuusiässä esiintyvien sairauksien ennuste on varsin hyvä. Infektioiden jälkitilana kehittyvä nukkalisäkevaurio tai läpäisevyyden lisääntyminen rajoittuvat yleensä itsestään, ja tällaisissa tilanteissa PLE:kin paranee yleensä itsestään ajan kanssa. Lähinnä aikuispotilailla kuvattu harvinainen Whipplen tauti (*Tropheryma whipplei* -infektio) johtaa lähes aina proteiinivuotoon poikkeavan ja tuleh-

tuneen limakalvon kautta. Whipplen tauti on etenevä monielinsairaus, jonka diagnostiikassa suolikanavan yläosan tähytys on ensisijainen ja kokeneissa käsisä diagnostinen tutkimus. Maailmanlaajuisesti tärkeitä erotusdiagnostisia vaihtoehtoja ovat myös suoliston alkueläin- tai matoinfektiot.

### Imusuoniston patologiaan liittyvä PLE.

Waldmannin tauti (primaarinen ohutsuolen lymfangiektasia) on synnynnäinen sairaus, jossa imusuonet ovat laajentuneet, mikä aiheuttaa PLE:tä. Waldmannin tauti havaitaan useimmiten imeväisiässä tai viimeistään varhaisessa nuoruudessa (20). Varhaisen esiintymisiän vuoksi sen taustalta on etsitty erityisesti lymfogeneesiin liittyviä geenejä. *CCBE1*-geenin mutaatio aiheuttaa Hennekamin oireyhtymän, jossa imusuoniston anomalioiden lisäksi esiintyy keskushermosto-oireita. Noonanin oireyhtymässä poikkeava imusuonitus, turvotukset ja proteiinivuoto ovat varsin tavallisia löydöksiä. Vatsaontelon lymfaattisiin epämuodostumiin voi liittyä vauvaiässä alkava hankala PLE. Vatsaontelon sisäinen kasvain, tyypillisimmin lymfooma, voi aiheuttaa anatomisen kulkuesteen imusuonistoon.

Synnynnäisen yksikammioisen sydämen palliatiiviseksi hoidoksi tehtävä, isosta verenkierrosta palaavan laskimoveren suoraan keuhkoverenkiertoon ohjaavan yhteyden luova Fontanin verenkierto aiheuttaa 5–15 %:lle leikatusta potilaista PLE:n keskimäärin kahdeksan vuoden kuluessa leikkauksesta. Laskimopaineen lisääntyminen johtaa imunestekierron häiriöön (21,22). Potilaiden, joilla on Fontanin verenkierto, PLE on usein runsasoireinen, ja siihen liittyy jopa 30 %:n kuolleisuus (23). Hoidon tavoitteena on vähentää suolen tulehdusta, laskimopainetta ja yleistä imunestemuodostusta.

Viime vuosien kehitys imunesteiden kuvantamisessa voi parantaa ennustetta (24). Potilaiden, joille on tehty Fontanin leikkaus, imunestevuoto johtaa hypoalbuminemian lisäksi merkittävään hypogammaglobulinemiaan. Lisäksi on kuvattu rokotevasta-ainepitoisuuksien pienenemistä ja lymfosytopeniaa. Yleensä lymfosyyttien toiminta ei kuitenkaan ole heikentynyt. Tämä selittää sen, ettei PLE-potilailla,

joille on tehty Fontanin leikkaus, esiinny merkittävästi enemmän vakavia bakteeri-infektioita tai opportunististen mikrobien aiheuttamia infektioita (25,26).

Aikuisilla sydänpotilailla muun muassa restriktiivinen sydänpuustulehdus voi johtaa imusuoniston paineen nousuun ja sen seurauksena jatkuvaan proteiinivuotoon samantyyppisellä mekanismilla kuin potilailla, joille on tehty Fontanin leikkaus (3). Aikuispotilaiden suoliliepeen kasvainten (erityisesti lymfoomien) aiheuttamaa proteiinivuotoa suolistoon on myös kuvattu (27,28). Suoliston alueen vaskuliitit, esimerkiksi systeeminen lupus erythematosus (SLE) tai Henoch–Schönleinin purppura (IgA-vaskuliitti), sekä harvinaisuutena myös maha-suolikanavan sarkoidoosi voivat aiheuttaa proteiinivuotoa (29–31). Näissä sairauksissa PLE:n mekanismi liittyy sekä limakalvovaurioon että imusuoniston ahtautumiseen.

