

Pasi Nevalainen ja Mikko Seppänen

Mistä johtuu harvinaissairauden diagnostinen viive?

Harvinaissairauden esiintyvyys on alle 1:2 000 henkilöä. Sairaus on ultraharvinainen, jos sen esiintyvyys on esimerkiksi alle 1:100 000. Harvinaissairauden diagnoosiin pääseminen on usein aikaa vievä ja työläs ”diagnostinen odyссеia” etenkin ultraharvinaisissa sairauksissa, jotka tulevat oireisiksi viivästyneesti vasta nuoruus- tai aikuisiässä. Aikuisten osalta geneettisen harvinaissairauden diagnostinen viive onkin keskimäärin 19 vuotta (1). Potilaidemme kertomat vastoinikäymiset vertautuvat Odysseuksen kokemiin (2). PubMedistä löytyy yli 300 artikkelia hakutermillä ”diagnostic odyssey”.

HUS:n julkaisemattomassa selvityksessä harvinaissairauksien diagnostiikka aiheutti erittäin pitkiä potilaspolkuja. Arvioimme terveydenhuollolle aiheutuvan harvinaissairauksissa runsaasti vältettävissä olevia kustannuksia, etenkin jos tarjolla on kohdennettua ja tehokasta hoitoa. Pitkittyneestä diagnosoinnista aiheutunut kärsimys sairaille on johtanut EU:n jäsenmailtaan vaatimiin kansallisiin ohjelmiin ja eurooppalaisten osaamisverkostojen (European Reference Networks) perustamiseen (3,4).

Potilaan polulla, joka johtaa tarkkaan diagnoosiin, on kaksi viivettä. Ensimmäinen muodostuu siitä, ettei terveydenhuollossamme osata selkeästi epäillä harvinaissairautta. Toinen taas aiheutuu siitä, että harvinaissairauden todennäköisyys on jo tunnistettu, mutta diagnoosiin pääseminen voi silti viedä paljon aikaa.

Jopa saman geenivirheen aiheuttaman sai-

HUS:n oman arvion perusteella vähintään 6 %:lla suomalaisista on harvinaissairaus.

rauden oireet voivat vaihdella eri henkilöillä, osin tuntemattomista syistä. Geenin muutos voi myös aiheuttaa sairauden perheen yhdelle lapselle jo vastasyntyneenä, kun toiselle sairaus puhkeaa vasta aikuisena. Viivettä voi syntyä oireiden taustalta haettavien objektiivisten löydösten selvittelyyn, diagnoosin varmistaviin tutkimuksiin tai potilaalta löytyvien useiden

harvinaisten tai aiemmin kuvaamattomien perinnöllisten tai hankinnaisten geneettisten muutosten aiheuttaman toiminnallisen häiriön tutkimiseen. Tällöin tarkkaan diagnoosiin pääseminen vaatii

ei-rutiinimaisia testejä tai isomman potilaskohtoinen tieteellistä kuvaamista. Genetiikkaa täydentävien toiminnallisten tutkimusten, kuten multiomiikkatestien myötä diagnostiikan ja tutkimuksen järjestelmällinen eriyttäminen onkin vaativaa, vaikka potilaan silmin mitään eroa olisi vaikea nähdä.

Viiveen ensimmäisestä vaiheesta löytyy vain vähän julkaisuja. Tyypillisesti ne keskittyvät yksittäisiin sairauksiin ja liittyvät tekoälyn tai koneoppimisen avulla tapahtuvaan hahmontunnistukseen. Hahmontunnistuksessa jo saatujen havaintojen analysointi johtaa kohteen – tässä sairauden – alustavaan tunnistamiseen. Kyselimme keskustelunomaisesti kymmeneltä harvinaissairauksia diagnosoivalta vertaiselta, kuinka sairauden epäily herää. Vastajat olivat Suomessa ja ulkomailla perinnöllisiä ja hankinnaisia harvinaissairauksia diagnosoivia lääkäreitä. Vastaukset kuvasivat hahmontunnistusta ja listasivat omista harvinaiserikoisaloissammekin tuttuja ilmiötyyppejä (**TAULUKKO**).

