

Jussi O. T. Sipilä, Valteri Kaasinen, Marja Hietala, Markku Päivärinta ja Kari Majamaa

## Huntingtonin tauti

Huntingtonin tauti on vallitsevasti periytyvä, *HTT*-geenin virheen aiheuttama etenevä hermoston rappeumasairaus. *HTT*-geeni on kehityksellisesti vanhaa perua, ja sillä on useita tehtäviä solussa. Virheellisen geenituotteen toksisuus on taudin synnylle oleellista ja välittyy monien mekanismien kautta. Taudin esiintyvyys on suurinta valkoihoisen väestön joukossa, mutta Suomessa tauti on harvinaisempi kuin muissa länsieurooppalaisperäisissä väestöissä. Suomessa esiintyvyys on 2,12/100 000 henkilöä. Ydin-oireita ovat liikehäiriö, erityisesti korea, kognitiivinen oireisto sekä mieliala- ja käytösoireet. Lapsuus- ja nuoruusiässä ilmenevälle taudille ominaista ovat rigiditeetin ja epileptisten kohtausten yleisyys, kognitiivisen oirekuvan korostuminen sekä korean suhteellinen vähäisyys, ja ilmiäsu poikkeakin aikuisiässä alkavasta taudista. Oireenmukaista hoitoa ohjaava näyttö on vähäistä. Taudin kulkuun vaikuttavaa hoitoa ei ole käytettävissä.

**H**untingtonin tauti on vallitsevasti periytyvä hermoston rappeumasairaus, jonka keskeiset kliiniset piirteet George Huntington kuvasi lähes 150 vuotta sitten (1). Taudin aiheuttava mutaatio tunnistettiin vuonna 1993, minkä jälkeen taudista on julkaistu yli 12 000 tutkimusraporttia. Silti taudin kulkuun vaikuttavaa hoitoa ei ole käytettävissä ja sen mekanismeihin, epidemiologiaan, kliiniseen kuvaan ja etenemiseen liittyviä kysymyksiä on yhä ratkaisematta.

### Kliininen kuva

**Oireet ja löydökset.** Huntingtonin taudin oireiden yksilöllinen vaihtelu on huomattavaa. Oireista tunnetaan parhaiten motoristen, kognitiivisten ja psyykkisten oireiden ja löydösten klassinen triadi (**TAULUKKO 1**). Tunnetuin oire on korea eli epärytmiset mutta sujuvat, tanssinomaiset tahattomat liikkeet, jotka ilmenevät vaihtelevasti raajoissa, vartalolla, pään ja kaulan alueella sekä kasvoilla, erityisesti suun seudulla. Ensimmäisenä motorisena oireena havaitaan usein poikkeava kävely ja siihen liittyvä hyvin lievä korea. Myös heikentynyt tasapaino on usein varhainen oire. Tasaisen tahdonalaisen

lihasjännityksen ylläpitäminen vaikeutuu (motorinen impersistenssi), mikä ilmenee muun muassa vaikeutena pitää kieltä ääriasennossa ulkona suusta kymmenen sekuntia.

Kognitiivinen oirekuva saattaa esiintyä ensimmäisenä oireena ja johtaa työkyvyn heikentymiseen. Oireiden tiedostamattomuus on Huntingtonin taudille tyypillinen piirre, joka saattaa vaikeuttaa potilaan tutkimista ja viivästyttää diagnoosia. Taudin edetessä kognitiivisesta oirekuvasta tulee laaja ja dementia-asteinen.

Psykiatriset ja käytösoireet ovat yleisiä kaikissa Huntingtonin taudin vaiheissa, mutta ne korreloivat huonosti taudin etenemiseen, poikkeuksena taudin ydinoireisiin kuuluva apatia (2). Tautiin liittyvä stigma ja sosiaalinen haitta lisäävät psyykkisiä oireita. Psykoottiset oireet ovat harvinaisia, mutta potilailla esiintyy joskus harhaluuloja, aistiharhoja, vainoharhaisuutta ja jopa skitsofreenistyyppistä psykoosia (3). Alkoholismia esiintyy yhtä paljon kuin muussa väestössä. Myös tautiin aiemmin usein liitetty libidon ylikorostuminen vaikuttaa harvinaiselta. Itsemurhat ovat yleisempiä kuin väestössä yleensä ja kattavat 5–13 % Huntingtonin tautia sairastavien kuolinsyistä. Itsemurhia saattaa ilmetä myös sukhistoriassa.

