

Lauri Setälä ja Mika H. Martikainen

Huntingtonin tauti: diagnostinen polku geenitutkimuksesta perinnöllisyysneuvontaan

JOHDANTO. Tutkimuksessa selvitettiin Huntingtonin taudin geenidiagnostiikan käyttöä suomalaisessa erikoissairaanhoidossa.

AINEISTO JA MENETELMÄT. Turun yliopistollisen keskussairaalan sähköisestä sairauskertomusjärjestelmästä tunnistettiin henkilöt, joille oli tehty Huntingtonin taudin geenitesti vuosina 2005–2020. Tiedot tutkimusten perusteista, tuloksista ja perinnöllisyysneuvonnasta etsittiin sähköisestä sairauskertomusjärjestelmästä. Tutkimuksessa analysoitiin 120 henkilön tiedot.

TULOKSET. Kaikista tutkimuksista 36 % johti Huntington-diagnoosiin. Positiivinen sukuhistoria lisäsi merkittävästi diagnostisen tutkimuksen osuvuutta (63 % vs 18 %). Ennakoivan tutkimuksen osuvuus oli 54 %. Perinnöllisyysneuvontaa oli tarjottu puolelle (52 %) potilaista, joilla Huntingtonin tauti todettiin diagnostisessa tutkimuksessa. Ennakoivien tutkimusten yhteydessä perinnöllisyysneuvonnan osuus oli kattavampi (86 %). Vuosittaisten tutkimusten määrä sekä tutkittujen keski-ikä eivät muuttuneet tutkitulla ajanjaksolla.

PÄÄTELMÄT. Sukuhistoria vaikuttaa merkittävästi Huntingtonin taudin diagnostisen geenitutkimuksen osuvuuteen. Perinnöllisyysneuvonnan johdonmukaiseen tarjoamiseen Huntingtonin taudin diagnostiikan yhteydessä on syytä kiinnittää erityistä huomiota.

Huntingtonin tauti on vallitsevasti periytyvä neurologinen harvinaissairaus (1). Taudin syy on *HTT*-geenin CAG-toistojaksolaajentuma (2). Terveillä henkilöillä CAG-toistojaksomäärä vaihtelee 10:stä 35:een, kun taas vähintään 40 toistojaksoa johtaa Huntingtonin tautiin. Väliin jää 36–39 toistojakson pienentyneen penetranssin vyöhyke, jolloin vain osa sairastuu (3). Sairaus on etenevä, eikä siihen tunneta parantavaa tai taudinkulkua muuttavaa hoitoa (4).

Huntingtonin taudin diagnoosi perustuu kliiniseen oirekuvaan ja geenitestiin, joka on ollut käytössä Suomessa vuodesta 1993 lähtien (5). Oirekuva vaihtelee, mikä vaikeuttaa etenkin varhaista diagnoosia. Diagnostisella testillä tarkoitetaan sairauden syyn selvittämiseksi tehtyä tutkimusta eli testiä, joka tehdään, kun Huntingtonin tautia pidetään mahdollisena potilaan kliinisten oireiden vuoksi. Useat muut neurologiset sairaudet voivat jossain määrin muistuttaa etenkin varhaista Huntingtonin tau-

tia, ja geenitestiä tehdään myös erotusdiagnostisena tutkimuksena (6).

Prediktiivinen eli ennakoiva geenitesti voidaan tehdä oireettomalle henkilölle, jonka suvussa on Huntingtonin tautia. Näistä henkilöistä enintään 24 % hakeutuu ennakoivaan testiin (7,8). Tyksin laboratorioissa Huntingtonin taudin geenitutkimuksen hinta tilaavalle yksikölle on nykyisin 514 euroa.

Huntingtonin tautiin liittyy motorisia, psykiatrisia ja kognitiivisia oireita (1). Motorisia oireita ovat korea sekä tahdonalaisten liikkeiden säätelyn ja lihasjänteveyden häiriöt. Psykkisinä oireina esiintyy masennusta, ahdistuneisuutta sekä käyttäytymisen muutoksia (9). Kognitiivisia oireita ovat keskittymiskyvyn heikentyminen, muistin huononeminen ja toiminnanohjauksen ongelmat (6,7). Psykkiset ja kognitiiviset oireet voivat ilmentyä ennen liikehäiriöoireiden alkamista. Huntingtonin tauti johtaa kuolemaan keskimäärin 15 vuodesa oireiden alusta (6).