TAULUKKO. Sairauden piirteitä, joiden tulisi herättää harvinaissairauden epäily.

Ilmiö	Esimerkkejä (taudin, tautiryhmän tai geenin nimi suluissa)
Positiivinen sukuanamneesi	Myös ilmiöissä, jotka yleensä eivät ole suvuitaisia (Behçetin tauti, <i>TNFAIP3</i> , <i>NFKB1</i> , valtimoiden kyhmytulehdus eli polyarteritis nodosa, <i>ADA2</i>) Aluksi lievä vaiva muuttuu sukupolvesta toiseen vaikeammaksi (ns. geneettinen antisipatio, telomeeri- ja toistojaksotauteja)
Vähintään yksi selittämätön tai harvinainen ongelma	Synnytyksen jälkeinen katatonia tai psykoosi (hyperammonemiset ureakierron sairaudet), hyvin vaikeahoitoinen status epilepticus (esim. useat perinnölliset aineenvaihduntasairaudet), iktyoosi (mm. perinnölliset rasva-aineenvaihdunnan sairaudet), virtsan värin muuttuminen seisoma-asennossa mustanharmaaksi (alkaptonuria, <i>HGD</i>) tai tila, jossa henkilö ei ole koskaan lapsenakaan syönyt marjoja ja hedelmiä pahoinvoimatta (fruktoosi-intoleranssi, <i>ALDOB</i>), lapsen hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (useita geenejä), bronkiektasiat (keuhkojen paikallinen tai systeeminen immuunivaje)
Harvinaisten ilmiöiden kasauma – useampi ilmiö samalla potilaalla	Niskan ja kaulan alueen ihon vaaleat papulat ja hämäsokeus (pseudoxanthoma elasticum, <i>ABCC6</i>), aurinkoalueen kummallinen ihottuma poikiloderma ja kynsien rakennehäiriö (synnyttäinen dyskeratoosi), hikoilemattomuus ja epämuodostuneet hampaat (<i>EDA</i>), bronkiektasiat ja pernan suurentuma (monia immuunivajeita)
Uusiutuva harvinainen ilmiö ilman selitystä	Toistuva keuhkokuume ilman syytä (immuunivajeita), toistuva kammiotakykardia ilman tunnettua syytä (mm. <i>RYZ2</i> , <i>AKAP9</i>).
Tavallinen tai ei-harvinainen ilmiö toistuu ”liian usein ja liian vakavana”	Ajoittainen ataksia (esim. GLUT-1-puutos, <i>SLC2A1</i> , tai ureakierron sairaudet), syklinen ok-senteluoireyhtymä (esim. abdominaalinen migreeni tai hyperammonemiset perinnölliset aineenvaihduntasairaudet)
Akuutti selittämätön, toistuva tai tavanomaiselle hoidolle resistentti sairaus missä iässä tahansa – kenties poikkeava ärsykekin	Toistuva sekavuus (esim. hyperammonemiset perinnölliset aineenvaihduntasairaudet), rabdomyolysi rasituksesta, paastosta, anestesiasta tai kuumetadusta (useat geneettiset myopatiat tai perinnölliset aineenvaihduntasairaudet) Harvinaisen taudinaiheuttajan infektio (esim. nokardioosi ja krooninen granulomatoosi)
Samanaikaisesti useamman elinjärjestelmän spesifisiä sekä systeemisiä merkkejä	Suuri perna tai maksa, trombosytopenia ja avaskulaarinen nekroosi (Gaucher’n tauti, <i>GBA</i>), monen hermoston osan samanaikainen tulehdus (mm. neuromyelitis optica)
Epätyypillinen taudin puhkeamisikä	Vasta aikuisena puhkeava hankala verrukoosi (mm. <i>GATA2</i>) tai ontelosyylät (molluskat) (mm. <i>DOCK8</i> , <i>CARMIL2</i>), pienen lapsen nekrotisoiva faskiitti (interferonopatiat ja <i>NFKB1</i>)

Erotusdiagnostisina haasteina mainittiin psykiatrisia (esimerkiksi Münchhausen-oireyhtymä) ja somaattisilta oireiltaan stereotyyppisiä toiminnallisia taudinkuvia (5,6). Toiminnallisten oirekuvien yleisyyden takia näitä saattaa samanaikaisesti esiintyä harvinaissairailakin. Vastaajista osa muistutti, että toiminnallisina yleisesti pidetyistä oirekuvista ainakin fibromyalgiasta on vahvaa tutkimusnäyttöä somaattisen etiologian puolesta (7).