**TAULUKKO 1.** Huntingtonin taudin klassiset oireet.

Motoriset	Kognitiiviset	Käyttöoireet
Korea	<b>Alkuvaihe</b>	<b>Oirejoukko 1</b>
Kävelyn häiriintyminen	Ajattelun konkretisoituminen, joustamattomuus ja tehottomuus	Apatia
Tasapainovaikeudet	Vaikeus huomioida ja tehdä useita asioita samanaikaisesti	Aktiivisuuden ja energian väheneminen
Dysartria	Suunnittelun ja aloittamisen vaikeus	Kyvttömyys suorittaa tehtäviä
Dystonia	Organisointikyky heikkenee	Tunteiden latistuminen
Rytmisten liikkeiden häiriintyminen	Lieviä muutoksia useilla muistin osaluilla, hahmottamisessa sekä assosioivassa oppimisessa	Heikentynyt kyky huolehtia itsestä
Nopeiden silmänliikkeiden (sakkadien) aloittamisvaikeus	Oman kehon ja sen suhteen ympäristöön hahmottamisen kyky heikkenee	Työn laadun heikkeneminen
Sakkadien hidastuminen	<b>Keskivaihe</b>	Aloitteellisuuden väheneminen
Silmien seurantalikkeiden sujuvuuden ja liikelaajuuden heikentyminen	Heikentynyt toiminnanohjaus	Heikentynyt arvostelukyky
Tasaisen tahdonalaisen lihasjännityksen ylläpitämisen vaikeutuminen (motorinen impersistenssi)	Heikentynyt sanasujuvuus	<b>Oirejoukko 2</b>
Bradykinesia	Laskenut havaintonopeus	Ärtyvyys
Rigiditeetti	Heikentynyt päättelykyky	Käytöksen joustamattomuus
	Heikentynyt spatiaalinen muisti	Persistentit päänäpintymät
	Pitkäkestoinen muisti heikkenee enemmän kuin lyhytkestoinen muisti	Mielenmaltin heikentyminen
	<b>Loppuvaihe</b>	Sanalliset purkaukset
	Fronto-subkortikaalinen dementia	Fyysinen aggressio
		<b>Oirejoukko 3</b>
		Masennus
		Mielialan ja kognition huononeminen
		Ahdistus
		Itsetuhoinen ajattelu

Nykyisin kansainvälisesti merkittävä mutta vielä monella tapaa epäselvä tutkimusaihe on klassisen triadin ulkopuolinen oireisto (**INTERNETTAULUKKO 1**).

**Nuorena tai vanhana alkavat tautimuodot.** Juveniilia, ennen 20 vuoden ikää alkavaa Huntingtonin tautia sairastaa 5–10 % potilasta (4). Juveniilin Huntingtonin taudin taudinkuva vaihtelee yksilöllisesti ja eroaa huomattavasti aikuisiän taudista (5,6). Korea saattaa puuttua kokonaan, kun taudinkuva painottuu kognitiivisiin pulmiin, kehityksen viivästymiseen ja käytöshäiriöihin. Motorinen oirekuva on tyypillisesti enemmän akineettisrigidi kuin hyperkineettinen, ja tyypillisiä löydöksiä ovat jäykkyys, bradykinesia, dystonia, myoklonukset, vapina, silmien liikehäiriöt, korea, suun ja nielun toimintahäiriöt, kävelyvaikeudet, kaatumiset ja hienomotoriikan heikentyminen (4). Epileptiset kohtaukset kuuluvat juveniiliin Huntingtonin tautiin, ja niiden esiintyminen korreloi käänteisesti taudin alkamisiän kanssa

(6). Epileptiset kohtaukset voivat olla juveniilin taudin ensioire, ja joskus taudinkuva voi jopa muistuttaa etenevää myoklonusepilepsiaa (5). Mitä nuorempana juveniili Huntingtonin tauti puhkeaa, sitä enemmän diagnoosi viivästyy. Diagnoosi perustuu kliinisiin kriteereihin ja Huntingtonin taudin sukuhistoriaan (7,8).

