



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

Cornelia de Lange-oireyhtymän perimämuutoksesta

Perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri Maarit Peippo, Väestöliiton perinnöllisyysklinikka 2004

Avainsanat: Cornelia de Lange -oireyhtymä, Brachman-de Lange-oireyhtymä, NIPBL-geeni, delangiini

Taustaa

Cornelia de Lange -oireyhtymä (CdLS, CdL-oireyhtymä) on harvinainen pienikasvuisuus-kehitysvammaisuus-oireyhtymä, joka kuvattiin 1900-luvun alkupuolella. Oireyhtymän diagnoosi perustuu sille tyypillisen oirekuvan tunnistamiseen.

Diagnostiset kriteerit luotiin 1990-luvulla ja niitten avulla tutkijat saattoivat ryhtyä etsimään oireyhtymän aiheuttavaa perimämuutosta. Läpimurto tapahtui alkukesällä 2004 kahden tutkijaryhmän löytäessä kromosomin numero 5 lyhyestä varresta NIPBL-geenin, jonka muutokset näyttävät olevan ainakin noin puolessa tapauksia CdL-oireyhtymän taustalla.

NIPBL-geeni ja CdLS

Ratkaisevaa NIPBL-geenin löytymiselle oli kaksi CdLS-potilasta, joilla kummallakin oli myös kromosomipoikkeavuus sekä ne muutamat perheet, joissa CdL-oireyhtymä oli kahdella lapsella. Pääsääntöisestihän CdLS-potilailla ei ole kromosomivikaa eikä CdLS-lasten perheissä tai suvuissa ole toista CdLS-henkilöä.

NIPBL-geenissä oleva mutaatio on löytynyt puolelta tutkituista, kliinisin kriteerein varmoista CdLS-potilaista. Mutaatio on useimmiten ainutkertainen, ts. kullakin potilaalla on omansa eikä kellään toisella ole samaa. Tämä sekä geenin hyvin iso koko

tekevät rutiinimaiset NIPBL-geeni-tutkimukset hankaliksi. Käytännön diagnostiikkaan sopivaa NIPBL-tutkimusta ei siten toistaiseksi ole. Onneksi CdLS:n tunnistaminen osavissa käsissä on yleensä oirekuvan perusteella helppoa eikä geenitutkimusten tukea tarvita.

On myös muistettava, että vaikka NIPBL-tutkimus voitaisiinkin tehdä, sen normaali tulos ei sulkisi pois CdL-oireyhtymää. NIPBL-mutaatiothan näillä näkymin selittävät vain puolet CdLS:stä.

CdLS:ää on kahta muotoa, ns. klassinen, oirekuvaltaan vaikea muoto ja lievä muoto. NIPBL-geenistä on löytynyt mutaatioita kummassakin muodossa.

Ainakaan toistaiseksi ei ole löydetty yhteyksiä tietyn NIPBL-mutaation ja oirekuvan välillä.

NIPBL-geeni on yksilönkehityksessä ilmeisesti hyvin tärkeä. Sitä todistaa jo se, että geeni on hyvin samankaltainen eri lajien välillä. Mm. hiiren ja ihmisen NIPBL-geenit ovat 92 %:sti samanlaisia.

Tutkimukset geenin toiminnasta osoittavat, että se on oleellinen yhteistyökumppani monille rakenteitten kehitystä ohjaaville geeneille (cut, Ubx, Notch).

NIPBL on elimistön resepti delangiini-valkuaiselle. Geenin ja sen valkuaisuotteen tarkka yhteys itse CdLS:n kehittymiselle on edelleen selitystä vailla mutta innostuneen tutkimuksen kohde



CdLS:n periytyminen

Käytännössä CdLS-lapsi on äärimmäisiä poikkeuksia lukuun ottamatta aina perheensä ja sukunsa ainoa.

