

Kati Juva, Maija Järvenpää, Reeli-Kadri Kullamaa, Marja-Liisa Portaankorva,  
Liisa Myllykangas ja Minna Pöyhönen

## Nuoren aikuisen etenevä neurokognitiivinen oireisto – muista perinnölliset syyt

Kuvaamme vaikeaan etenevään neuropsykiatriseen oireistoon nuorena sairastuneen naisen, jonka sairaus johti menehtymiseen alle kahdessa vuodessa. Sairaus alkoi selkeillä psykiatrisilla oireilla, potilas oli vauhdikas, rajaton ja lopulta avoimen psykoottinen. Pian tämän jälkeen kehittyi kognitiivisia oireita kuten kielellisten ja päättelytoimintojen vaikeutta. Monipuolisten tutkimusten jälkeen sairaus paljastui otsa-ohimolohkorappeumaksi, jonka taustalla oli *C9orf72*-toistojaksomutaatio. Kyseessä oli nuorin tiedellisessä kirjallisuudessa dokumentoitu potilas, jolla oli tämän mutaation aiheuttama otsa-ohimolohkorappeuma.

**D**egeneratiivisten kognitiivisten sairauksien esiintyminen lisääntyy iän myötä. Suomessa arvioidaan kuitenkin olevan 7 000–8 000 työikäistä muistisairasta. Tässäkin ikäryhmässä Alzheimerin tauti on yleisin, mutta otsa-ohimolohkorappeumia on jopa 20 % alle 65-vuotiaiden muistisairauksista (1,2). Keskimääräinen sairastumisikä on vähän alle 60 vuotta, mutta vaihtelu on suurta (2,3).

Otsa-ohimolohkorappeumat eli frontotemporaalidegeneraatiot (FTD) jaetaan kliinisesti kielellisiin ja käyttäytymisen muutoksilla alkaviin sairauksiin. Kielellisiä muotoja ovat etenevä sujumaton afasia, semanttinen dementia ja logopedinen dementia, joka patologistesti vastaa usein Alzheimerin tautia (4). Käyttäytymisen muutoksilla alkava behavioraalinen variantti (bvFTD) on kielellisiä muotoja yleisempi (5). Otsa-ohimolohkorappeuma voi esiintyä myös yhdessä amyotrofisen lateraaliskleroosin (ALS) kanssa, ja näitä sairauksia esiintyy usein samoissa suvuissa (6).

Vuonna 2011 löydettiin kromosomista 9 toistojaksomutaatio *C9orf72*, joka voi aiheuttaa sekä otsa-ohimolohkorappeumaa että ALS:ää. Sairaus periytyy vallitsevasti ja selittää noin puolet suvuittain kulkevista tautitapauksista. Sairauden elinikäisestä penetranssista ei ole

täyttä varmuutta, joskin eräässä tutkimuksessa kumulatiivinen esiintyvyys oli 83 ikävuoteen mennessä 99,5 % (3,7).

Suomessa *C9orf72*-toistojaksomutaatio on keskimääräistä yleisempi (2,7). Sen aiheuttama otsa-ohimolohkorappeuma vastaa useimmiten behavioraalista varianttia. Kliiniseen kuvaan kuuluu psykoottista oireilua useammin kuin muihin otsa-ohimolohkorappeumiin (8).

Kuvaamme potilaan, jonka rajut, alle kahdessa vuodessa kuolemaan johtaneet neuropsykiatriset oireet alkoivat alle 30-vuotiaana. Kognitiivinen ja yleinen toimintakyky heikkenivät nopeasti, potilaalla esiintyi psykoottisia oireita ja hän käyttäytyi frontaalityyppisesti. Häneltä löytyi *C9orf72*-toistojaksomutaatio.

### Oma potilas

Naispotilaamme oli psykiatriseen hoitoon tullessaan 28-vuotias. Suvussa ei ollut merkittäviä psykiatrisia tai neurologisia sairauksia. Potilaalla oli todettu perusterveydenhuollossa paniikkihäiriö, johon hän käytti essitalopraamilääkitystä. Potilas sairasti 21-vuotiaana sarkoidoosin, jonka oireina olivat nilkkaturvotukset ja keuhkomuutokset. Aiempaa merkittävää päihteiden käyttöä ei ollut.

