



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

PEHO-oireyhtymä

Perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri Mirja Somer, Väestöliiton perinnöllisyysklinikka 2009

Synonyymejä PEHO-syndrooma, The PEHO syndrome, The Progressive encephalopathy with edema, hypsarrhythmia and optic atrophy, Infantile cerebello-optic atrophy

OMIM: %260565

Lyhyesti

PEHO-oireyhtymä on vaikeavammaisuuteen johtava perinnöllinen oireyhtymä, jonka nimi muodostuu oireiden ja löydösten englanninkielisistä alkukirjaimista.

- P** = Progressive (etenevä)
- E** = Encephalopathy (aivosairaus), E = Edema (turvotus)
- H** = Hypsarrhythmia (infantiilispasmeihin liittyvä aivosähkökäyrämuutos)
- O** = Optic atrophy (näköhermon rappeuma)

Taustaa

Oireyhtymä kuvattiin vuonna 1991 ensimmäiseksi Suomesta ja se kuuluu ns. suomalaiseen tautiperintöön. Suomalaisella tautiperinnöllä tarkoitetaan yli kolmeakymmentä perinnöllistä harvinaissairautta, jotka Suomessa ovat tavallisempia kuin väkiluku edellyttäisi.

PEHO-oireyhtymän esiintyvyydeksi arvioidaan noin 1:75 000 ja PEHO-lapsia syntyy siis Suomessa harvemmin kuin yksi vuodessa. On kuitenkin mahdollista, että tätä harvinaista infantiilispasmiin taustalla olevaa tautia ei aina osata epäillä. Oireyhtymä on todettu 22 suomalaisessa perheessä yhteensä 29 lapsella. Viidessä perheessä sairaus on ollut kahdella ja yhdessä perheessä kolmella lapsella. Sukujuuret eivät ole keskittyneet tietylle seudulle samalla tavoin kuin monessa muussa suomalaisen tautiperinnön sairaudessa. Kuitenkin jonkinlaista kertymää on huomattu olevan Hämeessä ja toisaalta Etelä-Karjalassa, rajantakaisilla alueilla ja Oulun seudulla.

Muualta maailmasta PEHO-potilaita on kuvattu yhteensä kymmenkunta Japanista, Kanadasta, Australiasta ja useista Euroopan maista.



Kuva 1
1,5-vuotias poika, jolla on PEHO-oireyhtymä



Raskaus, synnytys ja vastasyntyneisyysvaihe

Raskaus on yleensä normaali, joskin muutamalla lapsella on todettu ultraäänellä nestekertymää vatsaontelossa tai keuhkopussissa. Lapset syntyvät yleensä täysiaikaisina ja keskimittaisina. Perätilasynnytyksiä on kuitenkin ollut tavallista useammin. Osalla lapsista on lieviä hengitysvaikeuksia heti syntymän jälkeen, mutta useimpien välitön vointi on hyvä. Ensimmäisinä elinpäivinä huomataan, että lapsi on tavallista veltompi (hypotoninen) ja erityisesti kämmenselissä ja jalkaterissä saattaa olla turvotusta. Uneliaisuus ja syömisvaikeudet ovat tavallisia, itku voi olla poikkeava ja osalla on vaikeuksia lämmönsäätelyssä. Joskus havaitaan myös lievästi poikkeavia kasvopiiirteitä.

Vaikka lasta saatetaan synnytyssairaalaan kotiutettaessa pitää täysin terveenä, käynnistyvät tutkimukset usein ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana hitaan painon nousun, uneliaisuuden, velttouden tai katsekontaktin puuttumisen tai häviämisen takia.

Tavallisin sairaalaan tulon syynä ovat kuitenkin infantiilispasmit, imeväisikäisen nyökähtelykohtaussarjat, jotka PEHO-lapsilla ilmenevät keskimäärin 5 kk:n (3-11 kk:n) iässä. Tällöin aivosähkökäyrässä (EEG:ssä) näkyy infantiilispasmeille tyypillinen muutos, hysarytmia (korkeita epäsäännöllisiä aaltoja laajoilla aivokuoren alueilla). Mikäli katsekontakti lapsella on aikaisemmin saatu, se usein häviää tässä vaiheessa ja lapsi todetaan samalla erittäin hypotoniseksi. Spontaanit liikkeet ovat vähäisiä.

