

Mutation delTTCT 1471 de l'intolérance aux protéines dibasiques: Caractéristiques cliniques d'une série pédiatrique tunisienne.

TTCT 1471 mutation in lysinuric protein intolerance: Clinical features of a Tunisian paediatric series.

Elhem Jbebli^{1,3}, Yosra Jbeli^{1,3}, Rym Amdouni^{1,3}, Rim Ben AbdelAziz^{2,3}, Héla Boudabous^{2,3}, Amel Ben Chehida^{2,3}, Slim Abdelmoula^{2,3}

1. Service de médecine infantile A. Hôpital d'enfants Bechir Hamza, Tunis, Tunisie
2. Service de pédiatrie. Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie
3. Faculté de médecine de Tunis. Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie.

RÉSUMÉ

Introduction: L'intolérance aux protéines dibasiques (IPD) est une maladie héréditaire rare causée par un défaut du transport membranaire des acides aminés dibasiques. Elle est causée par une mutation du gène SLC7A7.

Objectif: Le but de ce travail était d'étudier les particularités cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de l'IPD.

Méthodes: Il s'agissait d'une étude rétrospective menée au service de pédiatrie de l'Hôpital la Rabta sur une période de 30 ans (1992 à 2022). Nous avons inclus les patients ayant des signes cliniques évocateurs de l'intolérance aux protéines dibasiques et de l'acide orotique dans les urines.

Résultats: Nous avons colligé sept patients. L'âge médian des premiers signes était de neuf mois. L'âge médian du diagnostic positif était de 21 mois. Le retard de croissance staturo-pondérale, l'hépatosplénomégalie et les perturbations du bilan hématologique étaient les principaux signes révélateurs de la maladie. L'hyperammoniémie et l'augmentation de l'acide orotique dans les urines étaient retrouvés chez tous les patients. La biologie moléculaire avait montré la mutation del TTCT 1471 chez cinq malades. Un régime hypoprotidique et une supplémentation en citrulline étaient prescrits chez tous les patients. Les complications de la maladie étaient le retard de croissance (n=7), le retard psychomoteur ou intellectuel (n=5), l'lymphohistiocytose hémophagocytaire (n=4) et l'ostéoporose (n=3). Après un recul médian de 11 ans, six de nos patients sont en vie. Une patiente est décédée dans un tableau d'encéphalopathie aigue hyper-ammoniémique.

Conclusion: Dans cette série pédiatrique, il y avait un retard diagnostique et thérapeutique de l'IPD qui était responsable de séquelles à long terme notamment osseuses et neurologiques. La mutation delTTCT1471 semble être la mutation des formes à révélation pédiatrique en Tunisie. Cette mutation n'était pas associée à une atteinte pulmonaire présentant un facteur pronostic et la principale cause de décès.

Mots clés: Maladie héréditaire du métabolisme, Cycle de l'urée, Activation macrophagique, Ostéoporose.

ABSTRACT

Introduction: Lysinuric protein intolerance (LPI) is a rare inherited metabolic disease. It is caused by a deficiency in cationic amino acid transport caused by mutations in SLC7A7 gene.

Aim: To identify the clinical, diagnostic and therapeutic features of lysinuric protein intolerance.

Methods: This was a retrospective study conducted in the pediatric department of La Rabta Hospital over a period of 30 years (1992 to 2022). We included patients with clinical signs suggestive of lysinuric protein intolerance and orotic acid in the urine.

Results: We enrolled seven patients. The median age at disease onset was nine months. The median age at positive diagnosis was 21 months. Growth retardation, hepatosplenomegaly and haematological abnormalities were the main features of the disease. Hyperammonia and increased urinary orotic acid were present in all patients. Molecular biology revealed the del TTCT 1471 mutation in five patients. All patients were prescribed a low protein diet and citrulline supplementation. Complications of the disease were growth retardation (n=7), psychomotor or intellectual retardation (n=5), haemophagocytic lymphohistiocytosis (n=4) and osteoporosis (n=3). After a median follow-up of 11 years, six of our patients are still alive. One patient died from acute hyperammonemic encephalopathy.

Conclusion: In this paediatric series, delays in diagnosis and treatment of LPI were responsible for long-term sequelae, particularly bone and neurological. The delTTCT1471 mutation appears to be the mutation of paediatric-onset forms in Tunisia. This mutation was not associated with pulmonary involvement, which is a prognostic factor and the main cause of death.

