

Laura Kytövuori, Manu Jokela, Johanna Palmio, Mikko Kärppä ja Kari Majamaa

FGF14-geenin intronisen toistojaksolaajentuman aiheuttama spinoserebellaarinen ataksia 27B

FGF14-geenin toistojaksolaajentuman (GAA·TTC)_{exp} aiheuttama, vallitsevasti periytyvä spinoserebellaarinen ataksia 27B kuvattiin vastikään, ja se on osoittautunut varsin yleiseksi ataksian syyksi. Potilaiden etnisen taustan ja valintakriteerien mukaan *FGF14* (GAA·TTC)_{exp} selittää jopa kolmasosan aikuisiän perinnöllisistä ataksioista. Oireet alkavat keskimäärin 50–70 vuoden iässä, etenevät hitaasti ja sisältävät episodisia piirteitä. Oirekuvaan kuuluvat yleisesti tasapainovaikeudet, dysartria ja silmävärve. Toistojaksosykoiden määrä vaikuttaa taudin penetranssiin. Nykytiedon valossa 250 yksikköä on patogeenisen laajentuman alaraja, ja penetranssi on lähes täydellinen, kun toistojaksosykömäärä on vähintään 300. Toistojaksolaajentuma on yleinen myös Suomessa ja selittää noin 5 % aikuisiän epäillyistä perinnöllisistä ataksioista. Laajentuma tulisikin määrittää ataksiapotilailta perinnöllistä tai etiologialtaan epäselvää ataksiaa epäiltäessä.

F*GF14*-geenin proteiinia koodaavan alueen variantit tunnistettiin vallitsevasti periytyvän spinoserebellaarisen ataksian (SCA) 27A aiheuttajaksi jo yli kaksikymmentä vuotta sitten (1). Geenin ensimmäisen intronin (GAA·TTC)_{exp} -toistojaksolaajentuma yhdistettiin perinnölliseen ataksiaan kuitenkin vasta äskettäin (2,3). SCA27B on tyypillisesti myöhäisellä iällä alkava sairaus toisin kuin SCA27A. Noin puolella potilaista taudinkuva on alkuun episodinen ja oireet muuttuvat lopulta pysyviksi. Geenivirheen löytymisen jälkeen SCA27B on osoittautunut hyvin yleiseksi vallitsevasti periytyvän ataksian muodoksi eri väestöissä, sillä potilaita on raportoitu jo reilusti yli tuhat.

Suomessa noin 5 % perinnöllisistä tai etiologialtaan epäselvistä aikuisiän ataksioista selittyy *FGF14*-toistojaksolaajentumalla (4). Taudin periytyvyyden kliinistä arviointia vaikeuttaa se, että vallitseva periytyvyys ei sukutietojen perusteella ole aina ilmeinen, sillä toistojaksolaajentumalle ovat ominaisia laajentuman koon

muutokset sukupolvien välillä ja laajentuman koosta riippuva epätäydellinen penetranssi. Toistojaksolaajentuman toteaminen vaatii kohdennettua metodologiaa, joka ei sisälly tavanomaisiin eksomianalyysiin.

Tyypillinen oirekuva ja kuvantamislöydökset

SCA27B alkaa tyypillisesti tasapaino-ongelmissa, ja keskimääräinen sairastumisikä on 50–70 vuotta (2,5–7). Valtaosalla potilaista on episodisia piirteitä, jotka provosoituvat fyysisestä rasituksesta, väsymyksestä ja alkoholinkäytöstä. Episodiset oireet muuttuvat vähitellen pysyviksi, mutta tauti etenee varsin hitaasti, SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) -pisteillä mitattuna 0,23–0,40 pisteen vuosivauhtia (5,8). Lähes 60 % potilaista on säilyttänyt liikuntakykynsä kymmenen vuoden kuluttua diagnoosista ja 44 % vielä 20 vuoden kuluttua (9).

POTILASTAPAU 1.