Kasvu

Syntyessä pituus ja pään ympäryys ovat yleensä keskimääräistä vastaavia, mutta toisen ikävuoden aikana pituus laskee käyrällä 2 standardideviaatiota (SD, keskipoikkeama) keskipään alapuolelle alimmalle kasvukäyrälle ja sen jälkeen vähitellen 3-5 SD:ta keskipään alapuolelle. Lapset ovat yleensä hyvin laihoja ja

suhteellinen paino on 16-40 % paikkeilla. Vastasyntyneenä pään ympärysmitta vastaa keskimääräistä, mutta vuoden ikään mennessä se on 2SD:tä keskipään alapuolella. Pään ympäryys on siis pieni ikään mutta ei pituuteen nähden.

Kehitys ja ennuste

PEHO-lapset oppivat yleensä kääntymään kyljelle, mutta hypotonia on niin voimakasta, että tuetta istuminen ei onnistu eikä lapsi jaksa kannattaa päätään.

Näkökyky rajoittuu valojen ja varjojen erottamiseen. Silmätutkimuksissa voidaan todeta, että näköhermon päät muuttuvat vähitellen vaaleiksi merkinä näköhermon rappeumasta (optikusatrofiasta). Katse suuntautuu tyypillisesti jommalle-kummalle sivulle tai ylös. Lapset seuraavat ympäristöään kuulon avulla, joka yleensä on tarkka. He oppivat jokeltamaan vastavuoroisesti mutta sanat rajoittuvat muutamiin yksittäisiin. He nauttivat sylissä olosta ja haluavat seurata perheen arkipuhua.

Kehityksellisesti lapsi näyttää pysyvän hyvin paljon samanlaisena, eikä selvää muutosta vuosien mittaan tapahdu. Elinikä on ollut pisimmillään 22 vuotta, mutta jotkut lapsista ovat menehtyneet infektoihin jo alle kouluikäisinä. Tavallisin kuolinsyy on ollut keuhkokuume.

Liitännäisongelmat

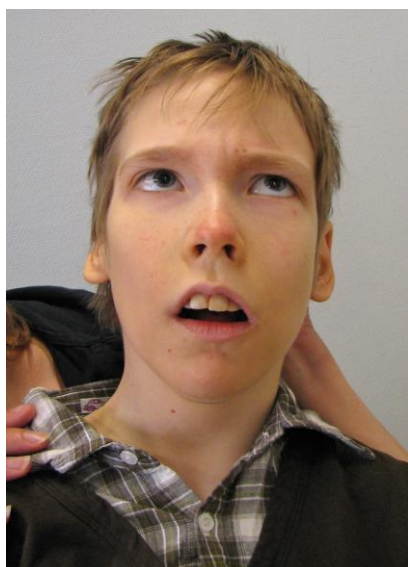
Kaikilla PEHO-lapsilla on epileptisiä kohtauksia, jotka kuitenkin muuttavat muotoaan iän myötä. Infantiilispasmiin jälkeen ne voivat ilmetä poissaolo-kohtauksina, pään vetämisenä taakse päin, raajojen tärinä ja hengittämättömyyskohtauksina. Kohtauksia on vaikeaa saada kokonaan poistettua ja usein lääkkeitä joudutaan kokeilemaan kuukausien tai vuosienkin ajan ennen kuin sopiva löytyy. Epilepsian hoidossa on käytetty valproaattia, vigabatriinia, klobatsamia, joskus topiramaattia ja monesti näiden lääkkeiden kombinaatioita. Jotkut lapset ovat olleet ilman



kohtauksia muutaman vuodenkin verran kouluikäisinä.

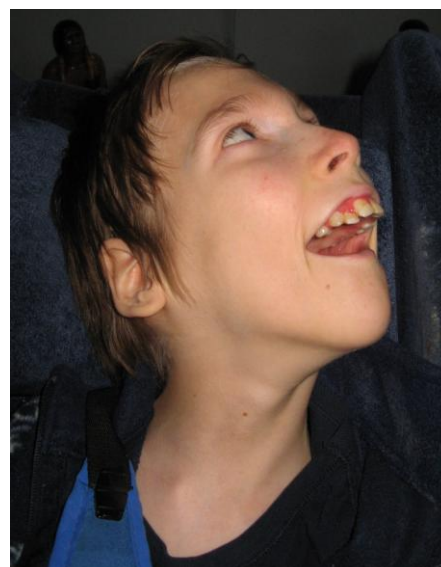
Hypotonian ohella lapsilla on jo pienenä jäykkyyttä (rigiditeettiä). Fysioterapia on tärkeää vuosien mittaan kehittyvien niveljäykkyyksien ehkäisemiseksi.