Key words: Hereditary metabolic disease, Urea cycle, Macrophagic activation, Osteoporosis.

Correspondance

Elhem Jbebli

Service de médecine infantile A. Hôpital d'enfants Bechir Hamza, Tunis, Tunisie

Email: jbeblielhempro@gmail.com

INTRODUCTION

L'intolérance aux protéines dibasiques (IPD) est une maladie héréditaire du métabolisme transmise selon le mode autosomique récessif caractérisée par un défaut du transport membranaire des acides aminés dibasiques AAD : Arginine, Ornithine et Lysine et causée par une mutation du gène SLC7A7. La maladie se manifeste lors de la diversification alimentaire. Le diagnostic biologique repose sur l'association d'une hyperammoniémie et d'une hyperaminoacidurie (1,2). Les AAD sont excrétées dans l'urine en excès, alors que leurs concentrations plasmatiques sont diminuées. La carence en arginine et en ornithine provoque une hyperammoniémie après l'ingestion de protéines (3). Le traitement de l'IPD consiste en une restriction protéique avec une supplémentation en Citrulline (4).

Décrire les particularités cliniques et génétiques de l'IPD dans une série pédiatrique tunisienne.

MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur une période de 30 ans (1992-2022) au service de pédiatrie de l'Hôpital La Rabta ; centre de référence des maladies innées du métabolisme en Tunisie. Nous avons inclus tous les enfants porteurs d'IPD dont le diagnostic a été retenu sur des signes cliniques en faveur de la maladie (retard de croissance, signes d'intoxication chronique, ostéoporose, stigmates d'hémophagocytose-lymphohistiocytose (HLH)), la présence d'acide orotique dans les urines, et/ou la baisse des AAD dans le sang sur la chromatographie des acides aminés CAA sur couche mince (méthode semi-quantitative), et/ou la fuite urinaire des AAD sur la chromatographie des acides organiques CAO couplée à la spectroscopie de masse (méthode semi-quantitative), et/ou la mise en évidence d'une mutation du gène SLC7A7 par séquençage moléculaire. Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients et des archives de l'unité des analyses métaboliques du laboratoire de biochimie de l'Hôpital La Rabta.

RÉSULTATS

Sept cas d'IPD ont été colligés. Les patients étaient originaires du nord-ouest (n=5) et du centre-ouest du pays (n=2). La consanguinité était retrouvée dans tous les cas. Trois patients appartenaient à la même famille. Le sex-ratio était de 0,4 (cinq filles et deux garçons).

L'âge médian de la diversification alimentaire était de 6 mois [3-24mois]. Un dégoût aux protéines était noté chez cinq patients. L'âge médian d'apparition des premiers signes était de 9 mois [4-16mois]. L'âge médian du diagnostic positif de la maladie était de 21 mois [9-30mois].

Les principales circonstances de découverte étaient le retard staturo-pondéral, l'hépatosplénomégalie et la HLH. Une aversion pour les protéines était notée chez cinq patients. Elle était associée à une dénutrition chez trois patients dont un cas de kwashiorkor (Tableau 1)

Tableau 1. Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives de l'intolérance aux protéines dibasiques dans notre série.

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Consanguinité	*	*	*	*	*	*	*
Cas similaires					*	*	*
Dégout aux protéines		*	*	*		*	*
Retard staturo-pondéral	*	*	*	*	*	*	*
Hépatosplénomégalie	*	*	*	*	*	*	
Altération de l'état de conscience		*					*
Diarrhée chronique		*					
Convulsion					*		
Hypotonie	*		*				
Pâleur		*	*	*	*	*	
Œdèmes							*
Dyspnée	*				*		
Anémie	*		*	*	*	*	
Leucopénie	*		*	*		*	
Thrombopénie			*			*	
Hémophagocytose- Lymphohistiocytose	*		*	*		*	
↑ Lactate Déshydrogénase	*		*			*	
↑ Triglycéride	*		*			*	
↑ Cholestérol	*		*			*	
↑ Ferritine	*		*	*			
↓ Fibrinogène	*		*	*			
↓ Albumine				*		*	
↑ Transaminases			*				
Image d'hémophagocytose				*			
Hyperammoniémie		*	*	*		*	*
CAA dans le sang			*				
CAA dans les urines		*					
↑ Acide orotique	*	*	*	*	*	*	*
mutation del1471du gène SLC7A7	*	*	*	*		*	
Retard âge osseux	*			*	*	*	
Ostéopénie			*				*
Ostéoporose				*	*	*	
Fractures						*	*
Retard psychomoteur	*	*	*	*	*	*	
Encéphalopathie hyperammoniémique					*		*
Tubulopathie				*	*		

↑ : Augmentation, ↓ : Diminution, CAA : chromatographie des acides aminés, P : patient.

