

**Pasi I. Nevalainen**

dosentti,  
osastonylilääkäri  
Pirkanmaan  
hyvinvointialue, Tays,  
harvinaissairauksien  
yksikkö

**Vesa Jormanainen**

LL (väit.), THM,  
lääkintöneuvos  
sosiaali- ja  
terveysministeriö,  
Sosiaali- ja  
terveydenhuollon  
asiakkaat ja  
palvelut -osasto,  
Palvelujärjestelmäyksikkö

**Mikko Seppänen**

dosentti,  
osastonylilääkäri  
Helsingin yliopisto  
Clinicum ja Hus  
Lapset ja nuoret,  
harvinaissairauksien  
yksikkö

**KIRJALLISUUTTA**

- 1 Wedenoja S ym. Harvinaissairauksien kirjo on laaja ja monialainen. Suom Lääkäril 2023;78:e38071.
- 2 Wedenoja S ym. Voiko harvinaissairauksien esiintyvyyttä tutkia ICD-10-koodeihin perustuen? Suom Lääkäril 2023;78:e38439.
- 3 Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A ym. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. Eur J Hum Genet 2020;28(2):165–73.
- 4 Kääriäinen H. Osaamisverkostot tueksi harvinaissairauksien diagnostiikassa ja hoidossa. Suom Lääkäril 2018;73(24-31):1579–83.
- 5 Uusimaa J, Kettunen J, Varilo T ym. The Finnish genetic heritage in 2022 - from diagnosis to translational research. Dis Model Mech 2022;15(10):dmm049490.
- 6 <https://www.kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/> (siteerattu 4.8.2023)
- 7 Bailey MH, Meyerson WU, Dursi LJ ym. Retrospective evaluation of whole exome and genome mutation calls in 746 cancer samples. Nat Commun 2020;11(1):4748.

**Viittaus:**

Suom Lääkäril 2023;78:e38073



VERTAISARVIOITU  
KOLLEGIALT GRANSKAD  
PEER-REVIEWED  
[www.tsv.fi/tunnus](http://www.tsv.fi/tunnus)

# Tie harvinaissairauden epäilystä diagnoosiin voi olla mutkikas

- Harvinaissairauden epäily syntyy yleisimmin perinnölliseltä vaikuttavasta harvinaisesta ilmiöstä tai useamman samanaikaisen harvinaisen löydöksen yhdistelmästä. Myös usean yleisen löydöksen poikkeava yhdistelmä on mahdollinen.
- Osa harvinaissairaista ei saa tarkkaa diagnoosia koko elämänsä aikana. Silloin joudutaan tyytymään oirediagnoosiin, vaikka taustalla olisi geneettinen muutos.
- Eurooppalaiset osaamisverkostot ja kansainväliset konsultaatiot ovat osa hoidon porrastusta.

**YLEISIMMÄT** harvinaissairaudet ovat usein jo hyvin tunnettuja ja niistä löytyy ohjeistoja diagnostiikasta, hoidosta ja seurannasta. Jos sairaus vaikuttaa vain yhden elinryhmän alueella, yksittäinen erikoisala hallitsee tilanteen usein ongelmitta. Valtaosa harvinaissairauksista on vakavia ja oireet liittyvät moniin elimiin.

Jopa 85 % sairauksista on erittäin harvinaisia ja useimmiten perinnöllisiä. Ultraharvinaisuus haastaa koko terveydenhuollon ja diagnoosi viivästyy usein. Ultraharvinaisen sairauden määritelmä on selkiytymätön, mutta jos esiintyvyys on alle 1/100 000, suomalaisessa väestössä on kyseistä sairautta sairastavia alle 55.

## Esiintyvyyksiä ei tiedetä

Harvinaissairauksien todellista esiintyvyyttä ei tiedetä, koska diagnostiikka on haastavaa (1). Vaikka sairaus diagnosoitaisiinkin, esiintyvyyttä ei voi arvioida luotettavasti, koska ICD-10-tautiluokitus tarjoaa harvoin tarkan koodin harvinaissairauksille (2).

Eurooppalainen Orpha-koodisto tunnistaa tarkasti 7 227 harvinaissairautta omilla koodillaan. Sitä päivitetään jatkuvasti eurooppalaisten ERN-asiantuntijaverkostojen (European Reference Networks) kanssa (3,4).