Hypotonia johtaa monilla skolioosin kehittymiseen. Tätä voidaan hoitaa korsetilla tai joskus myös leikkauksella. Isommilla lapsilla lonkkien subluksaatiot (osittaiset sijoiltaanmenot) ovat tavallisia ja niitä voidaan ehkäistä päivittäisellä seisomatelineen käytöllä.



Kuvan 1 poika 15-vuotiaana.

Hypotonian vuoksi yskiminen on tavallista voimattomampaa, mikä yleiseen liikkumattomuuteen liittyneenä altistaa keuhkokuumeelle. Nieleminen on yleensä normaalia ja lapset pystyvät syömään hienonnettua ruokaa lusikalla syöttämällä vaikka pureminen ei onnistukaan. Monella on kuitenkin refluksia eli ruoan takaisinvirtausta mahalaukusta ruokatorveen. Joillekin lapsille on asennettu PEG-nappi letkuruokintaa varten. Monilla on ummetusta makuulla oloon liittyen ja he tarvitsevat suolen toimintaa parantavaa lääkitystä. Myös virtsatieinfektiot ovat tavallisia.



Kiitokset perheelle kuvista.

Tutkimuslöydökset

Monet PEHO-lapset muistuttavat ulkoiselta olemukseltaan paljon toisiaan. Tähän on ilmeisesti syynä kasvojen ilmeettömyys ja lievä kasvoilla esiintyvä turvotus, sivulle tai ylös suuntautuva katse ja voimakas velttous ja liikkumattomuus. Otsa on kapea, silmien sisänurkissa on ns. epikantuspaimut, nenä on lyhyt, korvalehtien alaosa uloskääntynyt ja leuka pieni.

Polvi- (patella-) heijasteet ovat vilkkaat jo 6 kk:n ikäisellä ja jalkateriin ilmaantuu nykyään (akillesklonusta) tiettyssä asennossa.

Geenitutkimuksen ohella (ks. jäljempänä) tärkein tutkimus diagnoosin varmistamisen kannalta on pään magneettitutkimus. Se on ensimmäisten elinkuukausien aikaan normaali, mutta usein jo 6 kk:n ja viimeistään 12 kk:n iässä nähdään pikkuaivojen alueella rappeumaa (atrofiaa). Muutokset ovat eteneviä ja niitä ilmaantuu myös isoihin aivoihin ja aivorunkoon. Aivojen kypsyminen (myelinaatio) on viivästynyt. Isommalla lapsella tyypillisin löydös on kuitenkin pikkuaivojen hyvin pieni koko, ja tämän perusteella PEHO voidaan erottaa muista oireiltaan samankaltaisista sairauksista.



EEG:ssä nähdään aluksi hypsarytmia-löydös ja myöhemmin paikallista tai yleistä epileptiformista aktiviteettia ja poikkeavaa taustatoimintaa. Hypsarytmia kestää monilla poikkeuksellisen pitkään ja saattaa uusiutua vielä kouluiässä. Yleensä epilepsia muuttuu ns. Lennox-Gastaut-tyyppiseksi, jolloin EEG:ssä nähdään hitaita piikki-hidasaalto-purkauksia. Varsinaisten epileptisten kohtausten ohella lapsilla saattaa esiintyä selittämätöntä levottomuutta ja itkukohtauksia varsinkin ensimmäisten elinvuosien aikana.

Periytymistapa

PEHO-oireyhtymään voivat sairastua sekä tytöt että pojat. Periytymistapa on peittyvä eli autosominen resessiivinen. Tällä tarkoitetaan sitä, että kumpikin lapsen vanhemmista kantaa geenivirhettä, joka ei heille itselleen aiheuta mitään oireita, sillä heillä on poikkeavan geenin ohella normaali vastin-geeni. Lapsia saadessaan pariskunnalla on kuitenkin joka raskaudessa yksi mahdollisuus neljästä siihen, että lapsi perii kummaltakin vanhemmalta geenivirheen ja saa sairauden.