La principale anomalie biologique était l'atteinte hématologique (n=5). Des stigmates biologiques d'une HLH étaient retrouvés chez quatre patients avec une image d'hémophagocytose sur le myélogramme dans un cas.

Cinq patients avaient un retard d'apparition des points d'ossification et trois avaient en plus une ostéopénie constatée sur les radiographies standards.

L'hyperammoniémie était constante avec un taux moyen de 112±30µmol/l [82-240µmol/l]. La CAA dans le sang a montré une hypo-aminoacidémie chez un patient et la CAA dans les urines a montré une sécrétion accrue

des AAD chez un autre patient. La CAO dans les urines a montré une augmentation de l'acide orotique chez tous les patients avec un pourcentage variant entre 7% et 70%. La mutation de l'TTCT1471 du gène SLCA7A a été retrouvée chez cinq patients. Les deux patients dont l'étude moléculaire n'a pas été faite étaient des cousins germains à un patient ayant la même mutation.

Tous les patients étaient mis sous un régime hypoprotidique à raison de 0,8g/kg/j et une supplémentation en citrulline avec une dose médiane de 200±82 mg/kg/j [100-500 mg/kg/j].

Un rattrapage de la croissance staturo-pondérale a été obtenu pour deux patients. Les cinq autres avaient gardé un retard statural dont un cas de nanisme. Aucun déficit en hormone de la croissance GH n'a été objectivé. La taille au dernier contrôle a varié entre -3,3 et -5 DS.

Une reprise des acquisitions psychomotrices a été notée chez deux patients. Deux patients avaient gardé une hypotonie périphérique. Une encéphalopathie hyperammonémique était observée chez deux patients à l'occasion d'un écart du régime. Un patient a gardé une épilepsie séquellaire. Trois patients étaient scolarisés dont deux avec un bon rendement scolaire. La principale cause de non-scolarisation était la dyslexie.

Deux patientes ont eu des fractures pathologiques. Une des deux a fait des fractures multiples (à 18 mois, 3 ans et 5 ans). L'ostéodensitométrie a objectivé une ostéoporose chez trois patients. Les Z-scores au site vertébrale étaient de -2.4 DS ; -4.8 DS et -3.4 DS. Ces patientes, en plus de la supplémentation calcique et en vitamine D, avaient reçu des cures de pamidronate de sodium [3 à 5 cures]. La dose a varié de 0.5 à 1 mg/kg/j. L'amélioration de l'ostéoporose a été obtenue chez la patiente qui a reçu cinq cures avec passage du Z-score de -4.8 DS à l'âge de sept ans à -3.6 DS à l'âge de neuf ans.

L'hémophagocytose-lymphohistiocytose a été observée chez quatre patients. Toutes les HLH observées étaient sans fièvre [Tab1]. Aucun patient n'a nécessité de traitement spécifique en dehors du traitement de l'IPD. L'évolution était favorable pour trois patients avec normalisation des anomalies biologiques mais ils avaient gardé une hépatosplénomégalie. Le diagnostic d'une HLH chronique a été retenu chez l'autre patient devant la récurrence à l'âge de 12 mois, 28 mois et huit ans et la persistance d'une hépatosplénomégalie, une ferritinémie élevée, une hypofibrinémie et un taux de LDH élevé.

Une polyurie et une hypercalciurie ont été observées chez un patient et étaient responsables d'une néphrocalcinose bilatérale.

Après un recul médian de 11 ans [5-20 ans], six de nos patients étaient en vie, une patiente est décédée à l'âge de trois ans dans un tableau d'encéphalopathie aigue hyper-ammonémique. L'identification de la mutation de l'TTCT 1471 du gène SLCA7A a permis le diagnostic prénatal de la maladie chez le fœtus de la maman d'un des enfants atteints appartenant à la famille avec les trois cas d'IPD et qui était suivie par une interruption médicale de la grossesse.