Vuosien 2023–25 aikana Orpha-koodit on tarkoitus ottaa ICD-10-koodien lisädiagnosikoodeina laajaan käyttöön erikoissairaanhoidossamme. Orpha-kooditus mahdollistaa tarkan esiintyvyyden selvittämisen ja lisää ymmärrystä suomalaiseen tautiperintöön kuuluvien tautien rikastumisesta ja joidenkin muual-

la maailmassa yleisten harvinaissairauksien vähäisyydestä väestössämme (5).

Perinnöllisten tai hankinnaisten harvinaissairauksien esiintyvyys väestöissä on 6–8 % (2). Suomalaisilla syöpäsairauksien elinaikainen esiintyvyys on noin 33 %, ja kaikkiin kasvaimiin liittyy harvinaisia perimän muutoksia (6,7). Väestömme sairastuu myös mm. harvinaisiin infektioihin (2,6,7). Nämä haasteet koskettavat siis kaikkia klinistä työtä tekeviä lääkäreitä.

Terveydenhuollossa harvinaiset ilmiöt koskettavatkin yhteisesiintyvyyden perusteella suoraan lähes puolta ja epäsuoraan lähes kaikkia Suomessa asuvia henkilöitä elämänsä aikana. Luultavasti lähes jokainen lääkäri kohtaa työssään viikoittain harvinaisia ilmiöitä.

## Harvinaissairauksia löytyy lisää

Kansainvälisen IRDiRC-konsortion (The International Rare Diseases Research Consortium) vertaisarvioitujen tilastojen perusteella vuosina 2010–21 määriteltiin 948 uutta harvinaissairautta (8). Parantuneiden diagnosoimien ansiosta uusiksi harvinaissairauksiksi lienee tunnistettu nopeimmin perinnöllisiä ja autoimmunisairauksia.

Tuoreimman arvion mukaan spesifisiä geneettisiä sairauksia uskotaan löytyvän yli 10 000 (9). Yksin Japanissa löydettiin 39 uutta sairautta vuosina 2015–21 (10). Suomalaiset ovat viime vuosina kuvanneet muun muassa uusia neurologisia, kardiologisia ja immunologisia sairauksia (11–15). Vuosina 2020–22 maailmasta löytyi 55 uutta immunologista

- 8 <https://irdirc.org/resources-2/rd-metrics/> (siteerattu 23.2.2023)
- 9 Boycott KM, Hartley T, Biesecker LG ym. A diagnosis for all rare genetic diseases: the horizon and the next frontiers. *Cell* 2019;177(1):32–7.
- 10 Takahashi Y, Date H, Oi H ym. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. *J Hum Genet* 2022;67(9):505–13.
- 11 <https://www.stinfo.fi/tiedote/potilas-hyotyy-harvinaissairauksien-yhteistyön-tiivistymisestä?publisherId=69817636&releaseId=69925880> (siteerattu 23.2.2023)
- 12 Sainio MT, Aaltio J, Hyttinen V ym. Effectiveness of clinical exome sequencing in adult patients with difficult-to-diagnose neurological disorders. *Acta Neurol Scand* 2022;145(1):63–72.
- 13 Vasilescu C, Ojala TH, Brilhante V ym. Genetic basis of severe childhood-onset cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(19):2324–38.
- 14 Sainio MT, Välipakka S, Rinaldi B ym. Recessive PYROXD1 mutations cause adult-onset limb-girdle-type muscular dystrophy. *J Neurol* 2019;266(2):353–60.
- 15 Grönholm J, Seppänen M. Immuunivajeiden mekanismit – uuden äärellä. *Duodecim* 2020;136(23):2591–600.
- 16 Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A ym. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022;42(7):1473–507.
- 17 Saudubray J-M, Garcia-Gazorla A. Preface. Kirjassa: Saudubray J-M, Baumgartner MR, Garcia-Gazorla A, Walter JHW, toim. *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment*, 7. painos. Berliini: Springer 2022; V-VI.
- 18 Kurki MI, Karjalainen J, Palta P ym. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population. *Nature* 2023;613:508–18.
- 19 Immonen AT, Kawan S, Vesaluoma M ym. Clinical spectrum and geographic distribution of keratitis fugax hereditaria caused by the pathogenic variant c.61G>C in NLRP3. *Am J Ophthalmol* 2022;236:309–18.
- 20 Perheentupa J. The Finnish disease heritage: a personal look. *Acta Paediatr* 1995;84(10):1094–9.