Viiveen ensimmäisessä vaiheessa vaikuttaa tärkeältä selvittää potilaan koko elämänsä aikana sairaushistoria syntymästä nykyhetkeen ja havaita ilmiöiden kasauma. **TAULUKOSSA** esitämme ilmiöitä, jotka voivat auttaa harvinaissairauden tunnistamisessa. Hidasteiksi listattiin erikoissairaanhoidon erikoisalakohtainen siiloutuneisuus, terveydenhuollon arjen kiireisyys ja harvinaisten ilmiöiden termistön laajuus ja vaikeus muun muassa PubMed- tai GeneReviews-ha-

kuja tehtäessä. Harvinaissairauksienkin osalta on siis tilausta hahmontunnistuksessa tehokkaiden tekoälyalgoritmien kehitykselle päätöksenteon tukijärjestelmiksi. Toisaalta diagnostiikan toimivuuteen vaikuttaa jatkuvuuden turvaava omalääkärijärjestelmä, jossa lääkäri tuntee potilaansa, tunnistaa ilmiön harvinaiseksi ja osaa oikea-aikaisesti lähettää mysteeripotilaansa erikoissairaanhoidon (8,9).

Vaikka harvinaissairaista 80–90 %:n syy on geneettinen, sairausryhmän mukaan 30–97 % potilaista jää vaille tarkkaa geneettistä diagnoosia. Hurjimmillaan on arvioitu, että jopa puolet harvinaissairaista ei ehtisi saada diagnoosia elinaikanaan (10). Termiä diagnosoimaton sairaus tulisi käyttää sairauksista, jotka on todettu objektiivisesti ja näyttäytyvät geneettisestä syystä johtuvina mutta joiden tarkka diagnoosi jää avoimeksi. Olemme vasta alussa uusien geneettisten sairauksien, ilmiöiden ja meka-

nismien kuvaamisessa, myös tilanteissa, joissa perheellä on selvästi suvussa esiintyvä sairaus.

Brittiläisessä 100 000 genomes -tutkimuksessa diagnosoimattomille potilaille ja perheille tarjottiin aiempaa laajemmat perimän selvitykset. Opimme, että geenidiagnostiikkaamme sisältyy aukkoja: tarvittavien laboratorioanalyysien tekemättä jäämistä, vanhentuneita tai huonosti soveltuvia diagnostisia menetelmiä sekä tarvetta datan uudelleen analysointiin tai uuden näytteen tutkimiseen nykymenetelmiä käyttäen. Potilaista, joille löydettiin tarkka sairauden nimi, 25 % hyötyi tavalla, joka muutti kliinistä päätöksentekoa merkittävästi (11). Samanlaisella lähestymistavalla voitiin kanadalaisessa aineistossa lisätä onnistuneen diagnosoinnin määrää 15 %:lla (12).

HUS:n oman, julkaisemattoman arvion perusteella vähintään 6 %:lla suomalaisista on harvinaissairaus. Potilaan näkökulmasta pitkät viiveet, niiden sisältämät turhat, väärin kohdistetut ja ei-optimaaliset diagnostiset testit ja toimenpiteet sekä runsas terveystalveluiden käyttö korreloivat suoraan potilaiden, lähiomaisten ja muun lähipiiriin kärsimyksiin. Merkittävimmät viiveet, joihin voitaisiin vaikuttaa, liittyvät lyhyihin, turvattomiin potilas-lääkärikontakteihin ja viivästyneisiin ”ongelmapotilaiden” ongelmiin tarttumiseen. Riittävästi resursoitu omalääkärijärjestelmä, kattava geneettinen testaus erikoissairaanhoidossa **TAULUKOSSA** esitellyissä tilanteissa sekä lainsäädännöllisesti tuettu suurten potilasdatamassojen ja pitkäaikaisen potilasdatan säilytystä hyväksikäyttävä tutkimus yli organisaatiorajojen hyödyttäisi terveydenhuoltoa ja turvaisi kansalaistemme terveyttä (9,13,14). ■