Vaikka jotkut vanhempien sukulaisista kantavatkin samaa geenivirhettä, on heidän riskinsä saada PEHO-oireyhtymää sairastava lapsi vähäinen. On epätodennäköistä että puoliso sattuisi kantamaan samaa geenivirhettä, elleivät vanhemmat ole läheistä sukua keskenään.

Geenivirhe

PEHO-oireyhtymän geenivirhe on paikallistettu kromosomiin 17 ja sama geenimuutos on löydetty 20:sta suomalaisesta perheestä (vielä julkaisematonta tietoa). Geenivirhe voidaan tutkia tavallisesta laskimoverinäytteestä eristetystä DNA:sta. Tutkimusryhmää johtaa professori Anna-Elina Lehesjoki Folkhälsanin tutkimuslaitoksessa Biomedicumissa Helsingissä. Yhdeltäkään ulkomaiselta potilaalta ei ole tähän mennessä löytynyt tyypillistä geenivirhettä.

Tutkimusten valossa näyttää siltä, että väestössä 1:75 suomalaisista kantaa tätä geenivirhettä yksinkertaisessa muodossa.

Sikiödiagnostiikka

Geenivirhe voidaan todeta tai poissulkea istukkanäytteestä eristetystä DNA:sta, silloin kun molemmat vanhemmat ovat geenivirheen kantajia. Istukkanäyte otetaan aikaisintaan raskausviikolla 10.

PEHO:n kaltainen (PEHO-like) oireyhtymä

PEHO:n kaltaisesta (PEHO-like)-oireyhtymästä puhutaan silloin kun lapsen ulkonäköpiirteet ja oireet tuntuvat sopivan PEHO:oon, mutta tyypillistä geenivirhettä ei löydetä ja aivojen kuvantamislöydös on erilainen. Lapsen kasvaessa pysyvät aivojen magneettitutkimuksessa näkyvät muutokset useimmiten ennallaan ja monilla saattaa katsekontaktikin parantua vuosien mittaan.

Vaikuttaa siltä, että sekä Suomessa että muualla maailmassa on enemmän PEHO:n kaltaista kuin varsinaista PEHO-oireyhtymää sairastavia lapsia. PEHO:n kaltaiseen oireyhtymään ei kuitenkaan ole yhtä yhtenäistä perussyitä ja periytyminen on vain muutamissa perheissä autosominen resessiivinen. Niinpä PEHO:n kaltaisen oireyhtymän mahdollisuus toistua seuraavassa raskaudessa on pienempi kuin 25 % ja tämä pitää erityisesti paikkaansa silloin, kun muutokset toistetuissa aivojen magneettitutkimuksessa ovat pysyneet samanlaisina eivätkä ole edenneet. Sikiödiagnosiin ei ole mahdollisuutta PEHO:n kaltaisessa oireyhtymässä.

Perheiden yhteistoiminta

Potilas yhdistystä ei ole, mutta vertaistuki-perheitä voi kysyä Väestöliiton perinnöllisyys-klinikasta. Kehitysvammaisten Tukiliitto on järjestänyt Tampereella perhetapaamisia ja Rinnekodin Lasten kuntoutuskoti Helsingissä sopeutumisvalmennuskursseja perheille.



Internet-sivuja ja kirjallisuutta

www.kvtl.fi

Kehitysvammaisten tukiliitto

www.orpha.net

www.rinnekoti.fi/lasten-kuntoutuskoti

Field MJ ym. PEHO and PEHO-like syndromes: Report of five Australian cases. American Journal of Medical Genetics 122A:6-12, 2003.

Riikonen R. The PEHO syndrome. Review. Brain Dev 23:765-769, 2001.

Salonen R ym. Progressive encephalopathy with edema, hypersarrhythmia, and optic atrophy (PEHO syndrome). Clinical Genetics 39:287-293, 1991.

Somer M. Diagnostic criteria and genetics of the PEHO syndrome. Journal of Medical Genetics 30:932-936, 1993.

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