## TAULUKKO 1.

### Uudet ehdokkaat suomalaisen tautiperintöön

Sairausryhmä	Sairaus	ORPHA-koodi
Immunologiset sairaudet	Aktivaatioindusoidun sytidiinideaminaasin (AICDA) puutos eli hyper-IgM-oireyhtymä tyyppi 2	101089
Neurologiset sairaudet	Frontotemporaalinen pakygyria	329329
	Mitokondriaalinen resessiivinen ataksia-oireyhtymä (MIRAS)	94125
Neuromuskulaariset sairaudet	Mitokondriaalinen myopaattinen DNA-depleetio-oireyhtymä tyyppi 2	254875
	Spinaalinen muskulaarinen atrofia (SMAJ)	
Perinnölliset aineenvaihduntasairaudet	Fosfoenolalorypale-happokarboksikinaasin puutos (PCKD)	2880
	Pitkäketjuisen 3-hydroksiasyylikoentsyymi A -dehydrogenaasin (LCHAD) puutos	5

sairautta, ja vuoden 2016 jälkeen uusimpaan perinnöllisten aineenvaihduntasairauksien oppikirjaan kirjattiin noin 600 uutta sairautta (16,17).

Uudet perimän muutokset löytyvät suomalaisväestöstä poikkeuksellisen vähäisen geneettisen vaihtelun vuoksi helpommin kuin perimältään vaihtelevammasta väestöstä. FinnGen-tutkimuksen perusteella vähäinen vaihtelu voi rikastaa myös monitekijäisiä tautteja väestöömme (18).

Suomalaisen tautiperintöön kuuluu 39 sairautta (5), joita sairastavia voi Suomessa olla enemmän kuin muualla maailmassa yhteensä. Uusia Suomessa (taulukko 1) tai Pohjoismaissa (keratitis fugax hereditaria) poikkeavan yleisiä harvinaissairauksia löytyy edelleen (19). Toisaalta esimerkiksi fenyyliliketonurian, galaktosemian, kystisen fibroosin ja pseudoxanthoma elasticumin esiintyvyys on Suomessa poikkeuksellisen pieni (20–22).

### Diagnostinen viive ja diagnosoimattomat sairaudet

Lapsilla harvinaissairauden diagnostinen viive on arviolta 6 vuotta (23). Aikuispotilaan harvinaissairauden diagnoosin määrittäminen kestää keskimäärin 19 vuotta (24), eikä silloin oteta huomioon ilman diagnoosia jäävien potilaiden osuutta. Kehittyvät perimän tutkimukset ly-

hentävät diagnostista viivettä vähitellen (23). Olemme itse kliinisessä työssämme löytäneet vakavaoireisia tai lastentauteina pidettäviä harvinaissairauksia jopa 50–75 vuoden viiveellä oireiden alusta (25).

Sairausryhmittäin vaihdellen 30–97 % potilaista, joiden kliiniset löydökset vaikuttavat sopivan geneettiseen sairauteen, jää ilman diagnoosia perimän laajojenkin selvitysten (kromosomitutkimukset ja eksomi- tai genomisekvensointi) jälkeen (26). Esimerkiksi neurologista perinnöllistä sairautta sairastavista arviolta puolet jää ilman tarkkaa diagnoosia (27).

Eteläkorealaisessa diagnosoimattomien sairauksien ohjelmassa 81 % potilaista sai diagnoosin, jos taudinkuva oli selkeä ja voitiin tehdä kohdennettu diagnostinen testi. Mikäli potilaan tai perheen taudinkuva oli vaihteleva, epätyypillinen tai kyseessä oli aiemmin tuntematon sairaus, diagnoosi saatiin 38–53 %:lle potilaista (28). Lasten taudinkuvat olivat selväpiirteisempiä kuin aikuisten, mikä selittää lasten nopeampaa ja osuvampaa diagnostiikkaa.

Tulevaisuudessa osa diagnosoimattomista potilaista saisi tarkan diagnoosin, jos heidän eksomi- tai genomisekvensointidataansa voitaisi ajoittain analysoida uudestaan, kun uusia taudin aiheuttavia perimän muutoksia löydetään. Potilaan genomitiedon tulee siis säilyä terveydenhuollon ensiökäytössä koko eliniän.