TAULUKKO. *HTT*-geenitestillä tutkitut henkilöt Tyksissä vuosina 2005–2020.

Tutkitut tekijät	Koko aineisto n = 120	Diagnostiset testit n = 83 (69 %)	Ennakoivat testit n = 37 (31 %)
HT tiedossa suvussa isä/äiti/muu/ ei tiedossa	15/18/14/73	6/3/2/72	9/15/13/0
Keski-ikä, vuosia (vaihteluväli)	54 (16–87)	59 (16–87)	41 (23–83)
Naiset (%)	56 (47 %)	39 (47 %)	17 (46 %)
<i>HTT</i> -testin tulokset: poikkeava (%)	43 (36 %)	23 (28 %)	20 (54 %)
<i>HTT</i> -toisto- jakso keskiarvo (vaihteluväli)	42 (38–49)	42 (38–49)	42 (39–46)
Perinnöllisyys- neuvontaa tarjottu: kyllä (%)	52 (43 %)	20 (24 %)	32 (86 %)
Testejä keskimäärin vuodessa (vaihteluväli)	7,5 (1–14)	5,2 (1–9)	2,3 (0–5)

HT = Huntingtonin tauti

Suomessa Huntingtonin taudin esiintyvyys on 2,12/100 000, ja keski-ikä diagnoosihetkellä on noin 55 vuotta (5,6). Muualla Euroopassa Huntingtonin taudin esiintyvyys on suurempi (6,4/100 000) (10,11). Suomen pienempää esiintyvyyttä voi selittää pienempi taudin haplotyyppi A:n esiintyvyys, joka on yhdistetty voimakkaampaan toistojaksolaajentumiseen kuin suomalaisella väestöllä yleisempi haplotyyppi C (5,12–14).

Juveniilissa tautimuodossa sairastutaan ennen 20 vuoden ikää (1–15 % potilaista) (15). Myöhäsyntyisessä taudissa sairastuminen tapahtuu yli 60 vuoden iässä (Suomessa 25 % potilaista). Myöhään alkava tauti vaikuttaa yleistyvän (6).

Koska Huntingtonin tauti periytyy vallitsevasti, diagnoosilla on merkitystä myös lähisukulaisille ja perheen perustamisen kannalta. Perinnöllisyysneuvonta liittyy keskeisesti Huntingtonin taudin diagnostiikkaan.

Tässä tutkimuksessa tarkastelimme Huntingtonin taudin geenitestin käyttöä ja diagnostista osuvuutta Tyksissä vuosina 2005–2020.

Aineisto ja menetelmät

Takautuvassa rekisteritutkimuksessa tarkasteltiin henkilöitä, joille oli vuosien 2005–2020 aikana tehty Tyksissä Huntingtonin taudin geenitesti (*HTT*-geenin CAG-toistojaksolaajentuman tutkimus). Henkilöt tunnistettiin Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiriin (VSSHP, nykyisin Varsinais-Suomen hyvinvointialue) tietoaltaasta kerätyistä tiedoista. Tiedot etsittiin kaikista henkilöistä, joille oli asetettu Huntingtonin taudin ICD-10-diagnoosi G10, sekä kaikista niistä, joille oli Tyksissä tehty Huntingtonin taudin geenitestausta.