DISCUSSION

Cette étude est à notre connaissance la première série pédiatrique traitant les aspects cliniques et génétiques de l'IPD dans une population pédiatrique en Tunisie. La collecte de données à partir des archives du centre de référence des maladies innées du métabolisme nous a permis de colliger sept cas d'une pathologie très rare.

La mutation de l'TTCT 1471, objectivée chez cinq patients et chez toutes les familles incluses dans cette étude, semble être la mutation des formes à révélation pédiatrique en Tunisie.

Le retard staturopondéral et l'atteinte hématologique avec des cytopénies entrant dans le cadre d'une HLH étaient les principaux signes révélateurs de la maladie dans cette série pédiatrique.

Le délai moyen du diagnostic était de 21 mois [9-30 mois]. Le retard diagnostique est expliqué par la rareté de la maladie, sa méconnaissance par les médecins de première ligne et la grande hétérogénéité clinique.

La mutation de l'TTCT 1471 chez cette population pédiatrique n'était pas associée à une atteinte pulmonaire ; principal facteur pronostic dans l'IPD.

Le retard de la prise en charge ainsi que l'absence de supplémentation par certains acides aminés étaient responsables des séquelles observées notamment osseuses et neurologiques.

Sept cas d'IPD ont été recensés sur une période de 30 ans. La prévalence de la maladie dans le monde est inconnue. Dans le travail de Mauhin, seize patients ont été recensés de 1977 à 2015 ce qui témoigne de la rareté de la maladie (5). L'âge médian des patients au moment du diagnostic était de 21 mois. Dans la littérature, l'âge moyen est de quatre ans (5). En effet, l'IPD est un trouble multi-systémique dont l'installation est habituellement retardée par l'allaitement maternel et les préparations pour nourrissons en raison de leur faible teneur en protéines. Les symptômes classiques peuvent passer inaperçus en raison de l'évitement subconscient des protéines alimentaires (6). Les signes révélateurs de la maladie constamment retrouvés étaient le retard staturo-pondéral et l'hépatosplénomégalie qui sont des signes tardifs de l'IPD. Depuis la première description de la maladie, beaucoup d'hétérogénéité clinique a été observée. L'IPD est souvent révélée par des vomissements récurrents et d'épisodes de diarrhée et une aversion pour les protéines (1). Au fil du temps apparaissent le retard de la croissance, l'ostéoporose ainsi que les manifestations pulmonaires, rénales et hématologiques (1-2,6).

Bien que plusieurs signes évocateurs d'IPD étaient présents, le diagnostic était retardé avec un délai médian de 14 mois vu la difficulté d'associer des signes non spécifiques à une maladie rare méconnue. La présentation clinique peut varier considérablement et il n'existe pas d'étude biochimique unique qui puisse facilement confirmer ou exclure le diagnostic.

La CAO a montré une élévation de l'acide orotique chez tous les patients. En revanche, la CAA n'était que peu contributive. Il est crucial de mettre en corrélation les résultats de laboratoire avec l'état nutritionnel. Les données biochimiques peuvent être moins informatives

chez les patients sous-alimentés ce qui était le cas de la majorité de nos patients. Il peut être nécessaire de mesurer les clairances rénales des AAD dans les meilleures conditions nutritionnelles possibles sans exposer le patient au risque d'hyperammoniémie (7).

Dans les cas douteux, le mieux est de compléter par la recherche d'une mutation spécifique de la maladie qui était objectivée chez toutes les familles concernées par cette étude montrant dans tous les cas la mutation 1471 delTTCT qui semble être la mutation de la population tunisienne (8). Cette mutation delTTCT 1471 est l'une des 51 mutations spécifiques de SLCA7A qui ont été identifiées (9).

Esseghir et al avaient rapporté le premier diagnostic prénatal par analyse mutationnelle directe de l'IPD réalisée dans une famille tunisienne avec un cas index montrant la même mutation (10).

L'histoire naturelle de la maladie, extrêmement variable, peut ne pas corrélérer avec la nature des mutations du gène SLCA7A. L'IPD peut s'observer chez les adultes avec des symptômes cliniques minimes malgré la présence de grandes délétions du gène ou elle peut être diagnostiquée chez des patients très jeunes avec une atteinte sévère menaçant le pronostic vital. Il peut aussi y avoir une grande variation clinique chez les individus partageant la même mutation (3).