Potilasta 1 tutkittiin ensimmäisen kerran 65-vuotiaana huimauksen vuoksi. Oireita oli ollut sitä ennen noin kolmen vuoden ajan. Alkuun huimausta oli vain yöaikaan, mutta sittemmin se oli jatkuvampaa. Huimauksen lisäksi esiintyi kohtauksellista pahoinvointi- ja oksenteluoiretta, erityisesti rasituksen jälkeen. Alussa selvin poikkeava statuslöydös oli spontaani silmävärve, jossa vahvin komponentti oli vertikaalinen. Lisäksi oli lievää tasapainovaikeutta ilman selvää ataksiaa.

Seurannassa oireisto pikkuhiljaa vaikeutui, ja yli 80-vuotiaana potilas tarvitsi liikkumisensa tueksi rollaattorin ja statuksessa voitiin todeta tasapainovaikeus, ataktinen kävely sekä vartalon ja puheen ataktisuutta. Alaspäin lyövän voimakkaan silmävärveen vuoksi lukeminen oli käynyt vaikeaksi. Aivojen kuvantamisissa ei aiemmin todettu selvästi poikkeavaa. Viimeisin aivojen magneettikuvaus oli tehty potilaan ollessa 78-vuotias, ja siinä oli todettu pikkuaivomadon atrofiaa.

Potilaalla todettiin yli 300 GAA-toistojaksyksikköä sisältävä alleeli heterotsygoottisena *FGF14*-geenissä. Diagnoosin varmistuttua potilaalle aloitettiin fampridiinihoitokeilu, mutta neljän viikon kuluttua fysioterapeutin testauksessa todettiin, ettei kävely ollut kohentunut, ja lääkitys lopetettiin. Lääkitysvastetta ei saatu myöskään nystagmukseen. Parhaimman hyödyn potilas sai silmälääkärin konsultaatiosta, jonka perusteella optikko muokkasi lasihin niin sanotun Fresnelin kalvon, ja potilas pystyi jälleen kunnolla lukemaan.

POTILASTAPAU 2.

Potilas 2 hakeutui tutkimuksiin huimaukskohtausten vuoksi noin 40 vuoden iässä. Pyörittävää huimausta ja ataksiaa oli esiintynyt päivien tai viikkojen kestoisina kohtauksina, joiden välillä liikkuminen oli normaalia. Psykkinen stressi vaikutti laukaisevan ataksiakohtauksia.

Neurologisessa statuksessa havaittiin spontaani vertikaalinen, alaspäin lyövä silmävärve viitteenä oireiston sentraalisesta etiologiasta. Yli kymmenen vuoden seurannassa potilaalle ei kehittynyt interiktaalista raajatai kävelyataksiaa, vestibulo-okulaarisen refleksin poikkeavuutta tai neuropatiaan sopivia löydöksiä. Aivojen magneettikuvauslöydös oli oireiston alkuvaiheessa normaali.

Sukuhistoria viittasi perinnölliseen sairauteen, sillä potilaan enolla ja siskolla oli aiemmin esiintynyt kohtauksellista huimausta. *FGF14*-geenissä potilaalla todettiin heterotsygoottinen, 245–249 GAA-toistojaksyksikön alleeli. Välimuotoisen 200–249 GAA-yksikköä sisältävän toistojaksolaajentuman on hiljattain todettu olevan verrokiväestöön nähden selvästi yleisempi potilailla, joilla on alaspäin lyövä silmävärve (vetosuhte, OR 15,2) (10).

Oirekuvaan liittyvät olennaisesti silmänliikkehäiriöt, erityisesti vertikaalinen silmävärve ja kaksoiskuvat. *FGF14*-toistojaksolaajentuma on myös yleinen idiopaattisen silmävärveen syy (10). Dysartria on lievää ja yleistä (50 %), muttei kuitenkaan yhtä yleistä kuin muissa geneettisissä ataksioissa (6,11). Myös autonomisten toimintojen häiriöitä esiintyy (3,7). Suurella osalla potilaista on lisäksi muita kuin pikkuairovoperäisiä oireita, kuten puutumista ja tuntopuutoksia raajoissa.