**Harvinaisia PLE:n syitä.** Imeväisissä ilmenevän PLE:n taustalta on löytynyt hyvinkin erilaisia harvinaisia geneettisiä poikkeavuuksia, joiden proteiinivuotoon johtava patofysiologia voi olla monimuotoinen. Esimerkiksi *DGAT1*-geenin synnynnäiseen puutokseen liittyy tyyppillisesti imeväisissä selvä PLE, joka helpottuu kasvun ja vähärasvaisen ruokavalion myötä. Geenipuutos liittyy enterosyytin rasva-aineenvaihduntaan (32).

*CD55*-geeni koodaa komplementtia estävää proteiinia, ja sen puutos johtaa komplementin yliaktivoitumiseen ja sitä kautta nukkalisäkevaurioon ja vaikeaan PLE:hen (CHAPLE-oireyhtymä). *CD55*-geenin puutokseen liittyvä PLE:tä on hoidettu menestyksekkäästi C5-proteiinia estävällä vasta-aineella ekulitsumabilla (33).

Glykosylaatiovikoihin kuuluvassa mannoosifosfaatti-isomeraasin puutoksessa enterosyytin basolateraaliselä solukalvolta puuttuu heparaanisulfaattia, mikä johtaa solunsisäiseen vaurioon ja proteiinivuotoon mahdollisesti tyvikalvovaurion vuoksi (34). Mielenkiintoista on, että Fontanin leikkaukseen liittyvää PLE:tä on yksittäisissä tapauksissa hoidettu menestyksekkäästi hepariinilla. Tätä hoitotulosta ei ole kuitenkaan voitu toistaa isommissa jatkotutkimuksissa.

## Diagnostiikka ja hoito

Epäily suoliston proteiinivuodosta voi herätä potilaan oireiden, esimerkiksi ripulin ja turvotuksen perusteella. Jos potilaalla todetaan hypoalbuminemia, joka ei selity yleisemmällä syillä, kuten proteinurialla tai maksan vajaatoiminnalla, on syytä selvittää PLE:n mahdollisuus (**TAULUKKO 2**) (5).

PLE:n diagnoosi perustuu ulosteeseen vuotavan proteiinin osoitukseen (35). Alfa<sub>1</sub>-antitrypsiini ei hajoa suolistossa. Kertanäytteestä mitatun antitrypsiinimäärän on osoitettu korreloivan hyvin kokonaisvuotoon. Poikkeuksena on gastrinen proteiinivuoto, sillä happamuus (pieni pH-arvo) ja vatsaeritteen entsyymit pilkkovat myös antitrypsiiniä, jolloin sen ulostepitoisuus voi olla virheellisesti pieni (36).

Suomessa käytetään laajalti entsyymi-immunologisella määrityksellä (enzyme immunoassay, EIA) tehtävää alfa<sub>1</sub>-antitrypsiinin määrittystä (37). Runsas suoliston verenvuoto voi aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia (38). Kirjallisuudessa on käytetty myös ulosteen alfa<sub>1</sub>-antitrypsiinipitoisuuden sijasta alfa<sub>1</sub>-antitrypsiinin puhdistumaa (ml/päivä). Tässä menetelmässä huomioidaan alfa<sub>1</sub>-antitrypsiinin väkevyyden lisäksi ulosteen kokonaismäärä ja veren alfa<sub>1</sub>-antitrypsiinikonsentraatio (39). Synnynnäisestä antitrypsiinin puutoksesta kärsivän potilaan ulosteen antitrypsiinimääritys voi olla epäluotettava, ja tällöin tulos olisi syytä arvioida yhdessä seerumin antitrypsiinipitoisuuden kanssa.

