



Tietolehtiset on tarkoitettu yleiskatsauksiksi johonkin tiettyyn oireyhtymään tai sairauteen, ne eivät korvaa perinnöllisyysneuvontaa tai erikoislääkärin konsultaatiota.

Tietoa incontinentia pigmentistä

USA:n National Incontinentia Pigmenti -säätiön tietolehtisestä kääntänyt Suomen oloihin soveltaen erikoislääkäri Maarit Peippo, Väestöliiton perinnöllisyysklinikka 2001

Synonyymejä: Siemens-Bloch tyyppin pigmenttidermatoosi, Bloch-Schulzbergerin oireyhtymä/syndrooma, Bloch-Siemens incontinentia pigmenti, melanoblastosis cutis linearis, Bloch-Sulzberger disease

Johdanto

Incontinentia pigmenti (IP) on geneettinen sairaus, joka voi aiheuttaa oireita ihossa, hiuksissa, hampaissa ja keskushermostossa. Sairaus nimettiin aikanaan sen perusteella, miltä IP-iho näyttää sitä mikroskoopilla tutkittaessa. Lääkäri Garrod kuvasi sen jo vuonna 1906, mutta ensimmäisen täydellisen kuvauksen kirjoittivat Bloch ja Schulzberger vuonna 1928. IP:stä käytetäänkin usein nimeä "Bloch-Schulzbergerin oireyhtymä". Muita käytettyjä nimiä ovat "Bloch-Siemens incontinentia pigmenti", "melanoblastosis cutis linearis" ja "Siemens-Bloch-tyypin pigmentti-dermatoosi". Kaikki nämä tarkoittavat samaa sairautta, josta yleisimmin käytetään nimeä IP. IP:tä on tutkittu vasta viime aikoina perusteellisemmin. Siksi tiedot siitä ovat toistaiseksi rajallisia ja jossain määrin ristiriitaisiakin.

Seuraavassa kerrotut tiedot ovat osittain peräisin Landyn ja Donnain artikkelista "Incontinentia pigmenti (Bloch-Schulzberger syndrome)" vuodelta 1993. Sanottakoon vielä, että koska lääketieteessä pyritään yleensä kuvaamaan asiat niin täydellisesti kuin mahdollista, sairauksien kuvauksissa ja ennusteissa kerrotaan pahimmatkin vaihtoehdot. On kuitenkin muistettava, että kaikkia oireita tai löydöksiä ei suinkaan ole jokaisella potilaalla. Lukijan tulisi olla kriittinen ja tulkita tieto oman tilanteensa valossa.

IP-taudin oireet

Selvimmät IP-taudin oireet ovat ihon ja sen apuelinten poikkeavuudet. Useimmiten ongelma on ainoastaan kosmeettinen. Kuitenkin joissakin tapauksissa ongelmia voi olla myös luustossa, keskushermostossa ja sisäelimissä. Näitten hankalampien oireitten esiintyvyys lienee vähäisempää kuin aiemmin on yleensä arveltu. Kaikkien sairauden oireitten vakavuus voi vaihdella henkilöstä toiseen jopa samassa perheessä ja suvussa. Eri henkilöillä IP-sairaus voi siis ilmetä erilaisina oireyhdistelminä ja vaikeusasteeltaan laajasti vaihtelevana.

Iho

Tärkein IP:n diagnostinen kriteeri on ajan myötä muuttuva ihottuma. Se käy läpi neljä vaihetta, jotka voivat olla osittain päällekkäisiä.

Ensimmäisessä vaiheessa iho on punoittava ja rakkulainen. Ihottuma voi olla vauvalla jo syntyessä tai se ilmestyy pian syntymän jälkeen. Se on sairauden ensimmäinen oire 90 %:ssa tapauksista. Tämä vaihe voi kestää muutamasta viikosta muutamiin kuukausiin. Ihottumaa on eniten päänahassa ja raajoissa, mutta sitä voi olla missä tahansa keholla. Ihottuma voi jo hävittyään ilmaantua uudelleen ensimmäisten elinkuukausien aikana, mutta harvoin sen jälkeen. Ihottumaa voidaan erheellisesti luulla infektion



aiheuttamaksi, esim. vesirokoksi, herpeksiksi tai märkäruveksi. Mainitut sairaudet ovat yleisempiä kuin IP ja ne voivat olla vauvoille hengenvaarallisia, joten vauvaa saatetaan hoitaa infektion vuoksi ennen kuin IP-diagnosiin päästään. Suvun tai perheen aiemmista IP-tapauksista on apua vauvan diagnosiin nopeammaksi selvittämiseksi. Vaikka ihottuma näyttää vakavalta, se ei kuitenkaan tunnu aiheuttavan kipua, vaikka vaatetus saattaa ärsyttää rakkuloita. Joskus ihottumaan voi sekundaarisesti tulla bakteeritulehdus, joka pitää hoitaa tilanteen mukaan.