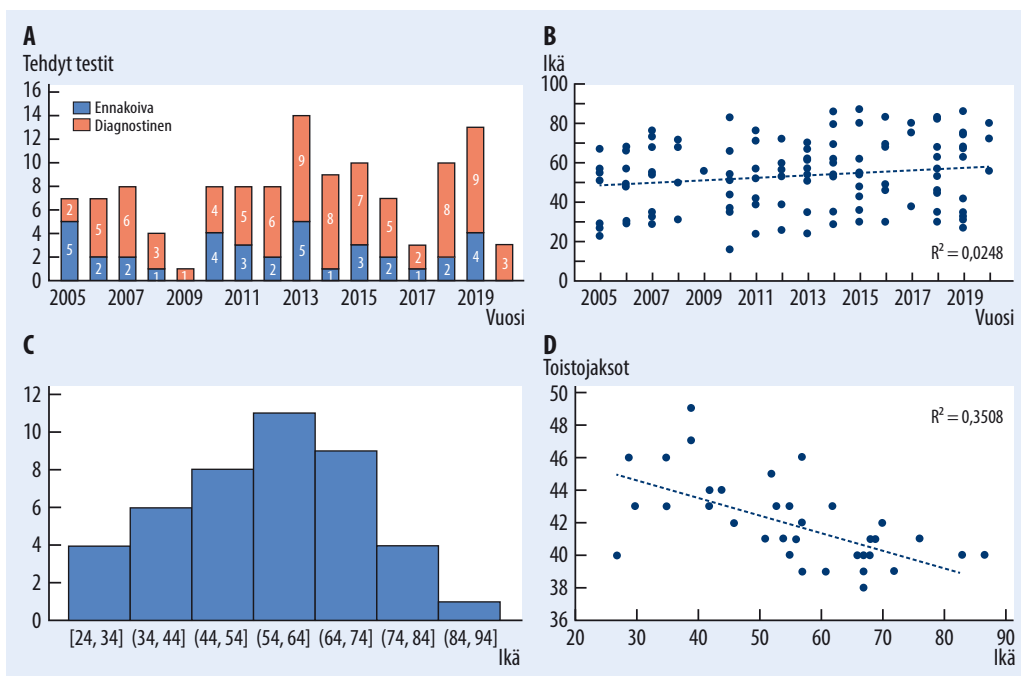
Tunnistetuista henkilöistä kerättiin Tyksin sähköisestä sairauskertomusjärjestelmästä seuraavat tiedot: ikä testattaessa, testin ajankohta, sukupuoli, tieto suvussa olevasta Huntingtonin taudista, *HTT*-geenitestin tulos, patologiset toistojaksomäärät, tutkittujen mahdolliset muut neurologiset tai psykiatriset diagnoosit sekä perinnöllisyysneuvonnan tarjoaminen. Edesmenneistä potilaista kirjattiin kuolinikä. Huntingtonin taudin diagnoosin saaneiden sairastumisikä määritettiin testausajankohdan iän perusteella. Aineisto kerättiin syyskuun 2021 ja huhtikuun 2022 välisenä aikana. Tutkimus oli osa laajempaa perinnöllisten harvinaissairauksien rekisteritutkimusprojektia, jolle oli saatu VSSHP:n tutkimuslupa.

Positiiviseksi diagnostisen *HTT*-geenitutkimuksen tulokseksi määriteltiin tilanne, jossa tutkitulta henkilöltä löytyi vähintään 36 toistojaksoa (3). Positiivinen diagnoosi määriteltiin myös ennakoivalla testillä tutkituille, mikäli toistojaksomäärä oli vähintään 36. Toistojaksomäärät kirjattiin vain positiivisen testituloksen saaneilta henkilöiltä.

Sähköisen sairauskertomuksen perinnöllisyyslääketieteen ja neurologian teksteistä selvitetiin, oliko potilaalle tarjottu perinnöllisyysneuvontaa.

Tulokset

VSSHP:n tietoaltaan tunnistetuille henkilöille geenitestejä oli tutkimusajanjakson aikana tehty kaikkiaan 152. Näistä potilaista 32:n tutkimus oli tehty ennen vuotta 2005 eikä sähköi-



KUVA 1. Huntingtonin tautia sairastavien positiiviset geenitestit ja potilaiden ikäjakaumat Tyksissä vuosina 2005–2020. **A.** Diagnostiset ja ennakoivat *HTT*-geenitestit. **B.** Geenitestattujen henkilöiden iät tutkimushetkellä. **C.** Positiivisen *HTT*-geenitutkimustuloksen saaneiden henkilöiden ikäjakauma. **D.** Patologisten *HTT*-toistojaksojen määrä suhteessa ikään tutkimushetkellä.

sestä potilastietojärjestelmästä löytynyt heistä riittäviä tietoja, joten heidät jätettiin jatkotarkastelun ulkopuolelle. Lopulliseen tarkasteluun päätyi 120 potilasta (**TAULUKKO**).