Proteiinivuodon tarkemman paikan selvittäminen aloitetaan yleensä endoskopiolla. Vatsaontelon kuvantamisella suljetaan pois imusuoniston ahtautumista aiheuttavat prosessit. Ohutsuolen tähytyksessä imusuonimuutos on usein havaittavissa paljain silmin valkoisina ja laajoina nukkalisäkkeiden kärkinä (**KUVA A**). Paksusuolen tähytys on aina tarpeen ripulioireen selvittelyissä. Kapseliendoskopiolla voidaan selvittää ohutsuolen lymfangiektasioiden esiintyminen (**KUVA B**). Imuteiden gammakuvauksella nähdään isotooppimerkkiaineen kulku periferiasta kohti rintatiehyttä (ductus thoracicus), ja joskus sen avulla voidaan visualisoida mahdollinen imutiehtauma tai vuoto.

**TAULUKKO 2.** Diagnostiset tutkimukset selvitellessä proteiinuuttoa suoleen.

Tutkimus	Aihe ja tulkinta
Ulosteen alfa <sub>1</sub> -antitrypsiini-pitoisuus	PLE-epäilyn ensilinjan tutkimus. Positiivisena diagnostinen, myös kertainäytteestä. Runsas verenvuoto voi suurentaa arvoa hiukan yli viiterajan. Vääriä negatiivisia tuloksia gastrisen imunestevuodon yhteydessä.
Plasman tai seerumin albumiini-pitoisuus	Herkkä proteiinin menetyksen mittari. Pieniä arvoja myös tulehdusreaktion ja proteiini-aliravitsemuksen yhteydessä.
Plasman tai seerumin IgA- ja IgG-pitoisuudet	Erityisesti IgG-pitoisuus ja hiukan vähemmän IgA-pitoisuus pienenee proteiinuuton, runsaimmin imusuonivaurion yhteydessä.
Valkosolujen erittelylaskenta	Tutkittava aina. Hankalan vuodon yhteydessä lymfosyyttimäärä on selvästi pieni.
Lymfosyyttien erittelylaskenta	Tutkitaan kertaalleen, jos lymfosytopenia pitkittyy. Pieni auttaja-T-solumäärä tyypillistä, voi lisätä infektioltautia.
Gastroskopia	Kuuluu perusselvittelyihin
Kolonoskopia	Kuuluu perusselvittelyihin
Kapseliendoskopia	Tehdään aina PLE:n yhteydessä, jos gastro- tai kolonoskopiassa ei havaita selittävää.
Lymfoskintigrafia	Voi auttaa havainnollistamaan imusuoniston kulkua ja tukoksia.
Magneettilymfografia	Erityistason tutkimus epäselvissä tilanteissa.

Uudempiä tutkimusmenetelmiä edustaa magneettilymfografia (23). Tarkan vuotopaikan löytäminen voi olla mahdollista uudenaikaisilla toimenpideradiologian keinoilla.

Hypoalbuminemia oireenmukaisena hoitona käytetään albumiini-infusioita. Niiden tavoite on suurentaa albumiinipitoisuus sellaiseksi, että potilaan turvotukset ja askites pysyvät poissa. Normaaleihin plasmapitoisuuksiin ei pyritä. Kaikilta PLE-potilailta olisi syytä kertaalleen tutkia eri valkosolujen määrät ja immunoglobuliinipitoisuudet. Proteiininmenetystilojen rutiinimaista vasta-ainekorvaushoitoa ei suositella. Hypogammaglobulinemia ja lymfositopenian vaikeus, mahdolliset rokotevasteet ja potilaan infektiot historia vaikuttavat ensisijaisen mikrobilääke-estohoidon tai toissijaisen immunoglobuliinikorvaushoidon tarpeen arviointiin (38).

Ravitsemusterapeutin konsultaatio ja ravitsemushoidon seuranta on tarpeellinen PLE-potilaan hoidossa. Pitkittävän imunestevuodon hoitona voidaan käyttää vähärasvaista ruokavaliota. Proteiinin jatkuva menetys johtaa suureen proteiinitarpeeseen, jonka tyydyttäminen ilman asiantuntija-apua voi olla hankalaa. Energialisänä voidaan käyttää keskipitkätajuisia rasvahappoja (MCT-öljy). Rasvaliukoisten vitamiinien korvauksesta tulee pitää huoli, ja tarvittaessa vitamiineja voidaan antaa ruiskeena lihakseen.