Psykiatrinen oireilu alkoi vuoden kuluttua paniikkihäiriöstä. Toimintakyky työelämässä, raha-asioissa ja

ihmissuhteissa heikentyi. Toiminnanohjaus vaikeutui ja alkoholinkäyttö lisääntyi. Käyttäytyminen oli maanista ja rajatonta. Muutaman kuukauden kuluttua potilaan puheissa alkoi esiintyä ensin asiattomuutta ja epäloogiisuutta sekä pian tämän jälkeen pelokkuutta. Hän kuuli öisin demonien kuiskauksia.

Omaiset toimittivat potilaan vajaan vuoden oireilun jälkeen mielenterveysarvioon, josta hänet lähetettiin tarkkailulähetteellä psykiatriselle osastolle. Tarkkailun aikana havaittiin puheen hajanaisuutta ja automaattisia vastauksia. Yleinen käsityskyky ja abstrakti ajattelu olivat häiriintyneet ja toimintakyky huonontunut. Potilaalla esiintyi kuulo- ja näköharhoja.

Potilas määrättiin tahdosta riippumattomattomaan hoitoon, työdiagnoosina oli määrittämätön ei-elimellinen psykoosi. Omaisten aloitteesta potilaan kotikunta vaihtui, ja hoitoa jatkettiin toisessa psykiatrisessa sairaalassa. Skitsofrenia epäiltiin, joskin jo alkuvaiheessa kiinnitettiin huomiota oireiston epätyypillisiin piirteisiin. Psykologin tutkimuksissa todettiin kognitiivisten toimintojen laaja-alaista häiriintymistä, hajanaisuutta, tunnesäätelyn epäasianmukaisuutta sekä abstraktin ajattelun ja kielellisten toimintojen poikkeavuutta. Seurannassa käytännön toimintakyky romahti. Aistiharhat väistyivät, mutta potilaan puheentuotto heikkeni ja aikaorientaatio katosi. Lääkityksenä käytettiin useita eri psykoosilääkkeitä (risperidoni, olantsapiini ja lopuksi klotsapiini), joilla ei saatu merkittävää vastetta. Oireilun edetessä lääkitystä purettiin, eikä tämä vaikuttanut potilaan vointiin.

Epätyypillisen oireiston vuoksi potilasta tutkittiin yhteistyössä sisätautien ja neurologian yksiköiden kanssa parin kuukauden aikana. Pään magneettikuvauksen, aivo-selkäydinnestetutkimuksen ja EEG:n löydökset olivat normaaleja. Laajojen verikokeiden tuloksetkaan eivät selittäneet oireita. **TAULUKOSSA 1** esitetään potilaan verikoe- ja **TAULUKOSSA 2** aivo-selkäydinnestetutkimustuloksia.

Kun psykiatristen oireiden alusta oli kulunut vuosi, kiinnitettiin huomiota motorisiin oireisiin. Oikean käden hienomotoriikka heikentyi, ja potilaalla oli ajoittain vaikeuksia kannatella päätään. Potilaalle ohjelmoitiin ENMG-tutkimus, joka kuitenkin toteutui vasta seuraavassa hoitopaikassa.

Potilasta tarjottiin yliopistoklinikan neuropsykiatriselle osastolle, mutta lähete palautettiin, koska oireisto tulkittiin psykiatriseksi. Pää magneettikuvattiin uudelleen varjoainetehosteisesti kaksi kuukautta edellisestä magneettikuvauksesta, jonka yhteydessä myös kaularanka oli magneettikuvattu. Nämäkin kuvaukset jäivät löydöksettömiksi.

Potilaasta konsultoitiin harvinaisten sairauksien yksikköä. Hakolan tauti suljettiin pois ranteiden ja nilkkojen normaalilla röntgentutkimuksella. Uuden yhteydenoton perusteella potilas siirtyi yliopistoklinikan neuropsykiatriselle osastolle.