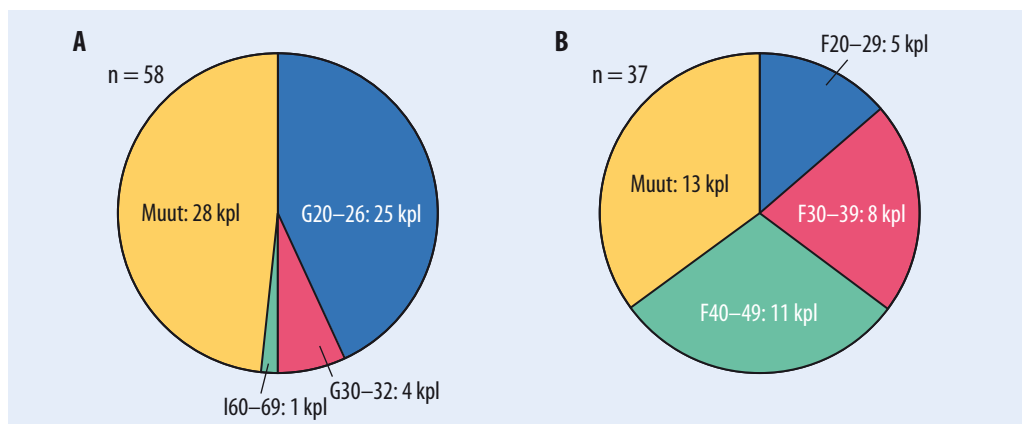
Diagnostisella testillä tutkitut olivat keski-ikänsä vanhempia kuin ennakoivasti tutkitut ($p < 0,0001$). Positiivisen diagnostisen geenitestituloksen saaneiden keski-ikä oli samoin vanhempi kuin ennakoivassa testissä (62 vs 41 vuotta, $p < 0,0001$). Ennakoivasta testistä positiivisen tuloksen saaneiden keski-ikä oli 49 vuotta ja negatiivisen tuloksen saaneiden 32 vuotta.

Tutkimusjakson aikana vuosittaisten tutkimusten määrä tai tutkittujen keskimääräinen ikä eivät muuttuneet (**KUVAT 1 A ja B**). Myöskään positiivisten tulosten osuus diagnostisissa testeissä ei tutkimusjakson aikana muuttunut, ja positiivisen diagnostisen testituloksen saaneiden ikä pysyi ennallaan. Kaikkien tutkittujen keski-ikä geenitutkimusta tehtäessä oli 54 vuotta (**KUVA 1 C**). Nuorin positiivisen ennakoivan geenitestituloksen saanut oli 27-vuotias ja nuorin diagnostisen positiivisen testituloksen

saanut 39-vuotias. Geenitestissä positiivisen tuloksen saaneiden iän ja toistojaksojen määrien välillä oli negatiivinen korrelaatio, mikä vastaa aiempaa tietoa (**KUVA 1 D**) (3).

HTT-toistojaksojen keskiarvot eivät eronneet diagnostisten ja ennakoivien testien välillä. Pienentyneen penetranssin toistojaksomäärä (välillä 36–39) oli viidellä henkilöllä (12 %) positiivisen testituloksen saaneista, kaksi oli ennakoivasti ja kolme diagnostisesti testattuja.

Niistä henkilöistä, jotka saivat negatiivisen diagnostisen testituloksen ($n = 60$, 72 %), 51:lle (85 %) oli asetettu jokin muu neurologinen diagnoosi ja 28:lle (47 %) jokin psykiatrinen diagnoosi (**KUVA 2**). Osalla henkilöistä oli useampi samanaikainen neurologinen ja psykiatrinen diagnoosi. Vain kahdella henkilöllä ei ollut mitään neurologista tai psykiatrista diagnoosia. Tavallisimmat neurologiset diagnoosit olivat muu tai määrittämätön ekstrapyramidaalinen sairaus tai liikehäiriö (G25.8 ja G25.9, 11 kpl) sekä muu tai määrittämätön lihasdystonia (G24.8 ja G24.9, 5 kpl). Yhdelle henkilölle oli asetettu Parkinsonin taudin diagnoosi.



KUVA 2. Negatiivisen tuloksen *HTT*-geenitutkimuksessa saaneiden henkilöiden ICD-10-diagnoosit. Neurologiset (A) ja psykiatriset (B) diagnoosit: G20–26 (ekstrapyramidaaliset häiriöt ja muut liikehäiriöt), G30–32 (muut hermoston rappeutumissairaudet), I60–69 (aivoverisuonien sairaudet), F20–29 (skitsofrenia, skitsotyyppinen häiriö ja harhaluuloisuushäiriö), F30–39 (mielialahäiriö) sekä F40–49 (neuroottiset, stressiin liittyvät ja somatoformiset häiriöt).

Neurologisten diagnoosien ryhmä ”muut” sisälsi useita eri diagnooseja kuten G11.9 (määrittämätön perinnöllinen ataksia) ja R29.8 (määrittämätön hermojärjestelmän oire).