Toisessa vaiheessa ihottuma muuttuu syylämäiseksi tai voi näyttää pieniltä mätäpaiseilta. Ihottumassa voi olla paksuja karstoja, joitten joukossa on paranevia, pigmentiltään tummempia alueita. Tämäkin vaihe voi olla vauvalla jo syntymähetkellä, mikä merkitsee sitä, että rakkulavaihe tapahtui jo kohdussa. Tavallisimmin tämä vaihe ilmaantuu kuitenkin ensimmäisen vaiheen jälkeen noin 70 %:lla potilaista. Tämä ihottumavaihe nähdään yleensä pelkästään vain raajoissa. Vaihe kestää tyypillisesti kuukausia, joskus jopa vuoden.

Kolmannessa vaiheessa ihottuma-alue muuttuu tummaksi, liikapigmentoituneeksi, ja pigmentti muodostaa pyörteitä ja juosteita. Tämä vaihe nähdään noin 5-10 %:ssa tapauksista jo vauvoilla. Tavallisimmin se kuitenkin ilmenee 6-12 kk iässä. Tämän vaiheen ihomuutokset eivät välttämättä esiinny samoilla alueilla kuin ensimmäisen ja toisen vaiheen ihomuutokset. Juosteinen pigmentaatio alkaa useimmiten pikku hiljaa vaaleta iän myötä.

Neljäs ihottumavaihe on ns. arpivaihe. Arpia näkyy usein jo ennen kuin tumma hyperpigmentaatio on häipynyt. Tämä vaihe esiintyy nuorilla ja aikuisilla. Muutokset ovat kalpeita karvattomia läiskiä tai juosteita. Helpoimmin ne näkee pohkeissa ja hiuspohjassa. Aikuisiässä ihomuutokset ovat useimmiten hävinneet, eikä niitä ilman hyvin tarkkaa tutkimista enää löydy.

Hampaisto

Yli 80 %:lla IP-potilaista on hammaspoikkeavuuksia, mikä sinänsä auttaa IP-diagnosiin varmentamisessa. Sekä maitohampaat että pysyvät hampaat voivat olla poikkeavia. Usein hampaisto puhkeaa tavallista myöhemmin, ja osa hampaista voi jäädä kokonaan puhkeamatta. Hampaan kruunu saattaa olla poikkeavan mallinen, esimerkiksi kartiomainen. Hammasluu ja kiille ovat kuitenkin normaaleja. Joillakin IP-potilailla voi olla vaikeitakin hammasongelmia, mutta nykyhammaslääketiede voi heitä kyllä yleensä auttaa.

Kynnet

Noin 40 %:lla IP-potilaista on kynsimuutoksia. Tavallisimmin muutokset ovat kuitenkin lieviä ja itsekseen häviäviä, mutta ne voivat uusiutua. Kynsissä voi olla juosteita tai pikku kuoppia tai ne voivat olla tavallista paksummat tai niitten muoto voi olla hyvinkin poikkeava. Jos kynsimuutoksia on, niin tyypillisesti muutoksia on kaikissa kynsissä, ei ainoastaan yhdessä tai kahdessa. Kynnen alla saattaa olla hyvänlaatuisia pikkuisia kasvaimia, jotka vastaavat syylävaiheen ihottumamuutoksia. Nämä voivat olla kivuliaita ja niihin voi liittyä sormen kärkiluun poikkeavuuksia.

Hiukset

Noin puolella IP-potilaista on pieniä hiuspoikkeavuuksia. Tavallisimmin kyseessä on pieni hiukseton alue (alopecia-läiskä) hiuspohjassa. Tämä hiukseton läiskä ilmeisesti johtuu ihottumamuutosten arpeutumisesta, mutta asiaa ei ole voitu varmasti todistaa oikeaksi. Kuten lapsilla yleensäkin, hiusten hentous tai harvuus ei ole suhteessa siihen, minkälainen hiuksisto on aikuisena. Hiusten väri on normaali mutta hiukset voivat olla karheat ja kiillottomat. Usemmiten IP-potilailla ei kuitenkaan ole IP:hin liittyviä hiuspulmia.



