

Pasi Nevalainen

LT, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri
Apulaisylilääkäri, Tampereen yliopistollinen sairaala, Sisätautien
klinikka

Jarmo Jääskeläinen

LT, professori, lastentautien ja -endokrinologian erikoislääkäri
Ylilääkäri, UEF ja KYS, Lasten ja nuorten klinikka

Milloin epäillä harvinaissairautta?

Jokainen kliinistä työtä tekevä lääkäri kohtaa harvinaissairaita potilaita. Harvinaisen sairauden tunnistaminen suuresta potilasjoukosta edellyttää hyvää kliinistä osaamista. Epäilyn herättyä jatkoselvittelyille kannattaa varata riittävästi vastaanottoaikaa. Yliopistosairaalan harvinaissairauksien yksikköä voi konsultoida tarvittaessa.

Sairaus on harvinainen, jos sitä sairastaa enintään viisi potilasta 10 000 ihmistä kohden. Erilaisia harvinaisia sairauksia on jopa 8 000. Erityinen diagnostinen haaste on ultraharvinainen sairaus, jota EU:n määritelmän mukaan sairastaa vähemmän kuin 1/50 000 väestöstä. Tällaista sairautta sairastavia potilaita voi olla vain muutamia tai ei lainkaan Suomessa. Lääkäreiden peruskoulutuksessa harvinaissairauksia käsitellään vähän ja perinnöllisten aineenvaihduntasairauksien jatkokoulutusta ei ole Suomessa virallisesti järjestetty.

Jokainen lääkäri kohtaa harvinaissairauksia

Harvinaissairauksia on jokaisella erikoisalalla, ja jokainen kliinistä työtä tekevä lääkäri kohtaa harvinaissairaita potilaita. Eniten harvinaissairauksia diagnosoidaan lastentautien,

neurologian ja eri sisätautien erikoisaloilla.

Jopa 80 % harvinaissairauksista on perinnöllisiä. Synnyttäiset anomaliat ja syndroomat sekä monet aineenvaihduntasairaudet diagnosoidaan usein vastasyntyneellä tai varhaislapsuudessa.

Moneen harvinaissairauteen liittyy neurologinen taudinkuva. Suuri osa esimerkiksi endokriinisistä ja immunologisista sairauksista on harvinaisia.

Usein avain harvinaissairauden diagnoosiin löytyy pienemmän erikoisalan kautta: Silmälääkäri voi todeta sarveiskalvon tai silmänpohjan muutoksen ja ihotautilääkäri erikoisen ihomuutoksen, jotka johtavat metabolin tai muun perinnöllisen diagnoosin jäljille. Myös hammaslääkärit

toteavat löydöksiä, jotka liittyvät systeemiseen harvinaissairauteen.

Usein lähtökohta harvinaissairauden epäilylle on myös poikkeava laboratoriotulos, jolle ei tarjoudu tavallista selitystä.

Harvinaissairauksien diagnosoinnin haasteet

Moneen harvinaissairauteen liittyy selvä poikkeava statuslöydös, jolloin potilas ohjautuu löydöksen mukaiselle erikoisalalle tutkimuksiin. Moni harvinaissairaus ei kuitenkaan näy päällepäin ja tällöin lääkärin kliininen osaaminen, johon kuuluu yleisten taudinkuvien hyvä tunteminen, on keskeinen työkalu.

Lääketiede on pilkkoutunut, joten tutkimuksia on saatettu tehdä laajalti eri erikoisaloilla ilman, että yhteisenä tekijänä oleva harvinaissairaus tulee diagnosoituksi. Vielä vaikeampi on tilanne, jossa oireisto ei kuulu millekään perinteiselle erikoisalalle. Esimerkki tällaisesta sairaudesta on trimetyyliaminuria, jossa potilas haisee pahalle ilman löydöksiä.

Erään tutkimuksen mukaan harvinaissairas potilas käy yli seitsemällä eri lääkärillä ennen diagnoosin löytymistä. Keskimääräinen aika selvien oireiden alusta oikean diagnoosin asettamiseen kestää lähes viisi vuotta. Tämä johtaa usein turhiin lisätutkimuksiin, joskus jopa väärin hoitoihin.

Milloin tulisi herätä epäily harvinaissairaudesta lapsella?

Synnynnäiset anomaliat ja monet dysmorfiset oireyhtymät löytyvät yleensä viimeistään vastasyntyneen kotiinlähötarkastuksessa. Tämän tarkastuksen lisäksi vastasyntyneille tehdään koneellisia ja biokemiallisia seulontoja.