Kognitiivisten toimintojen häiriö ei vaikuttaisi olevan keskeinen löydös *SCA27B*-potilailla, mutta sitä esiintyy noin 15–25 %:lla potilaista (6,7,9,12). Tyypillisesti potilailla on pikkuaivoatrofiaa sekä osalla keskiaivojen alueen ja pikkuaivomadon (vermis cerebelli) atrofiaa (5,9,13). Atrofian aste vaihtelee lievästä kohtalaiseen. Ylempien pikkuaivovarsien FLAIR-signaalilisä on diagnostisesti hyödyllisen

löydös, joka voidaan havaita noin 60 %:lla potilaista (5,13).

Yhtäläisyyttä CANVAS-taudin kanssa

Bialleelinen *RFC1*-geenin toistojaksolaajentuma aiheuttaa peittyvästi periytyvän CANVAS-taudin (cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome) (14), jonka oirekuvassa on päällekkäisyyttä *SCA27B*:n kanssa. Molemmissa taudeissa pikkuaivoataksian lisäksi voi esiintyä neuropatiaa ja vestibulopatiaa, mutta CANVAS-tautiin usein liitetty yskä ei ole kovin yleistä *SCA27B*:ssä ja toisaalta *SCA27B*:hen liitetty episodisuus ei ole tyypillistä CANVAS-taudissa (15).

Pellerin ym. seuloivat *FGF14*-toistojaksolaajentuman 45 potilaalta, joilla oli pikkuaivoataksian lisäksi neuropatia tai molemminpuolinen

vestibulopatia tai molemmat ja *RFC1*-tutkimus oli jäänyt negatiiviseksi (15). Näistä potilaista 17:ltä löytyi *FGF14*-toistojaksolaajentuma, joten CANVAS-taudin kriteerit täyttävältä mutta *RFC1*-negatiiviselta potilaalta kannattaa tutkia myös *FGF14*-toistojaksolaajentuman mahdollisuus.

Epätavalliset piirteet

FGF14-geenin koodaavan alueen haitalliset variantit aiheuttavat tavallisesti lapsuusiällä alkavaa ataksiaa SCA27A, kun sen sijaan SCA27B:n varhainen alkamisikä on epätavallinen piirre. Yleisimmin SCA27B alkaa myöhäisellä iällä, mutta joillakin potilailla oireet alkavat alle 40-vuotiaana ja harvinaisissa tapauksissa jo lapsuudessa (9,12,16,17).

FGF14-geenin toistojaksolaajentuma on liitetty monijärjestelmäsurkastumaan (multisysteemiatrofia, MSA) (18,19). Toistojaksolaajentuma löytyi lähes 3 %:lta MSA-potilaista suuressa aineistossa, joka sisälsi sekä kliinisesti todettuja että neuropatologisesti varmistettuja MSA-tapauksia (19). Toistojaksolaajentuma oli yllättäen myös yhteydessä taudin nopeampaan etenemiseen ja lyhyempään elinikaan (19).

Toistojaksolaajentuma

Toistojaksolaajentuma ($(\text{GAA}\cdot\text{TTC})_{\text{exp}}$) sijaitsee *FGF14*-geenin ensimmäisessä intronissa. Toisin kuin CANVAS-tautia aiheuttava toistojaksolaajentuma *RFC1*-geenissä, *FGF14*-toistojaksolaajentumaa on havaittu useassa haplotyyppissä, mikä viittaa siihen, että laajentuma on syntynyt monta kertaa väestöissä (11). Väestöverrokkien joukossa kaksi kolmasosaa alleeleista sisälsi korkeintaan 25 GAA-yksikköä (2). Toistojaksoalueella esiintyy myös sekvenssivariaatioita, joista yleisimmät näyttäisivät olevan $(\text{GAAGGA})_n$ ja $(\text{GAAGCA})_n$. Muut sekvenssivariaatiot ja niiden laajentumat kuuluvat alueen normaalivariaatioon, eikä niitä ole yhdistetty ataksiaan.