Silmät

Yli 90 %:lla IP-potilaista on normaali näkö. Erilaiset taittoviati, kuten liki- ja kauko-taitteisuus, ovat IP-potilailla yhtä tavallisia kuin väestössä yleensä. Klassinen IP:hin liittyvä silmälöydös on silmän verkkokalvon poikkeava verisuonitus, joka ilmestyy tavallisimmin ensimmäinen viiden elinvuoden aikana. Silmänpohjan verenkiertohäiriö aiheuttaa toisaalta arpeutumista, toisaalta stimuloi poikkeavaa verisuonikasvua, mikä voi johtaa näön osittaiseen tai täydelliseen menettämiseen ko. silmästä. Mikäli tällainen prosessi huomataan riittävän ajoissa, sitä voidaan hoitaa nykyaikaisen silmälääketieteen keinoin. Tästä syystä IP-potilaita pitäisi seurata silmälääkärin vastaanotolla ensimmäisinä elinvuosina hyvin tiuhaan, ensimmäisen elinvuoden aikana 3-4 kertaa, sitten puolivuositain 4 vuoden ikään saakka ja sen jälkeen vuosittain. Hyvin harvinaisia silmäpoikkeavuuksia ovat silmän vajaakehitys eli mikroftalmia, harmaakaihi ja näköhermon surkastuminen.

IP-lasten silmätutkimuksista

Kun vastasyntyneellä vauvalla todetaan tai vahvasti epäillään IP:tä, on suositeltavaa tehdä silmänpohjatutkimus niin pian kuin se muun tilanteen puolesta on mahdollista. Jos verkkokalvon poikkeavuuksista herää epäily, voi olla parasta tehdä tarkempi tutkimus nukutuksessa.

Silmänpohjatutkimuksissa tulisi tarkastella näköhermon päätä, tarkan näkemisen aluetta eli makulaa ja verkkokalvon ääriolaitoja, sillä juuri näissä IP-muutokset tavallisimmin esiintyvät. Pienellä osalla IP-vauvoja alkaa verisuonten uudismuodostus verkkokalvon reunamilla, ja tapahtuma muistuttaa keskosten verkkokalvosairautta. Vaikeaan verkkokalvosairauteen liittyy usein myös aivovamma, ja siksi verkkokalvovaurio on aihe tehdä aivojen kuvantamistutkimus, mieluiten MRI.

IP:n aiheuttamiin silmänpohjavaurioihin voi auttaa laserhoito tai kryoterapia. Niillä

pyritään estämään verkkokalvon irtaantuminen ja lasiaisverenvuodot, jotka voivat seurata verkkokalvon uudissuonimuodostusta. USA:n National Incontinetia Pigmenti -säätiön asiantuntijaryhmän silmälääkärit, professori Morton F. Goldberg (mgoldbrg@jhmi.edu) ja professori Richard A. Lewis (rlewis@bcm.tmc.edu) sanovat olevansa mielellään konsultoitavissa ongelmallisissa IP-potilaan silmien hoitoa koskevissa tilanteissa.

Rintarauhaset

Rintarauhasen kehityshäiriöt ovat IP-potilailla noin 10 kertaa tavallisempia kuin väestössä yleensä. Näitä kehityshäiriöitä ovat ylimääräiset nännit tai rintarauhaskudoksen jopa täydellinen puuttuminen.

Keskushermosto

Vuonna 1976 lääkäri Garney kuvasi 465 IP-potilaan aineiston. Tässä aineistossa hän totesi runsaasti erilaisia keskushermoston poikkeavuuksia, kuten epileptisiä kohtauksia, halvausoireita, kehityksen viivästyistä ja kehitysvammaisuutta sekä pään pieni-kokoisuutta eli mikrokefaliaa. Kuitenkin Garneyn aineisto on saattanut pitää sisällään sellaisiakin potilaita, joilla ei ole ollut IP:tä. Nykykäsityksen mukaan mainittujen keskushermosto-oireitten yleisyys lienee kuitenkin vähäinen. Landyn ja Donnain artikkelissa aineistona oli 100 henkilökohtaisesti tutkittua IP-potilasta. Heistä vain vajaalla 10 %:lla oli kehityksen viivästyistä tai kehitysvammaisuutta. Periytyneistä IP-tapauksista ainoastaan 3 %:lla näytti olevan vaikeaa kehitysvammaisuutta. Vaikka tähän mennessä saatu tutkimustieto ei olekaan riittävän vankkaa varmojen johtopäätösten tekemiseksi, kaikki viittaa siihen, että valtaosa IP-potilaista on neurologisesti normaaleja. Lisäksi alkaa tulla yhä enemmän näyttöä sen puolesta, että neurologiset ongelmat ilmaantuvat yleensä ensimmäisen elinvuoden aikana jos ovat ilmaantuakseen. Epilepsiaa ja muita oireita hoidetaan samoin kuin silloin, kun aiheuttaja ei ole IP.