Yliopistoklinikassa potilas oli kaksi kuukautta, joiden aikana hänen vointinsa ja toimintakykynsä heikkenivät entisestään. Hän oli kontakteissaan hätäinen ja välttelevä sekä poistui herkästi vuorovaikutustilanteista. Potilas tarvitsi paljon tukea päivittäisissä toimissa kuten peseytymisessä ja syömisessä. WC-käynnit sujuivat, mutta hoitajan piti pestä hampaat ja ajoittain jopa syöttää. Liikkuminen osastolla oli alkuun sujuvaa, sitten vähän töpöttävää, ja potilas ontui oikeaa jalkaansa. Faskikulaatioita tai lihasatrofia ei todettu. Potilas vaelteli osastolla päämäärättömästi. Klotsapiinilääkityksen purkaminen ei vaikuttanut vointiin.

Varsinaiset neuropsykologiset testit eivät enää onnistuneet. Parissa lyhyessä tapaamisessa puhe koostui lyhyistä lauseista ja oli ajoittain kaiku-puheenomaista ja reaktiivista. Monimutkaisiin ja useampilauseisiin kysymyksiin potilas ei vastannut. Osastolla tuli kliinisesti vaikeutunut hahmotushäiriöstä ja lähimuistin vaikeuksista.

Aivojen aineenvaihdon fluorideoksiglukoosi-positroniemissiotomografiassa (FDG-PET) todettiin voimakas frontaalinen hypometabolia. Aineenvaihdon heikentyminen oli vasemmassa otsalohkossa voimakaimmillaan  $-15,7$  ja oikeassa  $-11$  keskihajontaa.

Jo keskussairaalassa oli esiintynyt motorisia oireita ja ohjelmoitu ENMG, joka tehtiin vasta yliopistoklinikassa. Siinä todettiin laaja-alainen distaali- ja yläraajapainotteinen subakuutti motorinen aksonivauriolöydös, joka sopi ALS:ään. *C9orf72*-geenitutkimuksessa todettiin patogeeninen toistojaksumutaatio. Potilaalle tehtiin myös molekyylikaryotyypitys ja eksomisekvensointitutkimus, joissa ei todettu tunnettuja ALS:ään tai otsa-ohimolohkorappeumaan liittyviä mutaatioita.

Diagnoosin varmistuttua potilas palasi kotikuntansa psykiatriseen sairaalaan. Vointi heikkeni edelleen: potilas oli täysin muistamaton, puhe oli niukkaa, kontakti muihin vähäistä, ja hän tarvitsi runsaasti apua kaikessa. Myös liikkuminen heikkeni. Potilas siirtyi pian terveyskeskuksen vuodeosastolle, ja sieltä edelleen hoivakotiin. Potilas menehtyi neljän kuukauden kuluttua diagnnoosista vain 29 vuoden ikäisenä.

Neuropatologisessa tutkimuksessa todettiin frontotemporaaliseen lohkodegeneraatioon (FTLD-TDP-43) ja motoneuronisairauteen sopivaa runsasta TDP-43-poikkeavuutta aivoissa ja selkäytimessä. Pikkuaivojen granulaarisoluissa havaittiin perinukleaarisia p62-inklusioita, jotka viittasivat *c9orf72*-ekspansiomutaatioon.

## Pohdinta

Etenevät degeneratiiviset aivosairaudet ovat harvinaisia alle 30-vuotiailla. Suomalaiseen tautiperintöön kuuluu joitakin nuorella aikuisiällä alkavia sairauksia. Hakolan tauti aiheuttaa selkeän frontaalioireiston, ja oirekuvaan kuuluu patalogisia murtumia sairauden aiheuttamien