### Milloin epäillä harvinaista sairautta?

Potilas voi olla perusteltua lähettää kohdennetun erikoisalalan, perinnöllisyyslääketieteen tai harvinaissairauksien yksikköön tai ERN-keskukseen jatkodiagnostiikan mahdollisuuksien arvioimiseksi, kun sairauden tai löydöksen ilmiä herättää epäily harvinaissairaudesta (taulukko 2) (29–32). Diagnostiset menetelmät voivat olla saatavilla keskussairaaloissa, mutta usein vasta yliopistosairaaloissa tai vain kansainvälisen yhteistyön avulla.

Joissain akuuttina toistuvissa sairauksissa löydös, kuten suurentunut plasman ammoniakkipitoisuus tai virtsan porfobilinogeeni, saattaa olla todettavissa vain akuutissa tilanteessa ja myös diagnostiset erikoistutkimukset toimivat vain silloin. Joissain sairauksissa, kuten kuumeoireyhtymissä tai toistuvassa herpesmeningiitissä, laboratoriolöydökset muuttuvat akuuttitilanteen jälkeen poikkeaviksi 1–3 vuorokauden viiveellä vain lyhyeksi ajaksi.

Arviolta puolessa harvinaissairauksista on mukana jokin neurologinen tai neurologispsykiatrinen oire tai löydös. Joka viidennen harvinaissairaana oire liittyy autoimmunitettiin tai immunologiaan. Harvinaissairauksissa koros-

- 21 Autti-Rämö I, Mäkelä M, Sintonen H ym. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta Paediatr* 2005;94(8):1126–36.
- 22 Pelttari S, Väärämäki S, Vanakker O ym. Various vascular malformations are prevalent in Finnish pseudoxanthoma elasticum (PXE) patients: a national registry study. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):185.
- 23 Benito-Lozano J, López-Vilalba B, Arias-Merino G ym. Diagnostic delay in rare diseases: data from the Spanish rare diseases patient registry. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):418.
- 24 Schuermans N, Hemelsoet D, Terry W ym. Shortcutting the diagnostic odyssey: the multidisciplinary Program for Undiagnosed Rare Diseases in adults (UD-PrOZA). *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):210.
- 25 Kaustio M, Haapaniemi E, Gööös H ym. Damaging heterozygous mutations in NFKB1 lead to diverse immunologic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(3):782–96.
- 26 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(10):1403–16.
- 27 Matilla-Dueñas A, Corral-Juan M, Rodríguez-Palmero Seuma A ym. Rare neurodegenerative diseases: Clinical and genetic update. *Adv Exp Med Biol* 2017;1031:443–96.
- 28 Kim SY, Lee S, Woo H ym. The Korean undiagnosed diseases program phase I: expansion of the nationwide network and the development of long-term infrastructure. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):372.
- 29 Nevalainen P, Seppänen M. Mistä johtuu harvinaissairauden diagnostinen viive? *Duodecim* 2023;139(12):969–71.
- 30 Nevalainen PI, Keskinen P. Milloin epäillä perinnöllistä aineenvaihduntasairautta aikuisella? *Suom Lääkäril* 2014;69(4):219–26.
- 31 Nevalainen P, Jääskeläinen J. Milloin epäillä harvinaissairautta? *Sic!* 2016;4:39–42.
- 32 Lempainen J ym. Suomen ERN-keskukset ja harvinaispotilaiden hoitopolut. *Suomen Lääkärilehti* (tässä numerossa?)
- 33 Montano C, Cassini T, Ziegler SG ym. Diagnosis and discovery: Insights from the NIH Undiagnosed Diseases Program. *J Inherit Metab Dis* 2022;45(5):907–18.

## TAULUKKO 2.

### Epäilyn herättäviä löydöksiä

Esimerkkejä kliinistä tilanteista, joissa voi olla syytä pohtia harvinaissairauden mahdollisuutta

