

Jussi Sipilä ja Reetta Kälviäinen

Esimerkki perinnöllisen harvinaissairauden tutkimisen epävarmuudesta

## Unverricht–Lundborgin taudin epidemiologia Suomessa

Unverricht–Lundborgin tauti (tyypin 1 etenevä myoklonusepilepsia, EPM1) on suomalaisen tautiperintöön kuuluva peittyvästi periytyvä harvinaissairaus. Sairaus aiheutuu kystatiini B -geenin (*CSTB*) mutaatioista, mutta sen patofysiologia tunnetaan huonosti (1). Sairaus alkaa 6–16-vuotiaana, tyypillisimmin kymmenennen ikävuoden tienoilla, ja sen oirekuvalle tyypillisiä piirteitä ovat myokloniat, yleistyneet epileptiset kohaukset, ataksia ja kömpelyys. Liikuntakyvyn ongelmat ovat henkisen suorituskyvyn ongelmia suurempia, eikä varsinaisia kognitiivisia ongelmia välttämättä esiinny (2,3).

On yleisesti tunnettua, että sama mutaatio voi saada eri yksilöissä aikaan erilaisen taudinkuvan ja -kulun (4). Tämä näyttää pätevän myös EPM1:n osalta, sillä siinä esiintyy huomattaviakin yksilöllisiä oireiden vakavuuden ja taudin keston eroja (5). Sairauden on raportoitu etenevän kolmessa vaiheessa, joiden välillä saattaa olla pitkiäkin tasannevaiheita (6).

Tautia kutsuttiin aiemmin Baltian myokloniaksi, mutta nimestä luovuttiin, kun selvisi, että Välimeren ympärillä esiintyvän samanlaisen taudin taustalla on myös *CSTB*-mutaatio (2). Sairautta esiintyy maailmanlaajuisesti. Se on yleisin yksittäinen etenevän myoklonusepilepsian muoto, mutta todennäköisesti alidiagnosoitu monissa maissa (2,7).

Systemaattinen maanlaajuinen tutkimus EPM1:n epidemiologiasta on tehty ainoastaan

Suomessa, jossa taudin esiintyvyys vuoden 2016 lopussa oli 1,92/100 000 henkilöä (3). Tämän perusteella sairaus on maassamme harvinaisempi kuin esimerkiksi Huntingtonin tauti (8). On kuitenkin mahdollista, että EPM1 on Suomessakin alidiagnosoitu, mihin viittaavat esimerkiksi tutkimuksessa tehty lähdeaineistojen vertailuanalyysi sekä se, ettei tutkimusjakson loppuvuosina todettu tehdyn yhtään uutta diagnoosia (3).

Muuhun väestöön verrattuna suomalaisten EPM1-potilaiden ennenaikainen kuolleisuus alkoi selvästi lisääntyä 40. ikävuoden jälkeen ja potilaiden kuolemanriski oli lähes viisinkertainen väestöverrokkeihin nähden. Kuolemanriski liittyi käänteisesti sairauden alkamisikään.

Vaikka monet potilaat menettivät itsenäisen toimintakykynsä nuorina, joidenkin potilaiden täysi toimintaja jopa työkyky säilyi kuitenkin pitkälle keskiikään (3). Varmoja tekijöitä toimintakyvyn kehittymisen ennustamiseksi ei aineistostamme hahmottunut, mutta aiemmissa tutkimuksissa huonon ennusteen merkeiksi on todettu nuori taudin alkamisikä, varhainen aktiomyoklonus ja hoidosta huolimatta jatkuvat epileptiset kohaukset (9,10).

Sairauskertomuksista totesimme myös, että monen potilaan tauti pysyi pitkään vakaana. Toimintakyky saattoi jopa parantua kuntoutuksella ja lääkitysmuutoksilla, kuten on jo aiemmin raportoitu (6). Lisäksi havaitsimme, että monilla potilailla oli teini-ikässä huomattavia

Harvinaissairauksien epidemiologian ja kliinisten ominaispiirteiden tutkiminen ja tulosten tulkinta on vaativaa

elämänhallinnan haasteita. Mikäli esimerkiksi päihderiippuvuudet ja mielenterveyden järkyminen tässä iässä voitaisiin välttää, saattaisi useammankin ennuste olla vähemmän synkkä. Ja jos nimenomaan aikuisikään lieväoireisina selviävien potilaiden ryhmä osoittautuu alidiagnosoiduksi, muodostuu kokonaiskuva sairauden ennusteesta selvästi nykyistä hyvänlaatuisemmaksi.