Tutkimusaineiston potilaista 23 (19 %) oli kuollut. Keskimääräinen kuolinikä oli 73 vuotta (vaihteluväli 60–83 vuotta) ja elinikä geenitestauksesta kuolemaan keskimäärin seitsemän vuotta (mediaani 7,0 ja keskihajonta 4,6 vuotta). Diagnostisesta geenitestistä negatiivisen tuloksen saaneiden (n = 12) ryhmässä keskimääräinen kuolinikä oli 69 vuotta (vaihteluväli 37–93 vuotta) ja keskimääräinen elossa-pysymisaika tutkimuksen jälkeen kaksi vuotta (mediaani 2,0 ja keskihajonta 1,6 vuotta). Positiivisen testituloksen saaneiden (n = 8, kaikki diagnostisia tutkimuksia) keskimääräinen elinikä geenitutkimuksen jälkeen oli viisi vuotta pitempi kuin diagnostisesta tutkimuksesta negatiivisen tuloksen saaneiden (7 vs 2 vuotta, $p = 0,0009$).

Suvussa tiedossa ollut Huntingtonin tauti lisäsi merkittävästi geenitutkimuksen osuutta (63 % vs 18 %, $p < 0,0001$). Suvussa isän tai äidin sairastama Huntingtonin tauti johti positiiviseen testaustulokseen yhtä todennäköisesti.

Myöhäsyntyistä tautia sairasti 16 henkilöä, joiden toistojaksojen keskiarvo oli pienempi kuin nuorempina diagnosoitujen (40 vs 43, $p = 0,0002$). Myöhäsyntyisen taudin yhteydessä tiedossa oleva sukurasite oli harvinaisempi

(31 % vs 93 %, $p < 0,0001$). Kuolleiden myöhäsyntyistä tautia sairastaneiden (kuusi henkilöä) elinikä diagnoosista kuolemaan oli keskimäärin 5,7 vuotta.

Pohdinta

Diagnostisen *HTT*-geenitestin osuvuus oli kaikkiaan 28 % ja ennakoivan testin 54 %. Pienin osuvuus todettiin, kun diagnostinen testi tehtiin ilman Huntingtonin taudin sukuhistoriaa (18 %). Diagnostisessa tutkimuksessa negatiivisen tuloksen saaneista potilaista lähes puolella (42 %) todettiin jokin muu liikehäiriösairaus. Pienestä potilasmäärästä huolimatta havaittiin ero kuolleiden tutkittujen välillä: henkilöt, joilla todettiin Huntingtonin taudin geenivirhe, elivät keskimäärin viisi vuotta pidempään kuin ne, joiden tutkimustulos oli normaali. Tämä voisi viitata siihen, että ainakin jotkin Huntingtonin taudin erotusdiagnostiset vaihtoehdot ovat ennusteeltaan tätä huonompia.

Erotusdiagnostiikan merkitys korostuu, kun Huntingtonin tautia epäillään potilaalla, jolla ei ole sukuhistoriaa sairauden osalta. Huntingtonin taudilla on monia erotusdiagnostisia vaihtoehtoja, jotka myös ovat pääasiassa harvinaissairauksia (16). Erityisesti on syytä pitää mielessä C9orf72-toistojaksolaajentumaan liittyvä sairaus, joka voi kliinisesti muistuttaa Huntingtonin tautia (17). Sukuanamneesiltaan positiiv-

visten potilaiden diagnostisten geenitutkimusten ja ennakoivien tutkimusten osuvuudessa oli varsin pieni ero (63 % vs 54 %). Tämä saattaa viitata siihen, että kynnys geenitutkimukseen on matala, mikäli potilaan suvussa on Huntingtonin tautia.

Tutkimuksessamme havaittiin seitsemän vuoden mediaaniviive Huntingtonin taudin diagnoosista kuolemaan, kun se aiemmassa kirjallisuudessa on ollut 11 vuotta (18). Syynä voisi mahdollisesti olla aineistomme vanhempi diagnoosi-ikä (62 vuotta) verrattuna aiemmin Suomessa vuosilta 1987–2010 kuvattuun noin 53 vuoden ikään (5). Tutkimuksessamme tarkasteltu 15 vuoden ajanjakso on sikäli lyhyt, että kuolleiden joukossa huonompiennusteiset potilaat ovat ylliedustettuina. Laajassa eurooppalaisessa REGISTRY-monikeskustutkimuksessa elinajan odote oli 24 vuotta diagnoosista ja 35 vuotta oireiden ilmaantumisesta (19). Pitempi CAG-toistojaksomäärä on yhteydessä lyhyempään elinajan odotteeseen oireiden ilmaannuttua (20). Koska myös muut Huntingtonin taudin piirteet vaikuttavat sairauden etenemiseen, on pyritty kehittämään tilastollisia menetelmiä, joilla taudinkulkua lieenee mahdollista ennustaa aiempaa tarkemmin (21–23). Keskimääräisen diagnoosi-ian on raportoitu vanhentuneen ajan myötä (5).