Myöhäsyntyistä (late-onset), yli 60 vuoden iässä alkavaa Huntingtonin tautia on tutkittu vähän. Sen osuus uusista diagnooseista on kuitenkin lisääntynyt noin 10–20 %:iin (9,10). Huomattavan usein potilailta puuttuu taudin sukuhistoria (9,10). Kliininen kuva ei kiistattomasti eroa aiemmin aikuisiässä alkavasta taudista (10,11). Harvinaisissa tapauksissa myöhäsyntyinen Huntingtonin tauti on ilmentynyt levodopaan reagoivan parkinsonismin tai monijärjestelmäsurkastuman (MSA) taudinkuvaa vastaavana (12).

Vuosina 1987–2010 Suomen 207 Huntingtonin tauti -potilaasta vain yhdellä oli juveniili tauti (13). Suomessa on sittemmin diagnosoi-

**TAULUKKO 2.** *HTT*-geenin CAG-toistojakson pituus väestössä.

Toistojakson pituus (toistoa)	Merkitys	Taajuus väestössä
7–26	Normaali (yleisimmin 17–20 toistoa)	
27–35	Ei aiheuta Huntingtonin tautia, epävakaa periytyessä (intermediate allele)	4–6 %
36–39	Saattaa aiheuttaa Huntingtonin taudin, penetranssi epätäydellinen (reduced penetrance allele)	0,1–0,25 %
Vähintään 40	Aiheuttaa Huntingtonin taudin, penetranssi täydellinen	

tu uusia juveniilia tautimuotoa sairastavia potilaita, mutta tautimuoto vaikuttaa silti olevan maassamme huomattavasti harvinaisempi kuin muualla. Toisaalta jopa 25 % suomalaisista Huntingtonin tauti -potilaista oli saanut diagnoosinsa yli 60 vuoden ikäisenä, ja 2000-luvulla potilaat saivat diagnoosin keskimäärin 55-vuotiaina (11). Tutkimustulokset viittaavat siis mahdollisiin erityispiirteisiin suomalaisessa Huntingtonin tautia sairastavien joukossa.

## **HTT-geeni ja sen toistojakson piteneminen**

Laajassa kansainvälisessä tutkimushankkeessa löydettiin vuonna 1993 kromosomista 4 valitsevasti periytyvä geenivirhe, joka osoittautui sytosiini-adeniini-guaaniini (CAG) -toistojakson pidentymäksi. Toistojakso sijaitsee *HTT*-geenissä (aluksi *IT15*) eksonissa 1 ja koodaa huntingtiiniproteiinin polyglutamiinijaksoa (**TAULUKKO 2**).

Meioottinen epävakaus ilmenee erityisesti spermatogeneesissä, ja siksi epävakailta toistojaksoilla on varsinkin isältä periytymisen yhteydessä taipumus pidentyä. Epävakaus korreloi toistojakson pituuteen ja toistojakson pituus käänteisesti taudin alkamisikään määräten sen vaihtelusta kaksi kolmasosaa. Siksi spermatogeneesiin painottuva pidentymistäipumus saattaa johtaa tilanteeseen, jossa jälkeläisen tauti ilmenee varhaisemmin kuin isän (paternaalinen antisipaatio) tai jopa kun isä on vielä terve eikä välttämättä edes tiedä olevansa geenivirheen kantaja. Yksilötasolla taudin alkamisikää ei kuitenkaan voida ennustaa.

