



Rinnekoti-Säätiö

LASTEN KUNTOUTUSKOTI

KORNETINTIE 8, 00380 HELSINKI

PUH.09-8551 454, FAX 09-8551451

lasten.kuntoutuskoti@rinnekoti.fi

www.rinnekoti.fi

Aicardi-Goutieres oireyhtymä

erikoislääkäri Sirpa Ala-Mello, 4.1.2010

ICD Q87.8 (Muualla luokitamattomat muut määritetyt synnynnäiset epämuodostumaoireyhtymät)

OMIM #225750, #610181, #610329, #610333, #612952

Aicardi-Goutieres oireyhtymä, AGS, Pseudotoxoplasmosis oireyhtymä, Cree enkefaliitti

Yleisyys

Aicardi-Goutieres oireyhtymä, AGS, on erittäin harvinainen ja kirjallisuudessa ei ole kuvattu sen esiintyvyyksilukuja. Se on ensimmäisen kerran kuvattu 1984, kun ranskalaiset lastenneurologit Aicardi ja Goutieres kuvasivat oireyhtymän viiden perheen kahdeksalla lapsella.

Oireet ja löydökset

AGS voidaan karkeasti jakaa kahteen muotoon: neonataaliseen, heti syntymän jälkeen ilmenevään muotoon ja myöhempään syntymän jälkeen ilmenevään muotoon, jossa vaihtelevasti kehitys ensimmäisistä elinpäivistä muutamiin kuukausiin on normaali. Neonataalisen muodon taustalla on useimmin TREX1-geenin mutaatiot ja myöhemmin alkavan muodon taustalla RNASEH2B-geeni.

Taudinkuvaan kuuluu varhainen enkefalopatia, joka ilmenee ärtyisyytenä, epileptiakohtauksina, huonona syömisellä ja yleisenä huonovointisuutena aiheuttaen edetessään vakavat henkisen ja fyysisen kehityksen ongelmat. Voi esiintyä lämmön nousua ilman mitään taustalla olevaa infektiota. Pään kasvunopeus hidastuu, mikä on yhteydessä kehitysviivästymään. Noin 50%:lle kehittyy epilepsia, tavallisimmin yleistyneitä tonis-kloonisia kohtauksia tai fokaalisia tonisia kohtauksia. Kehittyy spastisuutta ja dystoniaa etenkin yläraajoihin, vartalon hallinta ja päänkannatus on pysyvästi heikkoa.

Noin 40%:lle kehittyy tavallisimmin ensimmäisen ikävuoden jälkeen sormiin, varpasiin ja korvalehtiin ihomuutoksia, jotka muistuttavat paleltumavammoja. Näiden erikoisten löydösten toteaminen auttaa diagnoosin asettamisessa.

Kuulo on yleensä normaali. Näkökyky vaihtelee normaalista kortikaaliseen sokeuteen. Silmien rakenteissa ei yleensä ole poikkeavuutta.

Suurimmalle osalle kehittyy aivojen MRI-tutkimuksessa nähtäviä tyvitumakkeiden (putamen, globus pallidus ja thalamus) kalkkeutumia, joita usein nähdään myös valkeassa aineessa. Kaikille kalkkeutumia ei synny, mutta osalle ne kehittyvät jo sikiökaudella. Aivojen valkeassa aineessa voidaan nähdä kystamaisia muodostumia. Ensimmäisen ikävuoden aikana kehittyy mikrokefalia ja aivoatrofiaa, joka useimmiten ilmenee isoavokudoksen surkastumisena, mutta jota voidaan joskus nähdä myös aivorungon ja pikkuaivojen alueella.

Selkäydinnesteessä todetaan poikkeavasti valkosoluja ja interferoni-alfan (IFN-alfa) ja neopteriinin pitoisuudet ovat lisääntyneet. Nämä selkäydinnestemarkkerit ovat selkeimmin koholla taudin alkuvaiheessa ja niillä on taipumus normalistua taudin edetessä muutaman ikävuoden kuluessa. Kuitenkin arviolta 10%:lla nämä markerit pysyvät normaaleina taudin alkuvaiheessakin eli normaalit arvot eivät poissulje taudin diagnoosin mahdollisuutta.

MRI-löydökset ovat samantapaisia kuin joissakin prenataali- ja perinataali-infektioissa kuten sytomegalo-, toxoplasma-, rubella- ja herpes simplex-infektioissa, jotka muodostavatkin erotusdiagnostisesti tärkeän tautiryhmän, etenkin kun 20%:lla esiintyy syntymän jälkeen hepatosplenomegalia, kohonneet maksaentsyymit ja trombosytopenia.

Syy ja syntymekanismi

AGS on geneettisesti heterogeeninen, mikä tarkoittaa, että useat geenit voivat aiheuttaa kliiniseltä taudinkuvaltaan samanlaisen sairauden. AGS jakautuu ainakin muotoihin 1-5. AGS1 aiheutuu TREX1-geenin mutaatioista ja kyseinen geeni aiheuttaa useimmiten peittyvästi periytyvän tautimuodon mutta voi myös aiheuttaa uuden mutaation syntymisen kautta vallitsevasti periytyvän tautimuodon. Muut AGS muodot 2-5 periytyvät peittyvästi. Peittyvässä periytymisessä sairaan lapsen kunkin tulevan sisaruksen kohdalla on 25% riski kyseiselle sairaudelle. AGS2 aiheutuu RNASEH2B-geenin mutaatiosta, AGS3 taustalla on RNASEH2C, AGS4 taustalla RNASEH2A ja AGS5 aiheutuu SAMHD1-geenin mutaatioista. Kaikkia AGS taustalla olevia geenejä/geeniä ei ole vielä tunnistettu. Tuoreimpien tutkimusten mukaan tämä koskee n 17% tapauksia, joissa kliiniset oireet tyypillisesti sopivat diagnoosiin.

Diagnostiikka

Diagnoosi joudutaan pitkälti asettamaan kliinisin perustein. DNA-diagnostiikka on haasteellista aina kun taustalla on useampi geeni ja kaikkia geenejä ei ole vielä toistaiseksi edes tunnistettu. DNA-tutkimus ja mutaatioiden tunnistaminen voivat varmistaa kliinisen diagnoosin, mutta normaalit mutaatiotutkimukset eivät poissulje diagnoosia.

Hoito ja kuntoutus

Tautiin ei ole olemassa parantavaa tai taudinkulkua hidastavaa lääkitystä tai hoitoa. On tärkeää yksilöllisesti kartoittaa oirekuva ja vaikeusaste. Epilepsiaa hoidetaan yleisten hoitolinjojen mukaisesti. Fysioterapialla on kuntoutuksessa tärkeä osuus virheasentojen kehittymisen ehkäisemiseksi. Riittävästä ravitsemuksesta huolehtiminen on tärkeää.

Ennuste

Taudin pitkäaikaisennusteesta ei ole toistaiseksi riittävästi tietoa. Se tulee tarkentumaan diagnostiikan tarkentumisen myötä, jota MRI-tutkimukset ja DNA-diagnostiikka edesauttavat.