Juveniilia tautia ei tässä tutkimuksessa löytynyt, vaikka sen arvioidaan edustavan noin 5 %:a Huntingtonin taudista (15). Suomessa juveniili tautimuoto onkin tiettävästi harvinainen (6). Myöhäsyntyistä tautia sairasti 37 % positiivisen testituloksen saaneista, mikä on enemmän kuin aiemmin arvioitu 25 % (24). Myöhäsyntyistä tautia sairastaneiden keski-ikä diagnoosihetkellä oli 71 vuotta, kun se aiemmassa suomalaisessa aineistossa on ollut 67 vuotta (24). Myös toistojaksojen mediaani tässä tutkimuksessa oli pienempi kuin Suomessa vuosina 1987–2010 raportoitu (41 vs 43) (5). Myöhäsyntyisessä taudissa toistojaksomäärä on kirjallisuudessa keskimäärin 41, tässä aineistossa määrä oli 40 (24,25).

Tutkimuksessamme myöhäsyntyiseen tautiin sairastuneiden elinaika diagnoosista kuolemaan oli lyhyempi kuin kirjallisuudessa mainittu (5,7 vs 12 vuotta) (25). Myöhäsyntyisessä

Ydinasiat

- ▶ Tarkastellulla 16 vuoden ajanjaksolla Tyksissä tehtiin 120 Huntingtonin taudin geenitutkimusta, joista ennakoivia oli noin kolmannes.
- ▶ Positiivinen sukuhistoria lisäsi merkittävästi diagnostisen tutkimuksen osuvuutta.
- ▶ Huntingtonin taudin geenitestien vuosittainen määrä ja testattavien keski-ikä eivät muuttuneet tutkitulla ajanjaksolla.
- ▶ Perinnöllisyysneuvontaa tulee tarjota kaikille, joilla todetaan Huntingtonin tauti tai jotka harkitsevat taudin ennakoivaa diagnostiikkaa.

taudissa 31 %:lla oli suvussa Huntingtonin tautia, mikä vastaa aiemmassa tutkimuksessa kuvattua (32 %) (25). On myös raportoitu, että jopa 71 % myöhäsyntyiseen tautiin sairastuneista tietäisi sukurasitteestaan (26).

Huntingtonin taudin keskimääräinen diagnoosi-ikä on vanhentunut ajan saatossa, mikä voi liittyä siihen, että myös iäkkäämpänä sairastuneita diagnosoidaan herkemmin. Tämä voi liittyä paitsi taudin parempaan tunnistamiseen ja diagnostisten mahdollisuuksien paranemiseen myös aitoon sairastuvuuden muutokseen (5,11,26). Yleinen elinajan pidentyminen ja kilpailevien kuolinsyiden ikäkohtaisen ilmaantuvuuden väheneminen voivat vaikuttaa asiaan.

Tuoreet tutkimukset viittaavat siihen, että toistojaksotauteihin kuten Huntingtonin tautiin liittyisi edelleen alidiagnostiikkaa ja arveltua yleisempi geneettinen sairastumisriski. Myös tämä saattaa johtaa myöhään alkavan taudin yleistymiseen (27,28). Lisäksi selittäjänä tekijänä voi olla suomalaisväestön tiedetty pienempi haplotyyppi A:n taajuus, joka on yhteydessä voimakkaampaan toistojaksolajantumiseen. Siksi väestössämme nuoremmalla iällä ilmenevä tauti voi olla harvinaisempaa, ja on myös mahdollista, että myöhään alkava tauti liittyy selvemmin muihin haplotyyppeihin (5,12–14).