Kun GAA-toistojaksokokonaisuus on vähintään 300, on taudin penetranssi lähes täydellinen (2,3,11,20). Tosin myöhäisen alkami-

sien vuoksi laajentumia löytyy myös terveistä verrokeista, jotka eivät ole vielä saavuttaneet sairastumisikä. Toistojaksokokonaisuus 250–299 on liitetty epätäydelliseen penetranssiin (2,3), ja vähintään 250 GAA-yksikköä on yleisesti käytetty patogeenisen laajentuman alarajana. Alaraja tarkentuu tulevaisuudessa, sillä se on määritetty tilastotieteellisesti ja käytettävissä olevan segregaatiotiedon perusteella. Tutkimusnäyttöä on jo kertynyt jonkin verran 200–249 toistojaksokokonaisuuden yhteydestä tautiin, mutta segregaatiotutkimuksia on toistaiseksi vähänlaisesti ja tulokset ovat ristiriitaisia (10,21).

Segregatioanalyysillä tarkoitetaan tutkimusta, jossa selvitetään geenimuutoksen ja tutkittavan sairauden esiintymistä suvuissa. Sairauden ja geenimuutoksen esiintyminen yhdessä ja vastaavasti negatiivinen geenitutkimus terveillä henkilöillä tukevat muutoksen osuutta tautiin. Perheiden pieni koko ja laajentuneen toistojakson epätäydellinen penetranssi vaikeuttavat segregatioanalyysin tulkintaa. Yli 300 toistojaksokokonaisuuden alleelit segregoituvat taudin kanssa, mutta suuri osa 250–299 toistojaksokokonaisuuden alleeleistakaan ei segregoidu oletetusti (6). Osassa kyseisen tutkimuksen suvuista pystyttiin osoittamaan muu geneettinen syy taudin taustalta. Toisaalta myös lyhyempien toistojaksojen on osoitettu segregoituvan ataksian kanssa, ja jopa 180 toistojaksokokonaisuuden alleelit ovat yliedustettuja potilailla (6,12,22). Suomalaisessa ataksia-aineistossamme 200–249 GAA-toistojaksokokonaisuuden sisältävien alleelien määrä ei ollut merkittävästi lisääntynyt potilailla (4). Löydöksiä tulkittaessa 200–249 toistojaksokokonaisuuden alleeleihin tulee suhtautua varauksellisesti.

Potilaan oirekuvan sopiessa SCA27B:hen ja muiden geneettisten analyysien jäädessä negatiiviseksi voidaan kohtalaisen varmasti sanoa, että toistojaksolaajentuma on yhteydessä tautiin, jos segregatioanalyysi tukee löydöstä. Jos potilas on sen sijaan sairastunut nuorena tai oirekuva on epätavallinen taudille, muita selvittelyjä tulee jatkaa.

Harvinainen bialleelinen genotyyppi on löydetty joiltakin potilailta, joiden oirekuvat ovat mahdollisesti varhaisemmin alkavia, no-

Ydinasiat

- ▶▶ *FGF14*-geenin toistojaksolaajentuman aiheuttama spinoserebellaarinen ataksia SCA27B on Suomessakin yleinen myöhäisellä iällä alkavan ataksian syy.
- ▶▶ SCA27B alkaa keskimäärin 50–70-vuotiaana, oirekuva on usein episodinen ja ataksian lisäksi tautiin liittyy useimmilla silmävärve.
- ▶▶ Huomattava osa potilaista hyötyy 4-aminopyridiinilääkityksestä.
- ▶▶ *FGF14*, *RFC1*, *ATXN8OS* ja *POLG* selittävät yhdessä jopa 25 % aikuisiän perinnöllisistä ataksioista Suomessa.
- ▶▶ *FGF14*-toistojaksolaajentuman geenitestiä suositellaan kaikille aikuispotilaille epäiltäessä perinnöllistä ataksiaa.

peammin eteneviä ja oireistoiltaan vakavampia (12,23). Omassa aineistossamme bialleelin toistojaksolaajentuma oli yhdellä potilaalla, jonka oirekuva ei sairauskertomuksen perusteella poikennut tavanomaisesta (4).