Ilmiasu tai löydös	Tarkennuksia ja esimerkkejä
Perheessä tai suvussa on samanlainen löydös tai sairaus.	Sukuanamneesissa on huomioitava tavallisimpien vallitsevasti tai väistyvästi periytyvien sairauksien lisäksi myös vaikeammin havaittava X-kromosomaalinen periytyvyys sekä ns. geneettinen antisipaatio, jossa aluksi lievempi vaiva muuttuu sukupolvesta toiseen vaikeammaksi (toistojakso- ja telomeerisairauksia). Harvinaissairauden todennäköisyys kasvaa, jos sairastuneen vanhemmat ovat sukulaisia keskenään tai molemmat tulevat samalta, eristyneeltä maantieteelliseltä alueelta.
Hyvin tutkittu ja objektiivisesti todettu sairaus on epätyypillinen, eikä se sovi hyvin tunnettujen yleisempien sairauksien diagnostisten kriteerien puitteisiin.	Tunnetun sairauden epätyypillisen varhainen alkamisikä ja poikkeavan varhaiset, vaikeat komplikaatiot, kuten jo lapsella tai nuorella aikuisella todettava aivoveren- vuoto verenpainetaudin komplikaationa. Yleensä ei-perinnöllinen, jo diagnosoitukin sairaus vaikuttaakin suvussa yllättäen noudattavan mendeliaanista periytyvyyttä (mm. vaskuliitit). Yhden geenin muutoksen aiheuttaman muodon löytäminen voi muuttaa potilaan diagnoosin sekä hoidon kohdistetummaksi ja tehokkaammaksi. Elektroneuromyografiassa vaikea aksonaalinen polyneuropatia, oireet lievät ja SORD-geenissä aiemmin tuntematon mutaatio, jonka perusteella ei diagnosoita voida tehdä. Kaupalliset laboratoriot eivät määritä plasman sorbitolia. Italialaisen tutkimusryhmän mittaama plasman sorbitolitaso oli yli 200 kertaa normaalia korkeampi, minkä perusteella tehtiin sorbitolidehydrogenaasin puutoksen diagnoosi. Normaalihoidoille resistentti psykoosi, johon liittyy esim. sekavuutta, kognition heikkenemistä tai katatoniana.
Yksikin erittäin harvinainen tutkimuslöydös tai ongelma.	Virtsu voi alkaptonuriassa muuttua seisoessaan liikaisen mustanharmaaksi tai vauvan vaiפוissa olla tummia läikkiä Perinnöllisessä fruktoosi-intoleranssissa potilaan kyvyttömyys syödä sokeria, marjoja tai hedelmiä oksentamatta tai voimatta pahoin vauvaiästä lähtien.
Useita objektiivisia, harvinaisia löydöksiä, etenkin, jos ne kohdentuvat eri elinryhmiin. Suuri osa harvinaissairauksista on oireyhtymiä.	Pseudoxanthoma elasticum: silmän verkkokalvosairaus, ihon pseudoksantoomat ja perifeerinen ahtauttava valtimonkoveutumistauti. X-kromosomaalinen adrenoleukodystrofia: myelopatian aiheuttama spastisuus ja Addisonin tauti. Gaucherin tauti: luusto-ongelmat, trombosytopenia ja suuri perna Ektodermaalinen dysplasia ja anhidroosi: kyvyttömyys hikoilla ja hampaiden poikkeava muoto ja väri. Biotinidaasin puutos: lapsella lihasten hypotoniana, velttoutta, grand mal- ja myoklooniset kouristukset, ataksia ja ihomuutokset; aikuisella molemminpuolinen näköhermon surkastuminen, spastinen parapareesi tai motorinen neuropatia.
Epätyypillinen neurologis(psykiatrinen) ongelma ja/tai älyllinen taantuma, joka ei sovi tavanomaisempiin diagnooseihin.	Phelan–McDermidin oireyhtymä aikuisella, jolla on aiemmin todettu lievä kehitysvamma mutta joka alkaa menettää oppimiansa kykyjä.
Selittämätön akuutti, toistuva tai normaalihoidolle resistentti itsessään harvinainen tai tavallinen oirekuva tai oirekuva uusituu toistuvasti pian lääkityksen tai muun hoidon lopettamisen jälkeen.	Toistuvat kammiotakykardiit perinnöllisissä sydänsairauksissa Toistuvat tajunnan tason laskut missä iässä tahansa, etenkin, jos löydöksen laukaiseva tekijä on paasto, liikunta, kuumetauti, synnytyksen jälkivaihe, ruokavalion huomattava muutos kuten perinnöllisissä hyperammemoioissa. Toistuvat keuhkokuumeet ilman tunnettua keuhkojen rakenteellista häiriötä perinnöllisissä immuunipuutoksissa.

tuvat siis erityisen monimutkaiset ja tiukkaan kontrolloidut elinjärjestelmät, kuten keskus- ja ääreishermosto sekä elimistön puolustusjärjestelmä (33).