Ennakoivalla testillä tutkitut olivat keski-

iältään nuorempia kuin diagnostisen testin läpikäyneet (41 vs 59 vuotta) ja vastaavasti positiivisen diagnostisen geenitestituloksen saaneet vanhempia kuin kaikki ennakoivalla testillä tutkitut. Ennakoivalla geenitestillä pyritään vähentämään tautiriskiä liittyvää epä-tietoisuutta (29). Ennakoivaan testiin voitaisiin olettaa päädyttävän iässä, jolloin perheen perustaminen sekä koulutus- ja urasuunnitelmat ovat vielä tulevaisuudessa (7). Osa tutkituista on myös saattanut haluta odottaa elämäntilanteensa vakiintumista ja välttää tilannetta, jossa geenitutkimuksen tulos vaikuttaisi tärkeisiin päätöksiin (30). Huntingtonin tautiin liittyy itsetuhoisten ajatusten ja itsemurhien riski, mutta ennakoivasta diagnosoinnista näyttää olevan hyötyäkin (31–33). Käytettävissämme olleet sairauskertomustiedot eivät antaneet mahdollisuutta arvioida itsemurhan riskiä, sillä oikeuslääketieteelliset kuolemansyynselvitykset eivät sisällyneet tutkimusaineistoon. Aiemman tutkimuksen perusteella vähemmistö (alle 20 %) riskihenkilöistä hakeutuu ennakoivaan tutkimukseen (7,34).

Lopuksi

Kaikille, joilla todetaan Huntingtonin tauti tai jotka toivovat ennakoivaa *HTT*-geenitutkimusta, tulisi tarjota perinnöllisyysneuvontaa. Tässä tutkimuksessa havaitsimme puutteita perinnöllisyysneuvonnan tarjoamisessa. On mahdollis-

ta, että kirjaukset perinnöllisyysneuvonnasta olivat puutteellisia osalla potilaista, jotka olivat saaneet negatiivisen tuloksen ennakoivassa tutkimuksessa, sekä osalla neuvonnasta kieltäytyneistä. Lisäksi jotkut potilaat olivat kenties saaneet perinnöllisyysneuvonnan aikana, jolloin sähköistä sairauskertomusjärjestelmää ei ollut käytössä (ennen vuotta 2000) tai toisen hyvinvointialueen sairaalassa.

Myöhäsyntyisen taudin osuus oli aineistossamme jopa yli kolmasosa kaikista, joten mielenkiinnolla seuraamme sen esiintyvyyden kehittymistä. Ennakoivan geenitiedon merkitys voi muuttua, mikäli käyttöön saadaan ennen kliinisten oireiden ilmenemistä aloitettavia hoitoja. ■

LAURI SETÄLÄ, LK

Kliiniset neurotieteet, lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto

MIKA H. MARTIKAINEN, LT, neurologian professori, ylilääkäri

Kliinisen lääketieteen tutkimusyksikkö, neurologia, Oulun yliopisto

Neurokeskus, Oulun yliopistollinen sairaala

Kliiniset neurotieteet, lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto

Neurokeskus, Turun yliopistollinen keskussairaala

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Lauri Setälä: Muut sidonnaisuudet (Osakeomistuksia: Faron Pharmaceuticals Oy, Optomed Oy, Bioretec Oy, Aiforia Oy, Medixine Oy)

Mika H. Martikainen: Korvaukset kongressi- ja seminaarikuluista (Abbvie), luottamustoimet (Suomen Neurologinen Yhdistys, puheenjohtaja; Suomen Aivot ry, puheenjohtaja; Scandinavian Movement Disorder Society, johtokunnan jäsen), muut sidonnaisuudet (osakeomistus: Orion)

