

Reetta Kälviäinen

Unverricht-Lundborgin tauti (ULD-EPM1)

Diagnosipohjainen infotehtävä



Epilepsialiitto

Progressiiviset mykloniset epilepsiat (PME:t) ovat monimuotoinen ryhmä useimmiten perinnöllisiä keskushermoston rappeutumissairauksia, joiden yhteisiä piirteitä ovat myklonia, epilepsia ja etenevät neurologiset oireet. Taudit sinänsä ovat harvinaisia, mutta niistä suomalaiseseen tautiperintöön kuuluu Unverricht-Lundborgin tauti (ULD-EPM1) on yleisin progressiivista myklonusepilepsiaa aiheuttava sairaus maailmassa. Tautia todetaan eniten Itämeren maissa, erityisesti Suomessa, mutta se on myös arvioitavasti yleinen läntisen Välimeren alueella. Tällä hetkellä Suomessa on todettu noin 200 geneettisesti varmistettua tautia sairastavaa potilasta ja noin kolme potilasta diagnosoidaan vuosittain.

Tyypilliset oireet

Unverricht-Lundborgin taudin neurologisia oireita ovat epäsymmetriset, yhden raajan tai vartalon osan lihasnykäykset, tai voimakkaat, koko vartalon myokloniat (joita ulkoiset ärsykkeet ja liikkuminen provosoivat) sekä toonisklooniset tai klooniset epileptiset kouristuskohtaukset. Yleisimmät iän myötä lisääntyvät oireet ovat ataksia, tasapainohäiriöt, lisääntyvien myoklonioiden aiheuttama motoristen toimintojen heikkeneminen sekä puhe- ja nielemisvaikeudet.

Taudin ensioireet alkavat 6–18-vuotiaana, useimmiten 9–13 ikävuoden välillä. Tätä ennen lapsen kehitys yleensä etenee tavanomaisesti. Ensimmäiset oireet ovat tahattomat mykloniset lihasnykäykset, jotka ovat selvimpiä aamuisin tai yölliset klooniset tai toonisklooniset tajuttomuuskouristuskohtaukset. Vähitellen mykloniset lihasnykäykset raajoissa ja eri puolilla vartaloa pahenevat. Ne ovat usein ärsykeherkkiä eli pahenevat liikkeen, äänen, vilkkuvalon tai mielipahan seurauksesta. Hankaloituessaan ne vaikeuttavat

liikkumista, syömistä ja puhumista. Vähitellen kehittyä myös ataksiaa, jolla tarkoitetaan hapuilua, tasapainovaikeuksia ja kävelyn leveäraiteisuutta. Ataksiaoireet aiheutuvat pikkuaivojen ja selkäytimen vaurioista. Unverricht-Lundborgin taudissa ataksiaoireet on kuitenkin joskus vaikea erottaa myokloniasta.

Oireyhtymän diagnostiikka

Oireyhtymän diagnoosi perustuu kliinisen oirekuvan (tärkeimpänä ärsykeherkät lihasnykäykset) ohella oireiden alkamisikään (6–18 v.) ja tutkimuslöydöksiin.

Alkuvaiheessa lääkärin suorittamassa tutkimuksessa löydökset jäävät niukoiksi. Myöhemmin neurologisessa tutkimuksessa todetaan yhä selvemmin jännityksen, valon ja äänen provosoidut lihasnykäykset raajoissa ja vartalolla sekä hapanointi ja horjahdukset tasapaino- ja koordinaatiotesteissä. Käsien käyttö muuttuu epävarmaksi ja kävely leveäraiteiseksi. Puhe voi olla kankeaa ja hidasta. Henkisen suorituskyvyn ja mielialan on-

Unverricht-Lundborgin taudin keskeiset piirteet

- Suomalaiseen tautiperintöön kuuluva harvinainen keskushermostosairaus
 - ärsykeherkkä lihasnykinä (myklonia) raajoissa ja vartalolla
 - harvakseltaan kloonisia tai tooniskloonisia tajuttomuuskouristuskohtauksia
 - oireiden alkua 6–18-vuotiaana, elinikä tavanomainen.
- Vähitellen pahenevat liikunta-, puhumis- ja tasapaino-ongelmat, osalla pyörätuoliin saakka.

gelmia esiintyy vaihtelevasti, mutta yleensä liikuntakyvyn ongelmat ovat henkisen suorituskyvyn ongelmia suurempia.