PASI NEVALAINEN, dosentti, LT,
sisätautien ja endokrinologian
erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Tays, sisätautien vastuualue,
endokrinologian yksikkö ja
harvinaissairauksien yksikkö



MIKKO SEPPÄNEN, dosentti, LKT,
sisätautien ja infektiosairauksien
erikoislääkäri
Tutkimuksesta vastaava ylilääkäri,
Uusi lastensairaala, HYKS, HUS
Osastonylilääkäri, HUS,
harvinaissairauksien yksikkö

Translationaalisen immunologian tutkimusohjelma TRIMM,
Helsingin yliopisto
Fellow of Clinical Immunology Society (USA)

SIDONNAISUUDET

Pasi Nevalainen: Luentopalkkio (Takeda, Medafcon, Biomarin)

Mikko Seppänen: Muut sidonnaisuudet (vastaava tutkija, HUS & TietoEvy Harvinaissairauksien tekoälydiagnostiikan projekti; CleverHealth Network (ei henkilökohtaista rahoitusta projektissa))

KIRJALLISUUTTA

1. Schuermans N, Hemelsoet D, Terryn W, ym. Shortcutting the diagnostic odyssey: the multidisciplinary Program for Undiagnosed Rare Diseases in adults (UD-PrOZA). *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:210.
2. Homeros. *Odyssia*. Helsinki: Otava 2012.
3. Harvinaisten sairauksien kansallinen ohjelma 2019–2023. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2019:49.
4. Kääriäinen H. Osaamisverkot tueksi harvinaissairauksien diagnostiikassa ja hoidossa. *Suom Lääkäril* 2018;73:1579–83.
5. Swonke ML, Smith SA, Ohlstein JF, ym. Unexplained destructive nasal lesions in half-brothers: a possible case of Munchausen syndrome by proxy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;123:75–8.
6. Luonnos asiantuntijatyöryhmän suositukseksi. Toiminnallisten häiriöiden hoidon

järjestäminen. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö. <https://stm.fi/-/suositus-toiminnallisten-hairioiden-hoidon-jarjestamisesta-lausunnolle>.

7. Tienari P, Lindsberg P. Erikoislääkärin uutiset. *Duodecim* 2021;137:1859.
8. Sandvik H, Hetlevik Ø, Blinkenberg J, ym. Continuity in general practice as predictor of mortality, acute hospitalisation, and use of out-of-hours care: a registry-based observational study in Norway. *Br J Gen Pract* 2022;72:e84–90.
9. Hoidon jatkuvuusmalli. Omalääkäri 2.0- selvityksen loppuraportti. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2022:17.
10. Shick S, Mighton C, Uleryk E, ym. The clinical utility of exome and genome sequencing across clinical indications: a systematic review. *Hum Genet*

2021;140:1403–16.

11. Smedley D, Smith KR, Martin A, ym. 100,000 genomes pilot on rare-disease diagnosis in health care - preliminary report. *N Engl J Med* 2021;385:1868–80.
12. Ediae GU, Lemire G, Chisholm C, ym. The implementation of an enhanced clinical model to improve the diagnostic yield of exome sequencing for patients with a rare genetic disease: a Canadian experience. *Am J Med Genet A* 2023;191:338–47.
13. Reito A, Sanmark E, Tuovinen T, ym. Toisiolaki – lääketieteen tutkimuksen mahdollistaja vai tukahduttaja? *Suom Lääkäril* 2022;77:e30589.
14. Kere J, Knuuti J, Moilanen J ym. Genomikeskus – tarpeeton viranomainen? *Suom Lääkäril* 2020;75:742–3.