KIRJALLISUUTTA

1. Bates G, Dorsey R, Gusella J, ym. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15005.
2. MacDonald M, Ambrose C, Duyao M, ym. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993;72:971–83.
3. Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, ym. A worldwide study of the Huntington's disease mutation: the sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *New Engl J Med* 1994;330:1401–6.
4. Dayalu P, Albin RL. Huntington disease: pathogenesis and treatment. *Neurol Clin* 2015;33:101–14.
5. Sipilä JOT, Hietala M, Siitonen A, ym. Epidemiology of Huntington's disease in Finland. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:46–9.
6. Schneider SA, Bird T. Huntington's disease, Huntington's disease look-alikes, and benign hereditary chorea: what's new? *Mov Disord Clin Pract* 2016;3:342–54.
7. Sipilä JOT, Kaasinen V, Hietala M, ym. Huntingtonin tauti. *Duodecim* 2019;135:249–56.
8. Tibben A. Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Res Bull* 2007;72:165–71.
9. Thompson JC, Harris J, Sollom AC, ym. Longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:53–60.
10. Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, ym. Prevalence and incidence of Huntington's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2022;37:2327–35.
11. Rawlins MD, Wexler NS, Wexler AR, ym. The prevalence of Huntington's disease. *Neuroepidemiology* 2016;46:144–53.
12. Kay C, Collins JA, Wright GEB, ym. The molecular epidemiology of Huntington disease is related to intermediate allele frequency and haplotype in the general population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2018;177:346–57.
13. Ylönen S, Sipilä JOT, Hietala M, ym. HTT haplogroups in Finnish patients with Huntington disease. *Neurol Genet* 2019;5:e334.
14. Warby SC, Visscher H, Collins JA, ym. HTT haplotypes contribute to differences in Huntington disease prevalence between Europe and East Asia. *Eur J Hum Genet* 2011;19:561–6.
15. Quarrell O, O'Donovan KL, Bandmann O, ym. The prevalence of juvenile Huntington's disease: a review of the literature and meta-analysis. *PLoS Curr* 2012;4:e4f8606b742ef3.
16. Cardoso F. Differential diagnosis of Huntington's disease: what the clinician should know. *Neurodegener Dis Manag* 2014;4:67–72.
17. Hensman Moss D, Poulter M, Beck J, ym. K11 C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington's disease phenocopy presentations in a UK cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:A82.
18. Sipilä JOT. Huntington's disease in Finland. Epidemiologic, genetic and clinical studies. Väitöskirja. Turku: Turun yliopisto 2017. www.utupub.fi/handle/10024/130981.
19. Rodrigues FB, Abreu D, Damásio J, ym. Survival, mortality, causes and places of death in a European Huntington's disease prospective cohort. *Mov Disord Clin Pract* 2017;4:737–42.
20. Langbehn DR. Longer CAG repeat length is associated with shorter survival after disease onset in Huntington disease. *Am J Hum Genet* 2022;109:172–9.
21. Long JD, Mills JA. Joint modeling of multivariate longitudinal data and survival data in several observational studies of Huntington's disease. *BMC Med Res Methodol* 2018;18:138.
22. Paulsen JS, Long JD, Ross CA, ym. Prediction of manifest Huntington's disease with clinical and imaging measures: a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2014;13:1193–201.
23. Li K, Furr-Stimming E, Paulsen JS, ym. Dynamic prediction of motor diagnosis in Huntington's disease using a joint modeling approach. *J Huntingtons Dis* 2017;6:127–37.
24. Sipilä JOT, Kauko T, Päiväranta M, ym. Comparison of mid-age-onset and late-onset Huntington's disease in Finnish patients. *J Neurol* 2017;264:2095–100.
25. Lipe H, Bird T. Late onset Huntington disease: clinical and genetic characteristics of 34 cases. *J Neurol Sci* 2009;276:159–62.
26. Koutsis G, Karadima G, Kladi A, ym. Late-onset Huntington's disease: diagnostic and prognostic considerations. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:726–30.
27. Gardiner SL, Boogaard MW, Trompet S, ym. Prevalence of carriers of intermediate and pathological polyglutamine disease-associated alleles among large population-based cohorts. *JAMA Neurol* 2019;76:650–6.
28. Zanollo M, Ibáñez K, Brown AL, ym. Unexpected frequency of the pathogenic AR CAG repeat expansion in the general population. *Brain* 2023;146:2723–9.
29. Mastromauro C, Myers RH, Berkman B. Attitudes toward presymptomatic testing in Huntington disease. *Am J Med Genet* 1987;26:271–82.
30. Meiser B, Dunn S. Psychological effect of genetic testing for Huntington's disease: an update of the literature. *West J Med* 2001;174:336–40.
31. Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, ym. Suicide risk in Huntington's disease. *J Med Genet* 1993;30:293–5.
32. Hubers AA, van Duijn E, Roos RA, ym. Suicidal ideation in a European Huntington's disease population. *J Affect Disord* 2013;151:248–58.
33. Larsson MU, Luszcz MA, Bui TH, ym. Depression and suicidal ideation after predictive testing for Huntington's disease: a two-year follow-up study. *J Genet Couns* 2006;15:361–74.
34. Baig SS, Strong M, Rosser E, ym. 22 Years of predictive testing for Huntington's disease: the experience of the UK Huntington's Prediction Consortium. *Eur J Hum Genet* 2016;24:1396–402.