Aivosähkökäyrätutkimus (EEG) on poikkeava jo taudin alkuvaiheessa. EEG:lle on luonteenomaista symmetriset, yleistyneet piikki- ja monipiikkihidasaaltopurkaukset. Potilaat ovat herkkiä vilkkuvälille, joten purkaukset lisääntyvät vilkkuvaloaltistuksessa. Myös odottamattomat äänet ja kosketus saattavat aiheuttaa purkauksia. Aivosähkökäyrä on hidastunut toisin kuin hyvänlaatuisessa nuoruusiän myoklonusepilepsiaassa. Näkö (VEP) ja tuntohermojen (SEP) herätevastetutkimuksissa Unverricht-Lundborgin potilailla esiintyy ns. jättipotentiaaleja, jotka tukevat diagnoosiepäilyä. Nämä tutkimukset eivät kuitenkaan ole välttämättömiä nykyisen geenitestauksen aikana. Aivojen magneettikuvaus on diagnoosivaiheessa normaali, mutta aikuispotilailla on todettu pikkuaivojen ja aivorungonalueen surkastumaa (atrofiaa). Diagnoosi varmennetaan geenitestillä.

Taudinkulku

Taudinkuva vaihtelee kliinisten oireiden ja taudinkulun suhteen merkittävästi perheiden välillä sekä myös saman perheen sairastuneiden perheenjäsenten välillä. Diagnoosia seuraavien vuosien aikana myoklonia ja ataksia hankaloituvat, mutta tajuttomuuskouristuskohtaukset saadaan usein hyvin hallintaan epilepsialääkkein.

Myoklonia ja ataksia saattavat hankaloittaa liikumista ja päivittäisiä toimia. Henkilön vointi saattaa vaihdella voimakkaasti jopa päivästä tai viikosta toiseen. Välillä hän voi tarvita runsaasti apua ja liikumisen apuvälineitä, kuten pyörätuolia, vä-

lillä taas pystyä liikkumaan omatoimisesti. Kuume, sauna ja pieni määrä alkoholia helpottavat oireita. Riskinä saattaa olla riippuvaisuus alkoholin käytöstä. Vähitellen osalla sairastavista liikuntakyky huononee niin, että pyörätuolin tarve liikkumisen apuvälineenä on pysyvä. Osalla potilaista liikunta- ja toimintakyky säilyvät hyvänä läpi elämän. Henkinen suorituskyky säilyy yleensä liikuntakykyä paremmin eikä varsinaista dementoitumista ole todettu. Vakavaan, nuorella iällä alkavaan etenevään sairauteen liittyy usein psyykkisiä ongelmia ja psykiatrisen tuen tarvetta. Sairaus ei nykykäsityksen mukaan lyhennä elinikää.

Hoito

Oireyhtymän diagnosoinnilla on keskeinen merkitys lääkehoidon valinnalle, koska tietyt lääkkeet voivat pahentaa oireita. Toonis-kloonisten kohtausten ja myoklonioiden hoidossa valproaatti on ensisijainen lääke. Fenytoiini, karbamatsepiini, okskarbatsepiini, gabapentiini, vigabatriini ja tiagabiini ovat joko tehottomia tai voivat lisätä kohtauksia. Fenytoiinin pitkäaikaisen käytön on kuvattu pahentavan pikkuaivo-oireita. Levetirasetaami, lamotrigiini ja topiramaatti valproaatin lisälääkkeenä ovat tehokkaita toonis-kloonisten ja myoklonisten kohtausten hoidossa ja pirasetami, klonatsepaami ja klobatsaami myoklonioissa. Hoidon ei pitäisi sairauden etenevän luonteen vuoksi rajoittua vain epilepsian ja myoklonioiden hoitoon vaan sen tulisi olla kokonaisvaltaista neurologisen ja kognitiivisen toimintakyvyn ylläpitoon tähtäävää, yksilöllistä ja moniammatillista kuntoutuksellista toimintaa.

Välillä myoklonia saattaa hankaloitua ilman

- Piikki-, monipiikkihidasaaltopurkaukset EEG:ssä, tausta hidastunut, purkaukset eivät välttämättä korreloi myokloniaan.
- Diagnoosin varmentaa geenivirheen osoittaminen verinäytteestä.