Valtaosa toistojakson pituudella selittymättömästä alkamisikä vaihtelusta liittyy ympäristötekijöihin, jotka kuitenkin tunnetaan

huonosti (14). Yleisesti katsotaan, että alle 36 toiston pituinen toistojakso ei johda Huntingtonin taudin kehittymiseen. Noin puolella juveniilia tautia sairastavista potilaista on yli 60 CAG-toiston tautialleeli, jonka he ovat yleensä perineet isältään (3,5,7).

*HTT*-geeni on lajinkehityksen kannalta hyvin vanha, mutta sen arkaaisimmissa muodoissa ei ole CAG-toistojaksoa. Kehittymättömmissä selkärankaisissa *HTT*-homologit ilmentyvät ainoastaan hermoston ulkopuolella, muissa selkärankaisissa ilmentymistä tapahtuu hermostossa yksilönkehityksen ja elämän kaikissa vaiheissa. CAG-toistojakson pituus vaikuttaa korreloivan lajin hermoston kehittäneisyyteen. Tuoreessa tutkimuksessa todettiin terveiden 6–18-vuotiaiden lasten CAG-toistojakson pituuden olevan suorassa yhteydessä älykkyyteen noin 40 toistoon saakka, ja tätä suuremmilla toistojaksopituuksilla yhteys oli käänteinen (15).

## **Patologia**

Huntingtiinia ilmentyy kaikissa kudoksissa, ja se osallistuu moniin solunsisäisiin prosesseihin, kuten neurogeneesiin, endosytoosiin, solunsisäiseen signaalointiin, autofagiaan, energia-aineenvaihduntaan sekä ohjelmoituneelta solukuolemalta ja eksitotoksisuudelta suojaaviin mekanismeihin. Ensisijaista Huntingtonin tautiin johtavaa patogeneettistä mekanismia ei ole pystytty tunnistamaan, mutta merkittävimpiä vaikuttaisivat olevan häiriöt geenien luennassa ja proteiinintuotannossa, solunsisäisessä signaaloinnissa, autofagia- ja ubikitiini-proteasomijärjestelmän toiminnassa sekä mitokondrioiden toiminnassa (16). Keskeisin patofysiologinen mekanismi lienee virheellisen huntingtiin

## Ydinasiat

- ▶ Huntingtonin tauti on perinnöllinen hermoston rappeumasairaus, jonka keskeisimmät oireet ovat motorisia, kognitiivisia ja käytösoireita.
- ▶ Suomessa potilaita on runsaat sata ja tautiin sairastutaan tyypillisesti 30–60 vuoden iässä, mutta jopa joka neljäs saa diagnoosin yli 60 vuoden iässä.
- ▶ Taudin aiheuttaa kromosomin 4 *HTT*-geenin CAG-toistojakson piteneminen, joka johtaa monenlaisiin solunsisäisiin häiriöihin.
- ▶ Hoito koostuu oireenmukaisesta lääkityksestä, fysioterapiasta sekä neuvonnasta ja psykososiaalisesta tuesta.
- ▶ Tulevaisuudessa tautia voidaan mahdollisesti hoitaa suoraan DNA- ja RNA-mekanismiin kohdistuvalla lääkityksellä.

toksinen vaikutus, joskaan homotsygoottinen Huntingtonin tauti ei ole merkittävästi vaikeampi kuin heterotsygoottinen (17).

Huntingtiinilla on yli 200 vuorovaikutuskumppania, ja suuri osa huntingtiinin yhteisvaikutusalueista sijaitsee sen N-terminaaliosassa, jossa myös CAG-toistojakso sijaitsee (17). Huntingtonin taudille tunnusomaisia tumman ja soluliman proteiinikertymiä on todettu. Ne sisältävät ainakin huntingtiinia, amyloidia, alfasynukleiinia, kuparia ja rautaa. Näiden kertymien merkitys on epäselvä (16). Viime aikoina on tutkittu huntingtiinin N-terminaalisten säikeiden merkitystä, ja niiden onkin todettu olevan toksisempia kuin kokonainen huntingtiini (18). Muita viimeaikaisia havaintoja ovat tau-proteiiniin liittyvien muutosten ilmeneminen Huntingtonin taudissa sekä poikkeavan huntingtiinin kyky levitä prionimaisesti solusta toiseen. Lisäksi luonnollisiin antisense-oligonukleotideihin johtavan kaksisuuntaisen transkription, RAN-translaation (repeat-associated non-ATG translation) tuottamien proteiinituotteiden sekä laaja-alaisemman RNA-toksisuuden on raportoitu vaikuttavan taudin kehittymiseen.