**TAULUKKO 1.** Keskussairaalaassa kolmen kuukauden aikana otettuja verinäytteitä.

| Tutkimus   | Tulos        | Viitearvo                      |
|--|--------------|--------------------------------|
| Veren valkosolumäärä   | 4,70         | 3,4–8,2 (x 10 <sup>9</sup> /l) |
| Hemoglobiinipitoisuus  | 130          | 117–155 (g/l)                  |
| CRP-pitoisuus  | 1            | < 3 (mg/l)                     |
| Lasko  | 5            | < 20 (mm/t)                    |
| Plasman prealbumiinipitoisuus  | 233          | 170–350 (mg/l)                 |
| Plasman alaniiniaminotransferaasipitoisuus   | 32           | < 35 (U/l)                     |
| Plasman bilirubiinipitoisuus   | 5            | < 20 (µmol/l)                  |
| Plasman ammoniumionipitoisuus  | 13           | < 50 (µmol/l)                  |
| Plasman ferritiinipitoisuus  | 121          | 13–150 (µg/l)                  |
| Seerumin kardioliipiinivasta-aineet  | < 1          | < 1 (titteri)                  |
| Seerumin transkobalamiini II:een sitoutuneen B <sub>12</sub> -vitamiinin pitoisuus                 | > 128        | > 35 (pmol/l)                  |
| Seerumin angiotensiini-1-konvertaasipitoisuus  | 36           | < 70 (U/l)                     |
| Seerumin <i>Treponema pallidum</i> -hemagglutinaatio   | < 80         | < 80 (titteri)                 |
| Seerumin lysotsyymipitoisuus   | 12,6         | < 12 (mg/l)                    |
| Veren <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -herkistyneet solut, gammainterferoni                      | 0,04         | > 0,35 (IU/ml)                 |
| Veren komplementti C3 -pitoisuus   | 0,93         | 0,71–1,41 (g/l)                |
| Veren komplementti C4 -pitoisuus   | 0,16         | 0,12–0,34 (g/l)                |
| Seerumin tumavasta-aineet  | < 320        | < 320 (titteri)                |
| Plasman interleukiini 2 -reseptoripitoisuus  | 381          | 160–620 (kU/l)                 |
| <sup>1</sup> S-SentBAb, S-Jo1Ab, S-SSAAb, S-SSBAb, S-RNP70Ab, S-RNPAb, S-Scl70Ab, S-SmAb, S-DNAnAb | Negatiiviset |                                |

<sup>1</sup>Seerumin vasta-aineet: sentromeeri, histidyylitRNA-syntetaasi, Sjögrenin oireyhtymä A ja B, ribonukleoproteiini 70 kDa antigeeni, ribonukleoproteiini nukleaarinen, skleroderma 70, Smith, DNA

**TAULUKKO 2.** Keskussairaalaassa otetut tutkimukset selkäydinnesteestä.

| Tutkimus   | Tulos        | Viitearvo                |
|--|--------------|--------------------------|
| IgG-indeksi                                      | 0,63         | 0,34–0,6                 |
| Albumiinipitoisuus                               | 283          | 85–302 mg/l              |
| IgG-pitoisuus                                    | 28           | 13–36 mg/l               |
| IgG:n ja albumiinin suhde                        | 0,10         | 0,08–0,21                |
| Aivo-selkäydinnesteen ja seerumin albumiinisuhde | 6,4          | < 6,8 mg/g               |
| Borrelia-vasta-aineet IgG/M                      | < 3          | < 3 (yksikkö wME)        |
| Angiotensiini-1-konvertaasipitoisuus             | 0,9          | < 1,2 (U/l)              |
| Punasolumäärä                                    | 154          | 0 (10 <sup>6</sup> /l)   |
| Valkosolumäärä                                   | 1            | 0–5 (10 <sup>6</sup> /l) |
| Proteiinipitoisuus                               | 398          | 150–450 mg/l             |
| Glukoosipitoisuus                                | 4,0          | 2,3–4,3 mmol/l           |
| Autoimmunienkefaliittipaketti                    | Negatiivinen |                          |

luukystien seurauksena. Kuvaamallamme potilaalla näitä ei todettu.

Erilaiset aivotulehdukset voivat aiheuttaa etenevän neurokognitiivisen oirekuvan. Täs-

sä tapauksessa ei todettu tulehdusmuutoksia aivo-selkäydinnesteessä, ja autoimmunienkefaliitteihin liittyvät vasta-aineet sekä EEG olivat normaaleja. Laajojen laboratoriotutkimusten

perusteella ei löytynyt mitään endokriinistä häiriötä tai muuta puutostilaa.