- Lääkkeinä valproaatti, klonatsepaami, klobatsaami, levetirasetaami, pirasetami, lamotrigiini, topiramaatti

- Lääkehoidon lisäksi kokonaisvaltainen neurologisen, kognitiivisen ja psyykkisen toimintakyvyn ylläpitoon tähtäävä, yksilöllinen ja moniammatillinen kuntoutus

merkittävää ulkoista syytä. Myokloniat saattavat myös tihentyä muistuttaen tajuttomuuskouristuskohdasta, vaikka tajunta ei tällöin alene. Henkilö ei vain pysty hankalan myoklonian takia reagoimaan ympäristöönsä normaalisti. Tilanne ei ole vaarallinen. Tärkeintä olisi tällöin pyrkiä rauhoittamaan tilanne ja ympäristön voimakkaat äänet ja valot. Joskus tarvitaan bentsodiatsepiinia helpottamaan tilannetta, mutta sairaalaan lähtö tai muu pitkittyneen kouristuskohdauksen hoito ei useinkaan ole välttämätöntä ja lähimmäisten hätäily saattaa vain pahentaa oireita. Myöskään EEG:ssä ei näissä tilanteissa näy oireeseen liittyviä muutoksia, mikä saattaa johtaa väärään tulkintaan toiminnallisista oireista. Myoklonia tulee kuitenkin tällöin aivojen syvemmistä osista eikä siis ole nähtävissä EEG:llä. Oireet ovat silti todellisia, mutta eivät siis vaadi tavanomaista minuuttien sisällä tapahtuvaa hoitoa kuten pitkittyneessä epileptisessä kohtauksessa. Oireessa on pikeminkin kyse hankaloituneesta liikehäiriöstä. Jos Unverricht-Lundborgin tautia sairastava potilas saa pitkittyneen tajuttomuuskouristuskohdauksen pyritään häntä hoitamaan ensisijaisesti suonensisäisellä bentsodiatsepiinilla (diatsepaamilla, loratsepaamilla tai klonatsepaamilla), sitten tarvittaessa valproaattilla. Jos kyseessä on hengenvaarallinen tilanne, voidaan normaalin hoitokäytännön mukaisesti joutua käyttämään myös fosfenytoiinia tai muita status epilepticus -lääkkeitä. Tämä on siis kuitenkin äärimmäisen harvinaista.

Periytyminen

Unverricht-Lundborgin tauti kuuluu suomalaisen tautiperintöön. Se periytyy peittyvästi. Sen taustalla oleva virheellinen geeni,

EPM1, on paikannettu kromosomin 21 pitkään käsivarteen. Geeni koodaa kystatiini B-valkuaisainetta. Kyseessä on 98 aminohapon ketju, jolla on normaalissa solussa todennäköisesti useita eri tehtäviä. Kystatiini B-geenissä tapahtuva mutaatio aiheuttaa sen, että valkuaisainetta on soluissa normaalia vähemmän. Valkuaisaineen vähäisyys johtaa taas toistaiseksi tuntemattoman mekanismin kautta Unverricht-Lundborgin taudin kehittymiseen. Suomalaisilla on todettu Unverricht-Lundborgin tautigeenissä toistaiseksi kolme eri mutaatiota. Yleisimmin sairastavilla henkilöillä on molemmissa kromosomeissa sama ns. valtamutaatio (he ovat mutaation suhteen ns. homotsygotteja). Valtamutaatio näkyy ylimääräisinä nukleotidijaksoina geenin säätelyalueella. Kaksi muuta mutaatiota on todettu kumpikin yhdessä valtamutaation kanssa siten, että sairaalla henkilöllä on toisessa kromosomissa valtamutaatio ja toisessa kromosomissa harvinaisempi mutaatio (he ovat ns. yhdistelmä-heterotsygotteja). Näiden harvinaisempien mutaatioiden aiheuttama taudinkuva eroaa ilmeisesti hieman valtamutaation aiheuttamasta taudinkuvasta. Valtamutaation osoittaminen ja yleisimmän taudin muodon varmentaminen geenitestillä (verinäyte) onnistuu Suomessa rutiininomaisesti ja näin ollen sitä on syytä käyttää perustellun epäilyn syntyessä sairauden olemassaolosta. Myös harvinaisempien tunnettujen mutaatioiden osoittaminen on mahdollista diagnoosin varmentamiseksi. Ennen tutkimusta potilasta ja vanhempia on tärkeää informoida tutkimuksen merkityksestä. Diagnoosin varmennuttua perhe ohjataan perinnöllisyysneuvontaan. ■

Kirjoittaja: Retta Kälviäinen, Dosentti, neurologian erikoislääkäri, Kopian epilepsiakeskus, KYS



Malmin kauppatie 26, 00700 Helsinki
puh. (09) 350 8230, fax (09) 350 82 322
www.epilepsia.fi

Yhteistyökumppanisi epilepsian hoidossa



Metsänneidonkuja 8, 02130 Espoo
puh. (09) 4155 5300, fax (09) 4155 5301
info@jacfi.jnj.com