Voimakkaimmat patologisanatomiset muutokset havaitaan striatumissa, jonka surkastuma korreloi hyvin laskennallisen geneettisen tautitaakan kanssa mutta huonommin kliinisen kuvan kanssa (19). Striatumin GABAergiset välittäjähermosolut (medium spiny neurons) ovat erityisen alttiita vaurioille, ja niistä jopa 95 % voi tuhoutua. Kolinergisten hermosolujen vauriot sen sijaan ovat huomattavasti vähäisempiä. Taudin aiheuttamaa surkastumaa havaitaan myös isoaivojen kuorikerroksella, valkeassa aineessa, hippokampuksessa, talamuksissa, mantelitumakkeissa, tietyissä hypotalaamisissa tumakkeissa ja jopa pikkuaivoissa. Muutokset kuitenkin keskittyvät etuaivoihin (20). Kuvantamistutkimuksissa on havaittu, että aivojen toiminnallisia muutoksia ja niitä kompensoivia mekanismeja esiintyy jo vuosia ennen kliinisten oireiden kehittymistä.

## Epidemiologia

Huntingtonin taudin keskimääräinen esiintyvyys valkoihoisessa väestössä on 5,7/100 000, itäaasialaisessa väestössä kuitenkin vain 0,40/100 000 (21). Etniset erot selittyvät ainakin osittain kromosomin 4 suuren Huntingtonin tauti -riskin haplotyyppien esiintyvyyden eroilla näissä väestöissä (22). Huntingtonin taudin esiintyvyyden on havaittu lisääntyneen useissa valkoihoisissa väestöissä viime vuosikymmenten aikana, mutta on epäselvää, missä määrin esiintyvyyden lisääntyminen johtuu esimerkiksi diagnosoinnin aikaistumisesta tai hoidon parantumisesta (23). Monissa viimeaikaisissa tutkimuksissa myöhäsyntyistä Huntingtonin tautia sairastavien potilaiden osuus uusista Huntingtonin tauti -diagnooseista on ollut aiempaa suurempi ja taudin ikävakioidun esiintyvyyden huipun on havaittu siirtyneen myöhemmäksi (8–10,13).

Pohjoismaista on käytettävissä hyvinkin tuoreita tietoja Huntingtonin taudin esiintyvyydestä: Tanskassa se on 5–8/100 000 sekä Ruotsin alueista 22,1/100 000 Jämtlannissa ja 4,9/100 000 Uppsalan alueella (24,25). Ainoastaan Norjan esiintyvyydestä (6–7/100 000) ovat ajalta ennen geenitestin käyttöönottoa (26). Vuoden 2010 lopussa Huntingtonin tau-

din esiintyvyys Suomessa oli 2,12/100 000 eli yli nelinkertainen 1980-luvulla raportoituun tietoon nähden (13,27). Silti se oli pienempi kuin muissa länsieurooppalaisissa väestöissä ja Pohjoismaissa lukuun ottamatta Islantia, jossa taudin esiintyvyys on 1,0/100 000 eli Euroopan pienin (23). Suomessa Huntingtonin taudin esiintyvyys on suurin Ahvenanmaalla, 28,6/100 000, mikä johtuu perustajavaikutuksesta (founder effect) (13). Esiintyvyytieto- ja puuttuu yhä hyvin monista maista ympäri maailmaa (23).