Veren happisaturaation seulonnalla kahden tunnin ikäiseltä voidaan löytää osa synnynnäisistä sydänvioista. Synnynnäinen primaari kilpirauhasen

Kun harvinaissairauden epäily herää, tarvitaan ennen kaikkea lisää aikaa haastatteluun ja tutkimiseen.

vajaatoiminta löytyy napaverinäytteestä. Vastasyntyneen kantapäöverinäytteestä, joka otetaan 2–5 vrk iässä, tutkitaan 21 synnynnäistä aineenvaihduntasairautta. Synnynnäiset kuulovammat seulotaan otoakustisella emissiotutkimuksella. Toisaalta suurinta osaa esimerkiksi synnynnäisistä aineenvaihduntasairauksista ei ole mahdollista diagnosoida seulonnalla.

Neuvola on keskeisessä asemassa lasten harvinaisten sairauksien tunnistamisessa. Kasvun pysähtyminen ja kehityksen hidastuminen (taantumisen) indisoivat aina nopean lähettämisen erikoissairaanhoidon. Seulasäännöt rikkova kasvu voi johtua tavallisen syyn lisäksi harvinaissairaudesta. Lyyhytkasvuisuus voi johtua esimerkiksi Turnerin tai Mulibrey-oireyhtymästä tai luudysplasiasta. Kasvun hidastuminen voi johtua myös metabolisesta sairaudesta tai kasvuhormonivajeesta.

Pitkäkasvuisuus voi liittyä esimerkiksi Marfanin oireyhtymään ja pitkäkasvuisuuden ja kehitysviiveen yhdistelmä esimerkiksi Sotosin oireyhtymään. Kasvun kiihtyminen voi liittyä vaikkapa myöhäsyntyiseen lisämunuaishyperplasiaan.

Systemaattinen kliininen tutkiminen neuvolassa voi paljastaa useita maitokahviläiskä, joiden taustalla voi olla neurofibromatoosi. Se voi paljastaa myös suuren maksan ja pernan, joiden aiheuttaja voi olla verisairauden lisäksi vaikkapa harvinaisen immunologinen sairaus tai lysosomaalinen kertymäsairaus. Päänäpäräyksen kasvun hidastuminen voi johtua paitsi kallonsaumojen ennenaikaisesta luu-

tumisesta myös aivojen kehittymiseen vaikuttavasta aineenvaihduntasairaudesta.

Lapsen harvinaisen sairaus voi tulla vastaan myös päivystystilanteessa. Moni aineenvaihduntasairaus ilmenee infektion yhteydessä. Sekavuuden tai alentuneen tajunnantason taustalla voi olla korkea ammoniakkipitoisuus ureasyklin häiriöön liittyen tai hypoglykemia energia-aineenvaihdunnan vikaan liittyen. Yhteistä näille on se, että lapsen vointi on huonompi kuin pelkästään infektion vakavuuden perusteella voisi ajatella.

Entä aikuisella?

Lääkärin peruskoulutukseen kuuluu tunnistaa harvinaissairauksia kuten kardiomyopatiat, Cushingin tauti, primaari biliaari kirroosi, skleroderma, leukemiat ja lymfoomat, myastenia gravis, yleinen vaihteleva immuunipuutos (CVI), kystinen fibroosi, glomerulonefriitit ja pemfigoidi.

Geneettisten- ja aineenvaihduntasairauksien on perinteisesti uskottu olevan lastensairauksia. On kuitenkin havaittu, että näistä sairauksista on olemassa lievempiä muotoja, jotka voivat alkaa oireilla nuoruudessa tai vasta aikuisiällä.

Yleisimmät vasta aikuisiällä oireilevat aineenvaihduntasairausryhmät ovat lysosomaaliset kertymäsairaudet (etenkin Fabryn ja Gaucherin tauti) ja mitokondriosairaudet. Ureasyklisairaudet voivat aikuisellakin aiheuttaa tajunnan alentumisen esimerkiksi kuumeen tai synnytyksen yhteydessä.



©Stock/portishead1

Perinnöllinen aineenvaihduntasairaus on taudinkuvaltaan tyypillisesti selittämätön neurologinen tai psykiatrinen ongelma ja monielinsairaus, johon voi liittyä sisäelimen (sydän, maksa, munuaiset, perna) suureneminen tai vajaatoiminta. Jos potilaalla on epäloogisena yhdistelmänä tiettyjä neurologisia löydöksiä (aivoinfarkti, dystonia, parkinsonismi, myoklonus, myopatia, perifeerinen neuropatia, epilepsia, psykiatrinen häiriö, spasminen parapareesi, pikkuaivoataksia, kuurous, näköhermon häiriö ja katsepareesi), kyseessä voi olla aineenvaihduntasairaus. Samanaikainen silmän retiniitti, katarakta tai kornean samentuma tukee harvinaissairauden mahdollisuutta. Toistuva rasisusrabdomyolyyysi voi johtua geneettistä tai aineenvaihdunnallisesta systä.