Huomionarvoista on, että tutkimuksessamme monen potilaan taudinkuva oli hyvin lievä ja tautia olikin saatettu hyvin perustein hoitaa vuosikymmeniä esimerkiksi nuoruusiän myklonusepilepsiana (JME) (3). JME-tyyppinen EPM1-taudinkuva on hiljattain raportoitu

tunisialaisessa suvussa (11). Olemme itsekin sittemmin diagnosineet aikuisikään ehtineitä työ- ja toimintakykyisiä potilaita, joiden oirekuva on verrattain lievä. On ilmeistä, että ilmiänsultaan ja oireiden voimakkuudeltaan monimuotoisten harvinaissairauksien epidemiologian ja kliinisten ominaispiirteiden tutkiminen on vaativaa, eikä tuloksia voida pitää ehdottoman varmoina totuuksina.

Unverricht-Lundborgin tauti ei siis väistämättä tarkoita itsenäisyyden nopeaa menettämistä ja ennen aikaista kuolemaa. Tämä on tärkeää kertoa potilaille, erityisesti siksi, ettei huonosta ennusteesta tulisi itseään toteuttava ennuste. ■



**JUSSI SIPILÄ, LT, VTK, dosentti**  
Neurologian klinikka, Siun sote, Pohjois-Karjalan keskussairaala, Joensuu  
Kliiniset neurotieteet, Turun yliopisto, Turku



**REETTA KÄLVIÄINEN, LT, professori,**  
**Euroopan harvinaisten epilepsioiden**  
**ERN EpiCARE -osaamisverkoston jäsen**  
Itä-Suomen yliopisto, lääketieteen laitos,  
neurologian oppiaine  
Kuopion yliopistollinen sairaala,  
Neurokeskus ja Epilepsiakeskus  
Twitter: @rkalviainen

#### SIDONNAISUUDET

**Jussi Sipilä:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Medaffcon, Pfizer, Merck, Sanofi Genzyme), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Orion Pharma, Novartis Nordic Infucare Sanofi Genzyme), muut sidonnaisuudet (Orion Pharma)

**Reetta Kälviäinen:** Apuraha (UCB, Eisai, Orion), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Eisai, GW Pharmaceuticals, Marinus Pharmaceuticals, Oma Medical, Orion, Sandoz, Takeda, UCB), luottamustoimet (Epilepsia-seura, Epilepsialiiton asiantuntijatyöryhmä, Suomen Neurologinen yhdistys, European Academy of Neurology), hankkeet (STM, KYS, EpiCARE ERN)

#### KIRJALLISUUTTA

1. Pennacchio LA, Lehesjoki AE, Stone NE, ym. Mutations in the gene encoding cystatin B in progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Science* 1996;271:1731–42.
2. Kälviäinen R, Khyuppenen J, Koskenkorva P, ym. Clinical picture of EPM1-Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia* 2008;49:549–56.
3. Sipilä JOT, Hyppönen J, Kytö V, ym. Unverricht-Lundborg disease (EPM1) in Finland: a nationwide population-based study. *Neurology*. 2020;95:e3117–e3123.
4. Kammenga JE. The background puzzle: how identical mutations in the same gene lead to different disease symptoms. *FEBS J* 2017;284:3362–73.
5. Norio R, Koskiniemi M. Progressive myoclonus epilepsy: genetic and nosological aspects with special reference to 107 Finnish patients. *Clin Genet* 1979;15:382–98.
6. Harenko A, Toivakka EI. Myoclonus epilepsy (Unverricht-Lundborg) in Finland. *Acta Neurol Scand* 1961;37:282–96.
7. de Haan GJ, Halley DJ, Doelman JC, ym. Unverricht-Lundborg disease: underdiagnosed in the Netherlands. *Epilepsia* 2004;45:1061–3.
8. Sipilä JOT, Hietala M, Siitonen A, ym. Epidemiology of Huntington's disease in Finland. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:46–9.
9. Hyppönen J, Äikiä M, Joensuu T, ym. Refining the phenotype of Unverricht-Lundborg disease (EPM1): a population-wide Finnish study. *Neurology* 2015;84:1529–36.
10. Canafoglia L, Ferlazzo E, Michelucci R, ym. Variable course of Unverricht-Lundborg disease early prognostic factors. *Neurology* 2017;89:1691–7.
11. Berrethid AG, Bendjebara M, Bouteiller D, ym. Juvenile myoclonic epilepsy phenotype in a family with Unverricht-Lundborg disease. *Epileptic Disord* 2019;21:359–65.