## Diagnostiikka ja taudin kulku

Diagnoosi on kliininen ja perustuu selvästi havaittaviin ja Huntingtonin tautiin sopiviin motorisiin oireisiin ja löydöksiin (29). Hiljattain on esitetty, että diagnostiseksi kriteeriksi hyväksyttäisiin myös kiistattomien kognitiivisten muutosten toteaminen (30). Objektivistä päätöksentekorajaa motoristen tai kognitiivisten oireiden arvioimiseksi ei kuitenkaan ole, vaan diagnoosi perustuu Huntingtonin taudin hyvin tuntevan lääkärin kliiniseen arvioon. Mikäli potilaalla on tyypilliset motoriset oireet, voidaan geenitestaukseen edetä suoraan. Käytännössä on syytä muistaa, että ohimeneviä motorisia oireita esiintyy ajoittain myös jopa geenivirhettä kantamattomilla sukulaisilla.

Kognitiivisten oireiden arvioinnissa tulee edetä neuropsykologisen asiantuntija-arvion perusteella ja kuvantamalla aivot. Jos löydökset selvästi tukevat Huntingtonin taudin työdiagnoosia, diagnoosi voidaan varmistaa geenitestillä. On huomattava, että Huntingtonin taudin diagnoosi voidaan tarvittaessa tehdä myös oireiden ja sukuhistorian perusteella ilman geenitestiä. On kuitenkin erittäin suositeltavaa, että ainakin yhden suvun jäsenen mutaation olemassaolo varmistetaan. Diagnoosin ei tule perustua psyykkisiin oireisiin ja löydöksiin, ja jos niiden lisäksi ei ole todettavissa motorisia tai kognitiivisia löydöksiä, edetään mahdolliseen geenitestaukseen perinnöllisyysneuvonnan kautta (31). Huntingtonin taudin erotusdiagnostiikka on vaativaa, ja siinä on huomioitava lukuisia geneettisiä, hankinnaisia ja iatrogeenisia syitä (**INTERNETTAULUKKO 2**). Vain pieni osa

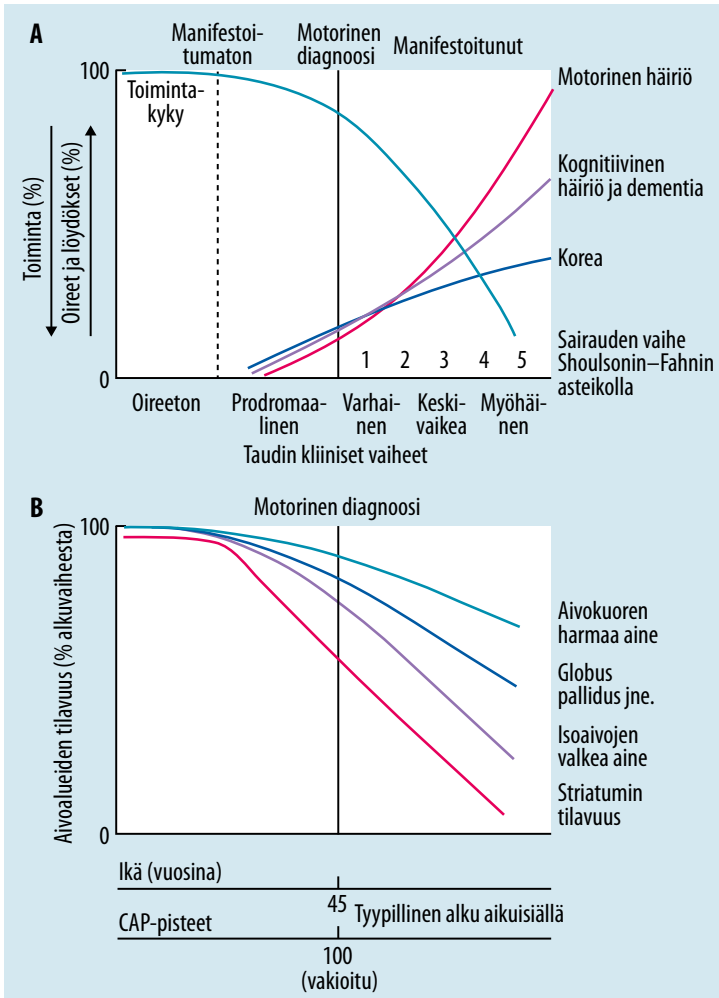
samankaltaisella ilmiällä ilmenevistä tapauksista pystytään diagnosoimaan tarkemmin. Yleisin geneettinen syy on C9orf72-mutaatio (**INTERNETTAULUKKO 2**) (32).

