

Lysinurische Proteïne Intolerantie (LPI)

Metabool defect:

Het transport van de basische aminozuren, lysine, arginine en ornithine is verminderd over de celmembranen. Grote hoeveelheden van lysine en minder grote hoeveelheden van de andere aminozuren worden uitgescheiden met de urine, terwijl de bloedspiegels van de aminozuren laag of laag-normaal zijn. Lysine is een essentieel aminozuur, arginine en ornithine zijn onderdelen van de ureumcyclus. Er is een slechte opname in de darm en een verhoogde uitscheiding met de urine. De symptomen zijn het gevolg van de tekorten van deze aminozuren in het lichaam. Het cystine transport is normaal, alhoewel de cystine concentratie iets verhoogd kan zijn in de urine. In de levercellen is de functie van de ureumcyclus verminderd. Hierdoor ontwikkelt zich een te hoog ammoniakgehalte in het bloed en klinische symptomen, die lijken op een enzymdeficiëntie van de ureumcyclus.

De klinische presentatie (symptomen):

Zuigelingen met LPI zijn vrij van symptomen tijdens de periode van borstvoeding. Als na deze periode begonnen wordt met de voeding, dat rijker is aan eiwitten, kunnen deze kinderen een verhoogde ammoniakspiegel in het bloed ontwikkelen. Deze hyperammoniëmie kan leiden tot voedingsproblemen, braken, verminderd bewustzijn, coma en uiteindelijk het overlijden van de patiënt. Rond het eerste levensjaar ontwikkelt zich een sterke tegenzin in eiwitrijke voeding. Het kind groeit niet en de lever en de milt zijn iets vergroot. Vanwege de ernstige osteoporose hebben de kinderen vaak al bij kleine ongelukjes botbreuken. Sommige patiënten hebben bloedarmoede, een tekort aan witte bloedcellen en ook de bloedplaatjes kunnen verlaagd in het bloed aanwezig zijn. Vaak zijn de rode bloedcellen afwijkend. De ferritine (eiwit-ijzer-complex) spiegel in het bloed is 2-20 keer hoger dan normaal. Deze kinderen doen vaak infecties en eveneens onverklaarbare koortsopstoten. Vaak hebben de kinderen onvoldoende spierkracht en een verminderd uithoudingsvermogen van de spieren. De neurologische ontwikkeling is normaal, mits ernstige of langdurige verhoging van de ammoniakspiegel in het bloed voorkomen wordt. De klinische verschijnselen bij volwassenen variëren nogal. De meeste patiënten hebben een geringe lengte, veel onderhuids vet op de romp en dunne ledematen. Bovendien vertonen zij een leververgroting, eventueel met een miltvergroting. 2/3 van de patiënten heeft skeletafwijkingen, maar spontane botbreuken komen zelden voor. De verstandelijke capaciteit is afhankelijk van de ernst van de hyperammoniëmie periode en varieert van hoog-normaal tot een matige achterstand in de verstandelijke ontwikkeling.

Metabole diagnostiek:

- Verhoogde uitscheiding van lysine in de urine
- De betreffende aminozuren hebben verlaagde bloedspiegels

- Het ammoniakgehalte in het bloed stijgt na een eiwitrijke maaltijd. De concentratie van ureum in het bloed stijgt langzaam. In de eerste 2 uren na eiwitbelasting verschijnt orootzuur in de urine.
- Verhoogde activiteit van het enzym lactaat-dehydrogenase en verhoogde concentraties van ferritine en thyroxine-bindend-eiwit in het bloed.
- Röntgenfoto's tonen skeletafwijkingen.

De behandeling en het verdere verloop:

Doel van de behandeling is het vermijden van een te hoge ammoniakspiegel in het bloed en het voldoende innemen van eiwit en essentiële aminozuren, om tot een normale groei en een normaal metabolisme te kunnen komen. De eiwittolerantie kan worden verbeterd door het innemen van citrulline, dit is een onderdeel van de ureumcyclus. Een deel van de citrulline wordt in de lever omgezet tot arginine en ornithine. Deze 2 aminozuren zullen in de lever en de ureumcyclus verbeteren. Infecties, zwangerschap en het geven van borstvoeding kunnen de eiwittoelerantie nadelig beïnvloeden. Vaak meten van het orootzuur in een ochtendlijk urinestaal of op een collectie en de ammoniakconcentratie in het bloed is noodzakelijk, om het dieet te kunnen optimaliseren. Tijdens acute hyperammoniëmie moeten alle eiwitten en stikstof-bevattende stoffen vermeden worden in de voeding en moet voldoende energie (glucose) toegediend worden via een infuus. Deze maatregel in combinatie met een suppletie voor L-citrulline doen de hyperammoniëmie snel verdwijnen. Hyperammoniëmie en mentale retardatie kunnen worden voorkomen met een tijdig ingestelde dieetbehandeling. Echter, enkele verschijnselen en complicaties worden niet veroorzaakt door hyperammoniëmie, maar lijken met name het gevolg van een lysine-deficiëntie.

Complicaties:

De complicaties kunnen bestaan uit: een verminderde functie van de schildklier, systemische lupus erythematosus (SLE), gewrichtsontstekingen, hoge bloeddruk en cerebrovasculaire accidenten. Uiteindelijk ontstaat er een "multiple organ failure", dat wil zeggen dat er uitval is van meerdere orgaan functies. Bij vrouwelijke patiënten kunnen de complicaties bovendien bestaan uit zwangerstoxicose en bloedingsproblemen bij bevallingen.

Erfelijkheid:

LPI wordt als een autosomaal recessieve aandoening overgedragen. Het defecte gen is het SLC7A7 gen. In Finland is er een relatief rijke LPI-gen pool (1 op 60.000) elders is de ziekte zeldzamer.