Periytyvyys

Ihminen perii geeninsä vanhemmiltaan. Useimmiten kutakin geeniä on kaksi kappaletta. Toinen on peräisin isältä ja toinen äidiltä. Geneettiset sairaudet voivat periytyä useammalla eri tavalla. Mikäli sairaus periytyy peittyvästi, se ilmenee ainoastaan, jos geeniparin molemmat osapuolet ovat poikkeavia. Vallitsevasti periytyvissä sairauksissa puolestaan vain toinen geeniparin osapuolista on poikkeava. Osa sairauksista taas johtuu X-kromosomissa olevan geenin virheestä. Tällöin periytymistapaa sanotaan X-kromosomiseksi. Naisilla ja tytöillä on kaksi X-kromosomia kun taas miehillä tai pojilla on niitä vain yksi; miesten toinen sukukromosomi on Y ja geenisäilyttään se on erilainen kuin X.

IP periytyy X-kromosomissa vallitsevasti. Tämä tarkoittaa, että IP:n oireita voivat saada myös naiset, joilla on vain yksi poikkeava IP-geeni, vaikka toisen X-kromosomin IP-geeni on normaali. Poikkeavan IP-geenin perineet pojat eivät selviä hengissä edes syntyäkseen, koska heiltä puuttuu toinen X-kromosomi ja sen myötä normaali geeni. Tästä on pääteltävissä, että ainakin yksi normaali IP-geeni tarvitaan, jotta ihminen ylipäättään voisi selviytyä. Normaalin IP-geenin toimintaa tunnetaan tällä hetkellä varsin vähän.

IP:tä sairastavalla naisella on yksi normaali X-kromosomi ja toinen X-kromosomi, jossa on IP:tä aiheuttava geenipoikkeavuus. Kussakin hänen raskautessaan sikiö perii jommankumman näistä X-kromosomeista. On siis olemassa 50 %:n mahdollisuus, että poikkeava X-kromosomi periytyy lapselle. Kantajanaisen tyttäristä puolet perii normaalin X-kromosomin eikä heille tule IP-sairautta. Puolet tyttäristä voivat saada poikkeavan X-kromosomin ja sen mukana IP-taudin. Puolelle pojista periytyy normaali X-kromosomi ja hekin ovat terveitä. Puolet pojista saa poikkeavan X-kromosomin. Tällöin heiltä puuttuu normaalisti toimiva IP-geeni, ja nämä poikaraskaudet johtavat keskenmenoon tai kuolleena syntymiseen.

Yhteenvedon voidaan siis sanoa, että kantajanaisen tyttäret voivat 50 %:n todennäköisyydellä saada IP-sairauden, mutta hänen elävänä syntyneet poikansa ovat terveitä.

Diagnoosi

IP-sairauden aiheuttava geeni löydettiin vuonna 2000. Yleisin IP:n aiheuttava mutaatio on pieni häviämä, joka löytyy noin 80 %:lta IP-potilaista. Tämän mutaation tutkimista voidaan käyttää hyväksi IP-sairauden diagnostiikassa. Oleellista diagnostiikalle on kuitenkin kliininen oirekuva. Jos tyypillinen ihottuma puhkeaa vastasyntyneisyyskaudella, diagnoosi on varsin selvä. Diagnoosiin voi olla vaikea päästä, jos ihottuma on lievä tai jos potilaalle ei tulekaan kaikkia ihottumavaiheita. Aikuisten kohdalla diagnostiikka voi myös olla vaikeaa, kun iho-oireet ovat jo miltei hävinneet. Ihokoepalan mikroskooppitutkimuksessa näkyy ihon dermiskerroksessa irrallista melaniinia, mikä varmistaa diagnoosin silloin, kun muukin oirekuva sopii tautiin. Mikäli iho-oireet ovat niukat tai puuttuvat kokonaan, IP-diagnoosia voidaan epäillä, jos henkilöllä on sukutaustan vuoksi riski sairastua siihen ja hänellä on IP-oireita kuten hammaspoikkeavuuksia, kaljuja alopecia-läiskiä hiuspohjassaan tai taudille tyypillisiä silmänpohjamuutoksia. Naisen voidaan katsoa olevan IP-riskissä kolmessa tilanteessa: 1) jos hänellä on kaksi tai useampi IP:tä sairastavaa tytärtä, 2) jos hän on IP:tä sairastavan naisen tytär ja 3) jos naisen sisarella on IP ja naisella itsellään on ollut poikasikiökeskenmenoja.