## Lopuksi

Proteiinihukkaa aiheuttava suolisairaus on syytä pitää mielessä, jos potilaalla on selittämätön hypoalbuminemia. Ulosteen alfa<sub>1</sub>-antitrypsiini-pitoisuuden mittaaminen kertainäytteestä on lähes aina diagnostinen koe. Oman potilaamme PLE:n laukaisi ilmeisesti eosinofiilinen suolitulehdus, joskin hänen proteiinuutoaan pitävät nykyisin yllä lymfangiektasiamuutokset. Moniammatillinen yhteistyö on PLE-potilaan tutkimisessa ja hoidossa erityisen tärkeää. Vaikeissa tapauksissa immunologin arvio voi olla tarpeen. Harvinaisten synnynnäisten PLE:tä aiheuttavien tilojen tuntemus voi tarjota keinoja hoitaa myös tavanomaisempia suoliston proteiinuuttoa aiheuttavia tiloja. ■

\* \* \*

Kiitämme lastenradiologi Teija Kalajoki-Helmiötä ja kliinisen fysiologian erikoislääkäri Sorjo Mätzkeä käsikirjoitukseen liittyvistä arvokkaista kommentteista sekä tapauselostuksemme potilasta ja hänen perhettään yhteistyöstä tämän kirjoituksenkin osalta.