Geneettiset selvitykset eivät yleensä johda diagnoosiin, jos potilaan oireiden taustalta ei erikoistutkimuksillakaan saada selkeitä objektiivisia löydöksiä. Poikkeuksena ovat esimerkiksi perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, jossa anamneesi on tyypillinen, ja toisaalta sairauksiryhmät, joiden diagnostisia testejä ei saa Suomesta tai niitä ei tehdä muualla kuin tutkimuslaboratorioissa (taulukko 2).

Lapsella keskushermostoon vaikuttavan sairauden ilmiasu voi olla erilainen kuin aikuisella, koska kehittyvä hermosto voi vaurioitua eri tavalla kuin valmis hermosto. Lisäksi saman geenin proteiinituotteen täydellinen puutos todennäköisesti aiheuttaa vaikean sairauden jo vastasyntyneelle ja hyvin lievä muutos proteiinissa voi muuttua oireiseksi ja diagnosoitavaksi sairaudeksi vasta myöhäisellä aikuisiällä, jolloin sille voi altistaa muu merkittävä stressitila (esim. paasto, kudostrauma, infektio) (taulukko 2). Ilmiasun vaihteluja liittyy lukuisiin sairauksiin, myös samassa suvussa (34).

- 34 Sedel F, Nadjar Y. Neurologic and psychiatric presentations. Kirjassa: Hollak CEM, Lachmann RH, toim. *Inherited Metabolic Disease in Adults: A Clinical Guide*, 1. painos. New York: Oxford University Press 2016;439–52.
- 35 Tanner L, Aaltonen K, Pöyhönen M. Milloin konsultoin perinnöllisyyslääkäriä? *Duodecim* 2019;135(16):1453–8.
- 36 <https://www.terveyskyla.fi/terveyskyl%C3%A4pro> (siteerattu 4.8.2023)
- 37 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–e90.
- 38 Hoidon jatkuvuusmalli. Omalääkäri 2.0- selvityksen loppuraportti. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2022:17. Helsinki 2022.
- 39 Austin CP, Cutillo CM, Lau LPL ym. Future of rare diseases research 2017-2027: An IRDiRC Perspective. *Clin Transl Sci* 2018;11(1):21–7.
- 40 Adachi T, Kawamura K, Furusawa Y ym. Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD): towards an end to the diagnostic odyssey. *Eur J Hum Genet* 2017;25(9):1025–8.
- 41 Takahashi Y, Date H, Oi H ym. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. *J Hum Genet* 2022;67(9):505–13.

**SIDONNAISUDET**

Pasi I. Nevalainen: Luentopalkkiot (Biomarin, Medaffcon, Takeda).

Vesa Jormanainen: Ei sidonnaisuuksia.

Mikko Seppänen: Apurahat (Lastentautien tutkimussäätiö, Jane ja Aatos Erkon säätiö, HUS VTR), palkkio laitokselle harvinaissairauksien tekoälydiagnoosiin kehittämisestä (Business Finland).

**Milloin lähete asiantuntijayksikköön?**

Kun lapsella tai aikuisella todetaan samanaikaisesti useita harvinaisia tai epätyypillisiä oireita ja etenkin löydöksiä, joiden esiintyminen yhtäaikaisesti sattumalta tuntuu epätodennäköiseltä, ja herää epäily potilaan tai suvun harvinaisesta sairaudesta, suositellaan lähetettävä perinnöllisyyslääketieteen yksikköön, harvinaissairauksien yksikköön tai epäillyn harvinaissairauden asiantuntijaklinikalle (35). Yliopistosairaaloitten tietopalvelu Terveyskylästä löytyy tiedot eri yksiköistä ja ERN-keskuksista (36). Lähetteessä tulee olla kattavasti ja täsmällisesti potilaan kaikki oireet ja löydökset, jotta geneettisiä tutkimuksia voidaan tulkita oikein.

Jos harvinaiseksi epäilty sairaus käsittää vain yhteen erikoisalan kohdentuvan oireen tai löydöksen, lähete voidaan suunnata suoraan kyseisen erikoisalan osaajalle tai ERN-keskukseen. Etenkin useiden alojen yhteistoimintaa vaativissa, geneettistä tai muuta diagnoosia vailla olevissa tapauksissa potilaan voi lähettää harvinaissairauksien yksikköön verkkosivuilta löytyvien ohjeiden mukaan.