Tauti periytyy vallitsevasti, mutta jopa 15–50 % tapauksista vaikuttaa sporadisilta (11). Yhdysvaltalaiskohortissa 60 %:lla potilaista oli positiivinen sukuhistoria (7). Sukupuiden tulkinta voi olla vaativaa huolimatta taudin vallitsevasta periytymisestä. Epätäydellinen penetranssi voi vaikeuttaa periytyvyyden tulkintaa, ja lisäksi tiedetään, että toistojaksolaajentuma on huomattavan epävakaata periytyessään sukupolvelta toiselle. On osoitettu, että äidiltä periytyessään toistojaksosoyksikkömäärä useimmiten suurenee ja vastaavasti isältä periytyessään pienenee (2,6,12,24). Siten tauti periytyy todennäköisemmin äidin kuin isän kautta.

Toistojaksolaajentuman yleisyys

FGF14-toistojaksolaajentuma selittää huomattavan osan ataksioista, kun tarkastellaan potilaskohortteja, joissa muut geneettiset syyt on suljettu pois ja potilailla on myöhään alkanut tauti. Valikoimattomissakin aineistoissa

FGF14-toistojaksolaajentuma selittää merkittävän osan ataksioista. Prosenttiosuudet vaihtelevat suuresti etnisen taustan mukaan. Huomattavan suuria osuuksia on raportoitu muun muassa kanadanranskalaisista potilaista, joista jopa 65 %:lta löytyi *FGF14*-toistojaksolaajentuma tunnettujen geneettisten syiden pois sulkemisen jälkeen, sekä espanjalaispotilaista, joiden tapauksista toistojaksolaajentuma selitti 28 % (25,26). Vastaavasti vain noin 5 %:lla serbialaisista ataksiapotilaista havaittiin *FGF14*-toistojaksolaajentuma (27). Valikoimattomissa ataksia-aineistoissa toistojaksolaajentuman osuus vaihtelee intialaisten alle 2 %:sta australialaisten vajaan 14 %:iin (3,28).

Suomalaispotilailla havaittu 5 %:n esiintyvyys on siis suhteellisen pieni. Oman tutkimuksemme ataksiakohortti on kerätty Pohjois-Pohjanmaalta, mutta väestöverrokkeja on koottu laajalta alueelta (4). Väestöverrokeista 2,7 %:lla oli yksi vähintään 250 toistojaksosoyksikön alleeli. Näistä kaksi prosenttiyksikköä oli 250–299 toistojaksosoyksikön alleelin kantajia ja 0,7 prosenttiyksikköä vähintään 300 toistojaksosoyksikön alleelin kantajia. Verrokkihenkilöt olivat anonyymejä, terveitä verenluovuttajia useasta maakunnasta. Väestöverrokeissa toistojaksolaajentuman yleisyys ei eronnut alueiden välillä, joten 5 %:n esiintyvyys potilasaineistossa kuvanee kohtalaisen tarkasti kansallista tilannetta.

Patomekanismi

Laajentuman sisältävä transkriptivariantti 1b ilmentyy runsaasti pikkuaivojen alueella, ja laajentuman somaattista mosaikismia on havaittu potilasnäytteissä nimenomaan pikkuaivoissa, mutta ei fibroblasteissa tai veressä (29). Pikkuaivojen post mortem -näytteissä sekä kantasoluista erilaistetuissa hermosoluissa on raportoitu *FGF14*-geenin RNA- ja proteiinipitoisuuksien pienenemisiä, jotka viittaavat yhden geenikopion geenituotteen riittämättömyyteen eli haploinsuffiensiin (2). Geeniä sääteleviä metylaatiomuutoksia ei havaittu laajentuman kantajilla (29). Merkittävin neuropatologinen löydös on huomattava Purkinjen hermosolujen solutuho pikkuaivo-

madossa (7). Myös SCA27A:ssa haploinsuffiensienssi on ehdotettu patomekanismi (30), joten kun taudinkuvien erilaisuus huomioidaan, taudin syntyyn vaikuttanee haploinsuffiensiensin lisäksi muita tekijöitä.