SATU-HELMI KELOKARI, LK

KAARINA HEISKANEN, LT, lastengastroenterologian erikoislääkäri

LAURA MERRAS-SALMIO, dosentti, lastengastroenterologian erikoislääkäri

HUS, lasten ja nuorten sairaudet, lastengastroenterologian yksikkö

## KIRJALLISUUTTA

1. Umar SB, Dibaise JK. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. *Am J Gastroenterol* 2010;105:43–9.
2. Braamskamp MJAM, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice: protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr* 2010;169:1179–85.
3. Levitt DG, Levitt MD. Protein losing enteropathy: comprehensive review of the mechanistic association with clinical and subclinical disease states. *Clin Exp Gastroenterol* 2017;10:147–68.
4. Freeman HJ, Nimmo M. Intestinal lymphangiectasia in adults. *World J Gastrointest Oncol* 2011;3:19–23.
5. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000;85:599–610.
6. Greenwald D. Protein-Losing gastroenteropathy. Kirjassa: Feldman M, Friedman L, Brandt L, toim. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 9. painos. Philadelphia: Saunders 2010, s. 437–43.
7. Hansen KC, D'Alessandro A, Clement CC, ym. Lymph formation, composition and circulation: a proteomics perspective. *Int Immunol* 2015;27:219–27.
8. Hunter MC, Teixeira A, Halin C. T Cell trafficking through lymphatic vessels. *Front Immunol* 2016 (Dec) 7:613:1–14.
9. Schineis P, Runge P, Halin C. Cellular traffic through afferent lymphatic vessels. *Vascul Pharmacol* 2019;112:31–41.
10. Müller C, Wolf H, Göttlicher J, ym. Cellular immunodeficiency in protein-losing enteropathy - Predominant reduction of CD3+ and CD4+ lymphocytes. *Dig Dis Sci* 1991;36:116–22.
11. Chakrabarti S, Keeton BR, Salmon AP, ym. Acquired combined immunodeficiency associated with protein losing enteropathy complicating Fontan operation. *Heart* 2003; 89:1130–1.
12. Lambrecht NWG. Ménétrier's disease of the stomach: A clinical challenge. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:513–7.
13. Kindermann A, Kolezko S. Protein-losing giant fold gastritis in childhoods: a case report and differentiation from Menetrier disease of adulthood. *Gastroenterol* 1998;36:165–71.
14. Huh WJ, Coffey RJ, Washington MK. Ménétrier's disease: its mimickers and pathogenesis *J Pathol Transl Med* 2016;50:10–6.
15. Hemperly A, Vande Casteele N. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of infliximab in the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:929–42.
16. Iwasa T, Matsubayashi N. Protein-losing enteropathy associated with rotavirus infection in an infant. *World J Gastroenterol* 2008;14:1630–2.
17. Cohen H, Shapiro R, Frydman M, ym. Childhood protein-losing enteropathy associated with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;13:201–3.
18. Megged O, Schlesinger Y. Cytomegalovirus-associated protein-losing gastropathy in childhood. *Eur J Pediatr* 2008;167:1217–20.
19. Chehade M, Magid MS, Mofidi S, ym. Allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing enteropathy: Intestinal pathology, clinical course, and long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:516–21.
20. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet J Rare Dis* 2018;3:5.
21. Feldt R, Driscoll D, Offord K, ym. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:672–80.
22. John AS, Johnson JA, Khan M, ym. Clinical outcomes and improved survival in patients with protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:54–62.
23. Itkin M, Piccoli DA, Nadolski G, ym. Protein-losing enteropathy in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:2929–37.
24. Itkin M, Nadolsky GJ. Modern techniques of lymphangiography and interventions: current status and future development. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41:366–76.
25. Magdo HS, Stillwell TL, Greenhawt MJ. Immune abnormalities in fontan protein-losing enteropathy: a case-control study. *J Pediatr* 2015;167:331–7.
26. Morsheimer MM, Rychik J, Forbes L, ym. Risk factors and clinical significance of lymphopenia in survivors of the Fontan procedure for single-ventricle congenital cardiac disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:491–6.
27. Cashen AF, Rubin DC, Bartlett NL. Protein losing enteropathy associated with follicular lymphoma of the small bowel. *Am J Clin Oncol* 2009;32:222–23.
28. Kaneko H, Yamashita M, Ohshiro M, ym. Protein-losing enteropathy in a case of nodal follicular lymphoma without a gastrointestinal mucosal lesion. *Inter Med* 2008;47: 2171–3.
29. Chen Z, Li MT, Xu D, ym. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: 12 years experience from a Chinese academic center. *PLoS One* 2014;9:e114684.
30. Nakamura A, Fuchigami T, Inamo Y. Protein-losing enteropathy associated with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Rep* 2010. DOI: 10.4081/pr.2010.e20.
31. Ebert EC, Kierson M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 3184–92.
32. Gluchowski NL, Chitruja C, Picoraro JA, ym. Identification and characterization of a novel DGAT1 missense mutation associated with congenital diarrhea. *J Lipid Res* 2017;58:1230–7.
33. Kurolap A, Eshach Adiv O, Hershkovitz T, ym. Eculizumab is safe and effective as a long-term treatment for protein-losing enteropathy due to CD55 deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002198.
34. Westphal V, Murch S, Kim S, ym. Reduced heparan sulfate accumulation in enterocytes contributes to protein-losing enteropathy in a congenital disorder of glycosylation. *Am J Pathol* 2000;157:1917–25.
35. Crossley JR, Elliott RB. Simple method for diagnosing protein-losing enteropathies. *Br Med J* 1977;1:428–9.
36. Magazzù G, Jacono G, Di Pasquale G, ym. Reliability and usefulness of random fecal alpha 1-antitrypsin concentration: further simplification of the method. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:402–7.
37. Alfa-1-antitrypsini, ulosteesta. HUSLAB Tutkimusohjekirja 2017 [päivitetty 10.11.2017]. [www.huslab.fi/ohjekirja/3341.html](http://www.huslab.fi/ohjekirja/3341.html).
38. Strygler B, Nicar MJ, Santangelo WC, ym. alpha-1-antitrypsin excretion in stool in normal subjects and in patients with gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1990;99: 1380–7.
39. Jolles S, Chapel H, Litzman J. When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach. *Clin Exp Immunol* 2017;188:333–41.

## SIDONNAISUDET

Satu-Helmi Kelokari: Ei sidonnaisuuksia

Kaarina Heiskanen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (CSLBehring)

Lauras Merras-Salmio: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Tillotts, Shire), luento-/asiatuntijapalkkio (Shire, Baxter, Fresenius)

## VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

## SUMMARY

### Protein-losing enteropathy

Protein-losing enteropathy (PLE) is a condition, where intestinal pathology in either lymphatics or the mucosa results in intestinal loss of intravascular proteins. Albumin loss is the key finding due to the vascular leakage of albumin and its slow turnover. Also, hypogammaglobulinemia and lymphopenia may occur, causing a risk of secondary immunodeficiency. Typical causes of mucosal loss of lymph proteins include inflammatory bowel disease, eosinophilic enteropathies and various infections. Lymph drainage may be affected by restrictive heart failure, after palliative Fontan operation or by structural damage of the lymphatic system. Fecal alpha-1 antitrypsin measurement offers an easy and reliable way to assess fecal protein loss.