Tous nos patients étaient mis sous un régime hypoprotidique, le pilier du traitement (1), ainsi qu'une supplémentation en citrulline et aucun n'a reçu une supplémentation par les autres acides aminés. La supplémentation en citrulline est cruciale pour traiter la carence en arginine à travers le métabolisme intracellulaire de la citrulline (1,2).

L'hypocarnitinémie, pouvant-être présente dans l'IPD, est fortement corrélée à l'insuffisance rénale, à un régime hypoprotéique et à l'utilisation de médicaments contenant de l'ammoniaque. La carence en L-lysine peut être partiellement corrigée en ajoutant de faibles doses de L-lysine (10-40 mg / kg / jour par voie orale) (1,2).

Un retard de croissance a été noté chez tous nos patients sans déficit en GH. Ce retard est généralement lié à la malnutrition protéique. Dans certains cas, la déplétion en arginine entraîne une altération de la sécrétion de la GH (11). Malgré la prescription de GH, la taille définitive n'atteignait que -2,51 SD (5).

Le retard psychomoteur, due à l'hyperammoniémie chronique (12) et aux épisodes de coma prolongé (6), était fréquent dans cette étude. Il est expliqué par le délai entre le début de la symptomatologie et le diagnostic positif et, pour quelques patients, la mauvaise observance du régime (3). La faible teneur en arginine et en ornithine conduit à l'épuisement fonctionnel des intermédiaires du cycle de l'urée provoquant les épisodes de coma (12). Dans les crises hyperammoniémiques aiguës, l'administration de benzoate de sodium bloque la production d'ammoniac (6). Les personnes diagnostiquées avant l'âge de cinq ans étaient significativement plus susceptibles d'avoir une déficience intellectuelle que celles diagnostiquées à un âge plus avancé (13).

La majorité de nos patients avaient des anomalies de la minéralisation osseuse. L'ostéoporose a été

rapportée chez la majorité des patients avec des fractures pathologiques pouvant atteindre sept par patient (13). Elle est plus expliquée par un défaut de synthèse secondaire à la déplétion protéique que par l'augmentation de la dégradation par les ostéoclastes (13). La plupart des fractures sont survenues avant l'âge de 15 ans (14). Quelques auteurs ont rapporté la diminution de la fréquence des fractures avec l'acide zolédronique et l'amélioration de la densité osseuse par l'acide alendronique (15,16).

La HLH était retenue chez quatre patients dont une HLH chronique. La fièvre était absente chez tous nos patients alors que, dans la littérature, les patients atteints d'IPD avaient de la fièvre avec hémophagocytose sur le myélogramme (17,18). Aucun de nos malades n'a reçu un traitement spécifique en dehors du traitement de l'IPD. La cyclosporine A, les corticostéroïdes et les immunoglobulines ont été essayés avec un certain succès (5).

Les concentrations plasmatiques accrues de cholestérol et de triglycérides ont été mis sur le compte des perturbations biologiques liées à la HLH. Des perturbations du bilan lipidique ont été observées en dehors d'une HLH(19).

Les remaniements interstitiels pulmonaires sont fréquemment détectés dès les premières années avec une évolution vers la fibrose (5). Aucune atteinte pulmonaire n'a été notée dans cette étude. Cela suggère que la mutation delTTCT1471, seule mutation de l'IPD décrite jusqu'à ce jour dans la population tunisienne, n'est pas associée à une atteinte pulmonaire ; facteur de mauvais pronostic et principale cause de décès dans l'IPD (5,13,19).

CONCLUSIONS

Le retard staturopondéral et la HLH étaient les principaux signes révélateurs de l'IPD dans cette série pédiatrique. Il y avait un retard diagnostique et thérapeutique qui étaient responsables de séquelles à long terme notamment osseuses et neurologiques. La mutation delTTCT1471 semble être la mutation des formes à révélation pédiatrique en Tunisie. Cette mutation n'était pas associée à une atteinte pulmonaire présentant un facteur pronostic et la principale cause de décès.