Jo tämän perusteella on tiedetty, että CdLS syntyy ns. uuden mutaation seurauksena. NIPBL-geenitutkimuksista saadut tulokset vahvistavat tämän. Kummallakaan vanhemmalla ei ole mutaatiota, vaan se on syntynyt sattuman kauppaa toisessa niistä sukusoluista, joista CdLS-lapsi sai alkunsa. Siksi on äärimmäisen epätodennäköistä, että vanhemmat saisivat toisen CdLS-lapsen.

Kun CdLS:n aiheuttava mutaatio kerran on syntynyt, se periytyy vallitsevasti. Tämä tarkoittaa, että CdLS-henkilön hankkiessa lapsia nämä yhtä todennäköisesti perivät CdLS-vanhemmaltaan mutaation kuin vastaavan terveen geenin.

Edellä kerrottiin muutamista poikkeusperheistä, joissa olikin kaksi CdLS-lasta. Nämä tapaukset selittää ns. sukurauhasmosaikismi. Tällöin toisella vanhemmalla on sukurauhasessaan – munasarjassa tai kiveksessä – ollut osa sellaisia sukusoluja, joissa on CdLS:n aiheuttava mutaatio.

Jos tästä solukosta uudelleen kypsyy hedelmöittyvä sukusolu, syntyy perheeseen toinen CdLS-lapsi.

Tärkeää on muistaa, että on äärimmäisen epätodennäköistä, että yhden CdLS-lapsen vanhemmalla olisi sukurauhasmosaikismia ja siten riskiä saada toinen CdLS-lapsi.

CdLS ja sikiötutkimukset

Raskauden aikana CdLS-oireyhtymää voi epäillä sikiön vaikean kasvuhäiriön vuoksi. Myös ultraäänitutkimuksena tehtävässä ns. niskaturvotusseulassa voi tulla hälytys. Ultraäänellä saatetaan havaita myös etenkin klassiseen CdLS:ään liittyviä rakennepoikkeavuuksia kuten raajojen puutoksia ja vaikeaa vajaakehitystä, palleatyrä tai sydänvika. Myös äidin verinäytteestä tehtävässä kemiallisessa seulatutkimuksessa voi olla poikkeava löydös (matalat PAPP-A ja AFP).

Sikiön kromosomitutkimuksilla ei ole mahdollista diagnosoida CdLS:ää.

Geenitutkimuksia ei ainakaan toistaiseksi ole mahdollista soveltaa raskauden aikana.

CdLS-lapsen vanhempien suunnitellessa perheenisäystä heidän on tärkeää muistaa, että on äärimmäisen epätodennäköistä, että heille syntyisi toinen CdLS-lapsi ja että raskauden ultraäänitutkimusten normaalit tulokset edelleen pienentävät tätä todennäköisyyttä.



Internet-sivuja ja kirjallisuutta

Cornelia de Lange Syndrome Foundation, UK and Ireland. <http://www.cdlsusa.org/>

Brachmann WRC. Ein Fall von symmetrischer Monodaktylie durch ulnadefekt mit symmetrischer Flughautbildung in den Ellenbeugen, sowie anderen Abnormitäten (Zwerghaftigkeit, halsrippen, Behaarung). Jahrbuch für Kinderheilkunde 1916;84:225-235.

de Lange CC. Sur un typ nouveau de degeneration (typus Amstelodamensis). Archives Médicaux des Enfants 1933;36:713-719.

Ireland M, Burn J. Cornelia de Lange syndrome--photo essay. Clinical Dysmorphology. 1993 Apr;2(2):151-60.

Tonkin ET, Wang TJ, Lisgo S, Bamshad MJ, Strachan T. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. Nature Genetics. 2004 Jun;36(6):636-41.

Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, Kaur M, Gillis LA, Yaeger D, Jukofsky L, Wasserman N, Bottani A, Morris CA, Nowaczyk MJ, Toriello H, Bamshad MJ, Carey JC, Rappaport E, Kawauchi S, Lander AD, Calof AL, Li HH, Devoto M, Jackson LG. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of Drosophila melanogaster Nipped-B. Nature Genetics. 2004 Jun;36(6):631-5.

Jackson L, Kline AD, Barr MA, Koch S. de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. American Journal of Medical Genetics. 1993 Nov 15;47(7):940-6.

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