Yhtenä diagnoosivaihtoehtona pidettiin alusta lähtien rajua skitsofreniaa, joka voi aiheuttaa niin ajatushäiriöitä, neurokognitiivisia oireita kuin toimintakyvyn heikkenemistäkin. Psykoosilääkkeet eivät kohentaneet potilaan tilannetta, ja sairauden edetessä kognitiiviset oireet olivat poikkeuksellisen voimakkaita skitsofrenian aiheuttamiksi.

Lopulta aivojen aineenvaihdunta-PET-löydös antoi ensin viitteen vahvasta frontaalivauriosta, ja *C9orf72*-geenitesti sekä lopulta neuropatologinen ruumiinavaus vahvistivat otsaohimolohkorappeumadiagnoosin.

*C9orf72*-mutaation aiheuttaman otsaohimolohkorappeuman oireet vastaavat pitkälti yleisiä otsaohimolohkorappeuman oireita frontaalisine käytöspiriteineen sekä toiminnanohjauksen ja kielellisten toimintojen häiriöineen. *C9orf72*-otsaohimolohkorappeuman yhteydessä psykoosioireet ovat keskimääräistä

yleisempiä, ja oman potilaamme oireistoakin hallitsi alkuvaiheessa selvä psykoottisuus (8).

Potilaan oireet alkoivat 28-vuotiaana. Kyse on tietävästi nuorimmasta raportoidusta *C9orf72*-toistojaksomutaation aiheuttamasta otsaohimolohkorappeumasta. Laajassa, 1 147 tämän mutaation kantajaa käsittävässä meta-analyysissä ei tullut esiin ainoatakaan alle 30-vuotiaana alkanutta otsaohimolohkorappeumaa, joskin siinä raportoitiin kaksi alle 30-vuotiaana alkanutta ALS:ää. Yhdellä potilaalla oli todettu otsaohimolohkorappeuma 30-vuotiaana (3).

## Lopuksi

Tapauksemme osoittaa, että perinnöllisten sairauksien ja ikäryhmälle epätyypillisten oireiden yhteydessä kannattaa olla tarkkana, ottaa huomioon epätodennäköisetkin vaihtoehdot ja tehdä tarvittaessa myös geneettisiä tutkimuksia. ■

**KATI JUVA, dosentti, neurologian erikoislääkäri**  
HUS  
@JuvaKati

**MAIJA JÄRVENPÄÄ, erikoistuva lääkäri**  
KymSote

**REELI-KADRI KULLAMAA, erikoistuva lääkäri**  
HUS

**MARJA-LIISA PORTAANKORVA, psykiatrian ja yleislääketieteen erikoislääkäri**  
KymSote

**LIISA MYLLYKANGAS, dosentti, patologian erikoislääkäri**  
HUS Diagnostiikkakeskus, HUSLAB

**MINNA PÖYHÖNEN, professori, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri**  
HUS Diagnostiikkakeskus, HUSLAB

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Perttu Lindsberg

## KIRJALLISUUTTA

1. Remes A, Haanpää R, Suhonen NM, ym. Otsalohkodementia – salakavala muistisairaus. *Suom Lääkäril* 2018;73:37–41.
2. Luukkainen L, Bloigu R, Moilanen V, ym. Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration in Northern Finland. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015;5:435–41.
3. Murphy N, Arthur K, Tienari P, ym. Age-related penetrance of the *C9orf72* repeat expansion. *Sci Rep* 2017;7:2116.
4. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, ym. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006–14.
5. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, ym. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456–77.
6. Burrell JR, Kiernan MC, Vucic S, ym. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2582–94.
7. Majounie E, Renton AE, Mok K ym. Fre-

quency of the *C9orf72* hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 11:323–30, 2012

8. Solje E, Aaltokallio H, Koivumaa-Honkanen H, ym. The phenotype of the *C9ORF72* expansion carriers according to revised criteria for bvFTD. *PLoS One* 2015;10:e0131817.