Mitä tehdä, kun epäily harvinaissairaudesta on herännyt?

Kun harvinaissairauden epäily herää, tarvitaan ennen kaikkea lisää aikaa haastatteluun ja tutkimiseen, jolloin epäily joko vahvistuu tai väistyy. Suku-anamneesi tulee selvittää. Potilasta kannattaa kuunnella tarkasti, usein tämä johdattaa diagnoosiin. Tutkiminen kannattaa tehdä systemaattisesti kaikki elinsysteemit huomioiden.

Yksi perusteellinen vastaanottokäynti on kustannustehokas. Jos epäily harvinaissairaudesta vahvistuu, eikä selvää yksittäistä erikoisalaa löydy tekemään jatkoselvitystyötä, voi lääkäri olla yhteydessä harvinaissairauksien yksikköön. Konsultaatiokynnyksen ei tarvitse olla korkea.

Kuinka harvinaissairauden diagnoosi varmistetaan?

Erikoissairaanhoito mahdollistaa tarkentavien kuvantamis-, biokemiallisten ja muiden erityistutkimusten tekemisen lisäksi moniammatilliset diagnostiset palaverit, johon osallistuu eri erikoisalojen asiantuntijoita. Hyödyllisiä ovat myös virtuaaliset erikoisalakohdittaiset verkostot, joissa eri sairaaloiden asiantuntijat pohtivat ongelmaa yhdessä.

Geenidiagnostiikka on usein mahdollista. Molekyylitutkimus on tullut perinteisen kromosomitutkimuksen ohien työkaluksi syndroomaepäilyissä. Jos on vahva epäily tietystä monogeenisestä sairaudesta, tulee yleensä kyseeseen yhden geenin

Harvinaissairauksien kohdalla on suuri tarve hyvälle diagnoosi- ja hoitopoluille.

proteiinia koodaavien alueiden sekvensointi Sangerin menetelmällä. Jos tiedetään tautiryhmä, mutta epäilyä ei osata rajata yksittäiseen sairauteen tai geeniin, tulee harkittavaksi geenipaneelitutkimukset.

Jos taudinkuva on vaikea ja epäily perinnöllisestä sairaudesta on hyvin vahva, esimerkiksi sukulaisen samanlaisen taudinkuvan tai vanhempien keskinäisen sukulaisuuden vuoksi, mutta geenipaneelin valitseminen oikeiston moninaisuuden vuoksi on vaikeaa, voidaan harkita myös eksomi- tai jopa koko genomien sekvensointia. Tällöin tarvitaan vankkaa bioinformatiikan osaamista, koska laajalti seuloivat tutkimukset löytävät useita perimän variantteja, jotka eivät välttämättä selitä haettua sairautta. Eriyisesti paneeli-, eksomi- ja genomisekvensointitutkimusten hinnat ja vastausten laadussa on eroja. Tätä voidaan hallita keskittämällä pyynnöt osaviini käsiin.

Diagnoosin merkitys potilaalle ja hoitavalle yksikölle

Vaikka useimpiin harvinaissairauksiin ei ole olemassa parantavaa hoitoa, mahdollistaa oikea diagnoosi spesifin ja oikean hoidon. Tämä voi parantaa potilaan vointia tai estää sen pahenemista. Ja vaikka tämäkään ei olisi mahdollista, kokee lähes jokainen potilas tiedon oman sairautensa nimestä ja syistä arvokkaaksi.

Vaikka tarkka diagnosointi on usein aikaa vievää ja kallistakin, menee resursseja toistuviiin käynteihin ja tutkimuksiin yleensä monin verroin enemmän. Harvinaissairauksien kohdalla on suuri tarve hyvälle diagnoosi- ja hoitopoluille, ja tämä on yksi tärkeimmistä harvinaissairauksien yksiköiden tehtävistä. ●



LUOTETTAVAA TIETOA HARVINAISSAIRAUKSISTA

Orphanet The portal for rare diseases and orphan drugs
www.orpha.net

FindZebra Help diagnose rare diseases
www.findzebra.com

GeneReviews
www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116

OMIM Online Mendelian Inheritance in Man
www.omim.org