Lääkehoito

Sekä ataksian että silmävärveen hoidossa on saatu lupaavia tuloksia 4-aminopyridiinistä (5,10). Päivittäistä elämää helpottavan hoitovasteen koki jopa 64–86 % potilaista (5,7,31). Episodisten kohtausten määrä väheni selvästi lääkityksellä, mutta taudin eteneminen ei hidastunut (31). Suomessa on saatavilla 4-aminopyridiinivalmiste fampridiinia, mutta sen hinta on huomattavan kallis. Asetatsolamidin sijaan ei potilaita hyödytä (31).

Lopuksi

Suomalaisilla aikuispotilailla *FGF14*-toistojaksolaajentuma on toiseksi yleisin vallitsevasti periytyvän ataksian syy *ATXN8OS*-trinukleotiditoistojaksolaajentuman (SCA8) jälkeen (4,32). Molekyyli-epidemiologisen tutkimuksen mukaan joka neljäs suomalainen ataksiapotilas voikin saada geenidiagnoosin ainoastaan neljän geenivirheen määrittä-

lä (*ATXN8OS*-, *RFC1*- ja *FGF14*-toistojaksolaajentumat sekä *POLG*-geenin variantti p.Trp748Ser) (4,32). Näistä vain *POLG*-geenin muutokset voidaan löytää eksomisekvensoinnilla, kun muut kolme vaativat edelleen geenivirheeseen kohdennettua metodologiaa. Muista ataksiageeneistä *ATM:n*, *CACNA1A:n* ja *SAMD9L:n* sekä mitokondrio-DNA:n haitalliset variantit ovat hieman yleisempiä kuin muiden geenien muutokset (32).

FGF14-toistojaksolaajentuman geenitestausta tarjoavat Suomessa nykyisin Fimlab ja Tykslab, joissa laajentuma tutkitaan PCR-pohjaisilla menetelmillä yhdistettynä alleelien koon määrittämiseen. Testausta tarjotaan myös joissakin kansainvälisissä geenidiagnostiikkayrityksissä. Kolmannen sukupolven sekvensoinnin (long-read sequencing, LRS) yleistyessä kliinisessä käytössä myös *FGF14*-geenin toistojaksolaajentuman diagnosointi helpottuu. LRS:llä pystytään määrittämään myös sellaiset toistojaksolaajentumat, joita ei havaita tavanomaisella short-read-sekvensoinnilla.

Aikuisten ataksian geenidiagnosointi on vaativaa geneettisten syiden moninaisuuden ja eri testien rajoitusten vuoksi. Geenitestejä valittaessa on syytä myös huomioida potilaan etninen tausta, sillä ataksian molekyyli-epidemiologia on hyvin erilainen muissa väestöissä. ■