RÉFÉRENCES

1. Sebastio G, Sperandio MP, Andria G. Lysinuric protein intolerance: reviewing concepts on a multisystem disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 févr 2011;157C(1):54-62.
2. Ogier de Baulny H, Schiff M, Dionisi-Vici C. Lysinuric protein intolerance (LPI): a multi organ disease by far more complex than a classic urea cycle disorder. *Mol Genet Metab.* mai 2012;106(1):12-7.
3. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., Valle, D., Childs, B., Kinzler, K. W., and Vogelstein, B., eds., 8th ed., McGraw-Hill, New-York, 2001, 7012 p., \$550.00). *Biochem Mosc.* 1 mai 2002;67(5):611-2.
4. Rajantie J, Simell O, Rapola J, Perheentupa J. Lysinuric protein intolerance: a two-year trial of dietary supplementation therapy with citrulline and lysine. *J Pediatr.* déc 1980;97(6):927-32.
5. Mauhin W, Habarou F, Gobin S, Servais A, Brassier A, Grisel C, et al. Update on Lysinuric Protein Intolerance, a Multi-faceted Disease

- Retrospective cohort analysis from birth to adulthood. *Orphanet J Rare Dis.* 5 janv 2017;12(1):3.
6. Nunes V, Niinikoski H. Lysinuric Protein Intolerance. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1361/>
 7. Kurko J, Tringham M, Tanner L, Näntö-Salonen K, Vähä-Mäkilä M, Nygren H, et al. Imbalance of plasma amino acids, metabolites and lipids in patients with lysinuric protein intolerance (LPI). *Metabolism.* sept 2016;65(9):1361-75.
 8. Esseghir N, Bouchlaka C, Fredj S, Chehida A, Azzouz H, Fontaine M, et al. 1471 delTTCT a Common Mutation of Tunisian Patients with Lysinuric Protein Intolerance. *Clin Lab* [Internet]. 2015 [cité 18 déc 2023];61(12/2015). Disponible sur: <http://www.clin-lab-publications.com/article/1995>
 9. Font-Llitjós M, Rodríguez-Santiago B, Espino M, Sillué R, Mañas S, Gómez L, et al. Novel SLC7A7 large rearrangements in lysinuric protein intolerance patients involving the same AluY repeat. *Eur J Hum Genet.* janv 2009;17(1):71-9.
 10. Esseghir N, Bouchlaka CS, Fredj SH, Chehida AB, Azzouz H, Fontaine M, et al. First Report of a Molecular Prenatal Diagnosis in a Tunisian Family with Lysinuric Protein Intolerance. In: *JIMD Reports - Case and Research Reports, 2011/1: Case and Research Reports* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011 [cité 18 déc 2023]. p. 37-8. (*JIMD Reports*). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/8904_2011_13
 11. Niinikoski H, Lapatto R, Nuutinen M, Tanner L, Simell O, Näntö-Salonen K. Growth hormone therapy is safe and effective in patients with lysinuric protein intolerance. *JIMD Rep.* 2011;1:43-7.
 12. Palacín M, Bertran J, Chillarón J, Estévez R, Zorzano A. Lysinuric protein intolerance: mechanisms of pathophysiology. *Mol Genet Metab.* avr 2004;81 Suppl 1:S27-37.
 13. Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, et al. Clinical and genetic features of lysinuric protein intolerance in Japan. *Pediatr Int.* oct 2016;58(10):979-83.
 14. Parto K, Penttinen R, Paronen I, Pelliniemi L, Simell O. Osteoporosis in lysinuric protein intolerance. *J Inherit Metab Dis.* 1993;16(2):441-50.
 15. Svedström E, Parto K, Marttinen M, Virtama P, Simell O. Skeletal manifestations of lysinuric protein intolerance. A follow-up study of 29 patients. *Skeletal Radiol.* 1993;22(1):11-6.
 16. Doireau V, Fenneteau O, Duval M, Perelman S, Vilmer E, Touati G, et al. [Lysinuric dibasic protein intolerance: characteristic aspects of bone marrow involvement]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* sept 1996;3(9):877-80.
 17. Duval M, Fenneteau O, Doireau V, Faye A, Emilie D, Yotnda P, et al. Intermittent hemophagocytic lymphohistiocytosis is a regular feature of lysinuric protein intolerance. *J Pediatr.* févr 1999;134(2):236-9.
 18. Tanner LM, Niinikoski H, Näntö-Salonen K, Simell O. Combined hyperlipidemia in patients with lysinuric protein intolerance. *J Inherit Metab Dis.* déc 2010;33 Suppl 3:S145-150.
 19. Parenti G, Sebastio G, Strisciuglio P, Incerti B, Pecoraro C, Terracciano L, et al. Lysinuric protein intolerance characterized by bone marrow abnormalities and severe clinical course. *J Pediatr.* févr 1995;126(2):246-51.