**Strategia diagnosoimattomille sairauksille?**

Diagnosoimattomat sairaudet ovat usein erittäin harvinaisia ja toisinaan täysin uusia. Kun laajoissa perimän selvityksissä löytyy uusi geenimuutoskandidaatti sairauden mahdolliseksi aiheuttajaksi, tapauksen ainutkertaisuus on ongelma, sillä se koskee vain yhtä potilasta, perhettä tai sukua. Yleensä tarvitaan vähintään yksi uusi tieteellisessä artikkelissa julkaistu tapaus, joka ei ole sukua edelliselle ja jolla on samanlainen sairaus ja perimän muutos, jotta sairaus saisi nimen ja potilas diagnoosin.

Hyvinvointialueen, yliopistosairaalan yhteistyöalueen tai Suomen väestö on usein liian pieni toisen vastaavaa sairautta sairastavan potilaan, perheen tai suvun löytämiseksi. Genomitietoa pitää siis voida jakaa diagnostiikan avuksi.

Sairausryhmissä, joissa sairastunut kohdekudos on helposti saatavilla tarkempaan tutkimukseen (esim. veri, puolustussolut tai iho), yksittäinenkin potilas voidaan joskus diagnosoida. Tämä vaatii esimerkiksi geenimuutoksen korjaamisen solumallissa ja samanlaisen toiminnallisen häiriön korjaantumisen syy-seuraussuhteen varmistukseksi. Kyseessä on kuitenkin huomattava ponnistus, joka vaatii usein kansainvälistä yhteistyötä.

Norjassa potilas voi vapaasti valita omalääkärin tai omalääkäritiimin. Pitkään (yli 15 vuotta) saman lääkärin seurannassa olleiden potilaiden kuolleisuus on pienempi ja heillä on

vähemmän ensiapukäyntejä kuin lyhyemmässä hoitosuhteissa (37). Harvinaissairauksien oireyhtymien poikkeavat piirteet tunnustetaan todennäköisesti heikommin aikuisten erikoissairaanhoidossa kuin kokeneiden ja väestönsä tuntevien yleislääkärien praktiikassa (38).

Kansainvälinen IRDiRC-konsortio suosittelee, että kaikki harvinaissairaudet tulisi diagnosoida vuoden kuluessa siitä, kun potilas on oireidensa vuoksi hakeutunut terveydenhuoltoon (39).

Japanissa maan kattavaan diagnosoimattomien harvinaisten sairauksien ohjelmaan kuuluu 52 kliinistä keskusta ja 398 sairaalaa, joiden lisäksi kontrollikeskus huolehtii yhteistyöstä, lähetettävistä sairaustiedoista sekä analyysien tuloksista (40,41). Sairaaloilla on ohjeena tehdä lähete keskitettyyn diagnostiseen prosessiin, jos

1) sairaus on ilman diagnoosia yli 6 kuukauden ajan (paitsi vastasyntyneillä) ja oireet vaikeuttavat jokapäiväiseen elämään.

JA

2.1) on todettavissa objektiivisia löydöksiä, jotka eivät rajoitu yhteen elimeen.

TAI

2.2) on todennäköinen suora tai epäsuora todiste geneettisestä syystä (esim. samanlaiset löydökset todettu potilaan sukulaisessa).

Ehdotamme vastaavaa ohjeistoa myös suomalaisen terveydenhuoltojärjestelmään.

Japanin ohjelmaan sisältyy funktionaalisia analyysejä esimerkiksi valko- tai ihosoluista (37,38). Potilaan suostumuksella Suomessakin tulisi olla mahdollisuus lähettää näytteitä Euroopan ja muun maailman yliopistojen ja yliopistosairaaloitten tutkimusryhmille, joilla on jo olemassa diagnosoimiseen tarvittava asiantuntemus ja menetelmä.

**Lopuksi**

Harvinaisia sairauksia ja niihin liittyviä oireistoja on valtava määrä. Epäilyttävän kokonaisuuden tunnistaminen vaatii herkkyyttä ja yleisten sairauksien hyvää osaamista. Vaikkei kohdennettua hoitoa olisi, diagnoosi auttaa seurannan ja oireenmukaisten hoitojen kohdentamisessa.

Harvinaissairauksien diagnostiikan kehittämiseksi ehdotamme eksomi- ja genomidatan uudelleenanalysoinnin mahdollisuuksien parantamista, perinnöllisiltä vaikuttavien sairauksien lähetekäytännön kansallisen strategian uudistamista ja laajempaa kansainvälistä yhteistyötä diagnostiikan tueksi sekä diagnostiikkaa tukevien lakien säätämistä. •