KIRJALLISUUTTA

1. van Swieten JC, Brusse E, de Graaf BM, ym. A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebral ataxia. *Am J Hum Genet* 2003;72:191–9.
2. Pellerin D, Danzi MC, Wilke C, ym. Deep intronic FGF14 GAA repeat expansion in late-onset cerebellar ataxia. *N Eng J Med* 2023;388:128–41.
3. Rafehi H, Read J, Szmulewicz DJ, ym. An intronic GAA repeat expansion in FGF14 causes the autosomal-dominant adult-onset ataxia SCA27B/ATX-FGF14. *Am J Hum Genet* 2023;110:105–19.
4. Kytövuori L, Pellerin D, Kärrppä M, ym. FGF14 (GAA-TTC) repeat expansion-related ataxia SCA27B is common in Northern Finland. *Parkinsonism Relat Disord* 2025;137:107943.
5. Wilke C, Pellerin D, Mengel D, ym. GAA-FGF14 ataxia (SCA27B): phenotypic profile, natural history progression and 4-aminopyridine treatment response. *Brain* 2023;146:4144–57.
6. Méreaux JL, Davoine CS, Pellerin D, ym. Clinical and genetic keys to cerebellar ataxia due to FGF14 GAA expansions. *EBioMedicine* 2024;99:104931.
7. Abou Chaar W, Eranki AN, Stevens HA, ym. Clinical, radiological and pathological features of a large American cohort of spinocerebellar ataxia (SCA27B). *Ann Neurol* 2024;96:1092–103.
8. Wirth T, Clément G, Delvallée C, ym. Natural history and phenotypic spectrum of GAA-FGF14 sporadic late-onset cerebellar ataxia (SCA27B). *Mov Disord* 2023;38:1950–6.
9. Satolli S, Rossi S, Vegezzi E, ym. Spinocerebellar ataxia 27B: a frequent and slowly progressive autosomal-dominant cerebellar ataxia – experience from an Italian cohort. *J Neurol* 2024;271:5478–88.
10. Pellerin D, Heindl F, Wilke C, ym. GAA-FGF14 disease: defining its frequency, molecular basis, and 4-aminopyridine response in a large downbeat nystagmus cohort. *EBioMedicine* 2024;102:105076.
11. Pellerin D, Danzi MC, Renaud M, ym. Spinocerebellar ataxia 27B: a novel, frequent and potentially treatable ataxia. *Clin Transl Med* 2024;14:e1504.
12. Mohren L, Erdlenbruch F, Leitão E, ym. Identification and characterisation of pathogenic and non-pathogenic FGF14 repeat expansions. *Nat Commun* 2024;15:7665.
13. Chen S, Ashton C, Sakalla R, ym. Involvement of the superior cerebellar peduncles in GAA-FGF14 ataxia. *Neurol Genet* 2025;11:e200253.
14. Jokela M, Kytövuori L, Sipilä JOT. CANVAS-oireyhtymä ja RFC1-tautikirjo. *Duodecim* 2024;140:1427–34.
15. Pellerin D, Wilke C, Träschütz A, ym. Intronic FGF14 GAA repeat expansions are a common cause of ataxia syndromes with neuropathy and bilateral vestibulopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2024;95:175–9.
16. Novis LE, Frezatti RS, Pellerin D, ym. Frequency of GAA-FGF14 ataxia in a large cohort of Brazilian patients with unsolved adult-onset cerebellar ataxia. *Neurol Genet* 2023;9:e200094.