Voivatko pojat sairastua incontinentia pigmenttiin?

Miehillä ja pojilla on siis vain yksi X-kromosomi. Jos tässä ainoassa X-kromosomissa on IP:tä aiheuttava geenimutaatio, poika menehtyy jo ennen syntymäänsä tai pian sen jälkeen. Ilmeisesti yksilö tarvitsee ainakin yhden normaalisti toimivan IP-geenin, jotta elämä ylipäättään olisi mahdollinen.



On kuitenkin joitakin poikkeuksia. Näihin päiviin asti tutkijoiden välillä on ollut kiistaa siitä, onko näillä pojilla todella IP-sairaus vai jokin sitä läheisesti muistuttava muu sairaus. Kun nyt IP-geeni on löytynyt, on voitu osoittaa, että IP-poikia todellakin on olemassa. Tehdyt geenitutkimukset viittaavat siihen, että näitten poikien geenimutaatio on aivan omanlaisensa ja seurauksiltaan lievempi kuin tavallisin IP-geenimuutos.

NEMO, IP-tautia aiheuttava geeni

Keväällä 2000 kansainvälinen tutkija-konsortium julkaisi löydöksensä IP-tautia aiheuttavasta geenistä, jolle he antoivat nimeksi NEMO. Se on lyhenne geenin oletetusta toiminnasta "NF-kB essential modulator". NEMO-geenin valkuaistuetta tarvitaan NF-kB-transskriptiotekijän aktivaatioon ja se on oleellinen elimistön monille immuuni- ja tulehdusreaktioille sekä ihmisen kehityksessä tärkeälle ohjelmoidulle solukuolemalle.

Noin 80 % IP-tapauksista johtuu NEMO-geenissä olevasta deleetiosta, häviämämutaatiosta. Vaikka häviämä kaikilla sen kantajilla on samankokoinen, taudin oirekuva voi vaihdella hyvin laajasti lähes oireettomasta vaikeaan vammautumiseen. Selitystä tälle oirekuvan vaihtelulle ei toistaiseksi ole löydetty. Tämän NEMO-geenin tavallisin mutaatiotutkimus on saatavana jo palvelulaboratoriosta. Noin 20 %:lla IP-potilaista olevia harvinaisempia mutaatioita ei vielä voida normaalissa kliinisessä käytännössä tutkia. Mutaatiotutkimus auttaa IP-taudin diagnosoinnissa, sitä voidaan käyttää taudin periytymisen selvittämiseen ja tarvittaessa myös sikiötutkimuksiin.

IP-taudista saa lisätietoa perinnöllisyyslääketieteen yksiköistä, jonne voi hakeutua tautiin ja sen periytymiseen liittyvien asioiden askarruttaessa mieltä.

Internet-sivuja ja kirjallisuutta:

Orphanet www.orpha.net

Socialstyrelsen, Sverige
www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser

Aradhya S, Courtois G, Rajkovic A, Lewis RA, Levy M, Israël A, Nelson DL. Atypical forms of incontinentia pigmenti in male individuals result from mutations of a cytosine tract in exon 10 of NEMO (IKK-gamma). American Journal of Human Genetics 2001 Mar;68(3):765-71

Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). Journal of Medical Genetics 1993 Jan;30(1):53-9

Morton F. Goldberg. Macular vasculopathy and its evolution in incontinentia pigmenti. Ophthalmic Genetics 1998: Sep;19(3):141-148

Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, Israël A, Heiss NS, Klauk SM, Kioschis P, Wiemann S, Poustka A, Esposito T, Bardaro T, Gianfrancesco F, Ciccodicola A, D'Urso M, Woffendin H, Jakins T, Donnai D, Stewart H, Kenwrick SJ, Aradhya S, Yamagata T, Levy M, Lewis RA, Nelson DL. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. Nature. 2000 May 25; 405(6785):466-72

Väestöliiton perinnöllisyysklinikka
(09) 6162 2246
Fredrikinkatu 47 A, 3. krs
PL 849, 00101 Helsinki
med.genet@vaestoliitto.fi
www.vaestoliitto.fi/perinnollisyys