17. Mitrotti P, Vegezzi E, Zangaglia R, ym. Bilateral dentate nuclei hyperintensities and response to 4-aminopyridine in a patient with childhood-onset GAA-FGF14-related ataxia. *Neurol Genet* 2024;10:e200208.
18. Wirth T, Bonnet C, Delvallée C, ym. Does spinocerebellar ataxia 27B mimic cerebellar multiple system atrophy? *J Neurol* 2024;271:2078–85.
19. Chelban V, Pellerin D, Vijiaratnam N, ym. Intronic FGF14 GAA repeat expansions impact progression and survival in multiple system atrophy. *Brain* 2025;148:3252–65.
20. Pellerin D, Seemann J, Träschütz A, ym. Reduced age-dependent penetrance of a large FGF14 GAA repeat expansion in a 74-year-old woman from a German family with SCA27B. *Mov Disord* 2024;39:1892–4.
21. Miyatake S, Doi H, Yaguchi H, ym. Complete nanopore repeat sequencing of SCA27B (GAA-FGF14 ataxia) in Japanese. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2024;95:1187–95.
22. Hengel H, Pellerin D, Wilke C, ym. As frequent as polyglutamine spinocerebellar ataxias: SCA27B in a large German autosomal dominant ataxia cohort. *Mov Disord* 2023;38:1557–8.
23. Zeng YH, Gan SR, Chen WJ. Deep intronic FGF14 GAA repeat expansion in late-onset cerebellar ataxia. *N Engl J Med* 2023;388:e70.
24. Zheng ZH, Cao CY, Cheng B, ym. Characteristics of tandem repeat inheritance and sympathetic nerve involvement in GAA-FGF14 ataxia. *J Hum Genet* 2024;69:433–40.
25. Cuillerier A, Del Gobbo GF, Mackay L, ym. FGF14 gaa intronic expansion in unsolved adult-onset ataxia in the Care4Rare Canada consortium. *Ann Clin Transl Neurol* 2025;12:1118–25.
26. Iruzubieta P, Pellerin D, Bergareche A, ym. Frequency and phenotypic spectrum of spinocerebellar ataxia 27B and other genetic ataxias in a Spanish cohort of late-onset cerebellar ataxia. *Eur J Neurol* 2023;30:3828–33.
27. Milovanović A, Dragašević-Mišković N, Thomsen M, ym. RFC1 and FGF14 repeat expansions in Serbian patients with cerebellar ataxia. *Mov Disord Clin Pract* 2024;11:626–33.
28. De T, Sharma P, Upilli B, ym. Spinocerebellar ataxia type 27B (SCA27B) in India: insights from a large cohort study suggest ancient origin. *Neurogenetics* 2024;25:393–403.
29. Pellerin D, Méreaux JL, Boluda S, ym. Somatic instability of the FGF14-SCA27B GAA-TTC repeat reveals a marked expansion bias in the cerebellum. *Brain* 2025;148:1258–70.
30. Paucar M, Lundin J, Alshammari T, ym. Broader phenotypic traits and widespread brain hypometabolism in spinocerebellar ataxia 27. *J Intern Med* 2020;288:103–15.
31. Genis D, Alemany B, Pellerin D, ym. Late-onset vestibulocerebellar ataxia: clinical and genetic studies in a long follow-up series of 50 patients. *J Neurol* 2025;272:235.
32. Lipponen J, Helisalmi S, Raivo J, ym. Molecular epidemiology of hereditary ataxia in Finland. *BMC Neurol* 2021;21:382.

LAURA KYTÖVUORI, FT, dosentti

Lihastautien tutkimuskeskus, Tampereen yliopistollinen sairaala ja Tampereen yliopisto
Kliinisen lääketieteen yksikkö, MRC Oulu, Oulun yliopistollinen sairaala ja Oulun yliopisto
Neurokeskus, neurologia, Oulun yliopistollinen sairaala

MANU JOKELA, LT, dosentti

Lihastautien tutkimuskeskus, Tampereen yliopistollinen sairaala ja Tampereen yliopisto
Kliiniset neurotieteet, kliininen laitos, lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto
Neurokeskus, Turun yliopistollinen keskussairaala

JOHANNA PALMIO, LT, dosentti

Lihastautien tutkimuskeskus, Tampereen yliopistollinen sairaala ja Tampereen yliopisto

MIKKO KÄRPPÄ, LT, dosentti

Kliinisen lääketieteen yksikkö, MRC Oulu, Oulun yliopistollinen sairaala ja Oulun yliopisto
Neurokeskus, neurologia, Oulun yliopistollinen sairaala

KARI MAJAMAA, professori

Kliinisen lääketieteen yksikkö, MRC Oulu, Oulun yliopistollinen sairaala ja Oulun yliopisto
Neurokeskus, neurologia, Oulun yliopistollinen sairaala

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Laura Kytövuori: Ei sidonnaisuuksia

Manu Jokela: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi, Roche, Biogen), muut sidonnaisuudet (päättökija klinisissä lääketutkimuksissa: argenX, Verge, IMVT, Novartis)

Johanna Palmio: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Biogen, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Alexion, Biogen)

Mikko Kärppä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Novartis, Lilly, Lundbeck, Nordicinfu Care, Orion Pharma, Pfizer, Teva), muut sidonnaisuudet (GemVax&KAEL, GSK, Dr. Falk Pharma)

Kari Majamaa: Ei sidonnaisuuksia