Kliinisten oireiden ilmaantumista edeltää vuosia kestävä oireeton ja prodromaalinen eli ennevaihe (**KUVA**). Molekyyl- ja solutason muutoksia havaitaan jo oireettomassa vaiheessa, mutta kliinisiä löydöksiä ei ole. Prodromaalivaiheessa esiintyy hyvin lieviä kognitiivisia ja motorisia muutoksia (soft signs) (29). Niiden havaitseminen vastaanotolla on hyvin vaikeaa, mutta ne saattavat tulla haastattelussa esiin esimerkiksi kotitilanteen kiristymisenä, kun potilaan oma käyttäytyminen ja toisten reaktioiden arviointi on puutteellista.

Jos henkilö on kliinisesti löydöksetön mutta hänellä on kantajuuden riski, geneettinen status voidaan tutkia perinnöllisyyslääketieteen yksikössä (33). Enimmilläänkin vain joka viides riskihenkilöstä hakeutuu testattavaksi. Jokaiselle, jolla on kantajuuden riski, tulee tarjota mahdollisuutta perinnöllisyysneuvontaan, vaikka geenitestiä ei tehtäisikään. Ennustavan geneettisen testauksen käytössä kannattaa noudattaa harkintaa, koska taudin kulkuun vaikuttavaa hoitoa ei ole ja tieto kantajuudesta vaikuttaa koko sukuun. Tämä tulee huomioida erityisesti tilanteissa, joissa tutkittavan suvussa ei ole aiemmin diagnosoitu Huntingtonin tautia. Alaikäisiä ei tule testata ennustavasti (33). Yhtenäistä oireettomien kantajien seurantakäytäntöä ei ole.

### TIETOLAATIKKO. Videota.

1. Huntingtons disease – patient. University College Dublin 2013. <https://www.youtube.com/watch?v=KleHA0fv0Eg>.
2. Huntington's Disease Center at Johns Hopkins. [www.hopkinsmedicine.org/psychiatry/specialty\\_areas/huntingtons\\_disease/index.html](http://www.hopkinsmedicine.org/psychiatry/specialty_areas/huntingtons_disease/index.html).
3. Fekete R, Jankovic J. Upper facial Chorea in patients with Huntington's disease. medXclusive Learning 2016. [www.youtube.com/watch?v=mV6XfsUkDXU](http://www.youtube.com/watch?v=mV6XfsUkDXU).
4. Involuntary movement disorders (Teva Neuroscience). A patient with HD highlights the severe impact this disease can have on the entire family. [https://d811wn2fmez5u.cloudfront.net/Austedo/involuntarymovement.com/HD-40466\\_Lisa\\_Mainero\\_Video\\_Severe\\_Impact\\_on\\_Patients\\_Family.mp4](https://d811wn2fmez5u.cloudfront.net/Austedo/involuntarymovement.com/HD-40466_Lisa_Mainero_Video_Severe_Impact_on_Patients_Family.mp4).



**KUVA.** Huntingtonin taudin oireiden ja löydösten eteneminen. Vakioitu CAP-laskuri (CAG age product score) mahdollistaa henkilöiden, joilla on eripituiset CAG-toistojaksot, seurannan esittämisen samalla kuvaajalla. Taudin kliininen alku on keskimäärin CAP-arvon 100 mukainen (tyypillisesti noin 45 ikävuotta), mutta suurta yksilöllistä vaihtelua esiintyy. **A)** Taudin luonnollinen kulku. Manifestoitumaton vaihe on aika ennen diagnosoitavia ilmeisiä oireita ja löydöksiä. Oireettomassa (presymptomaattisessa) vaiheessa ei esiinny todettavissa olevia oireita tai löydöksiä. Prodromaali- eli ennavaiheessa esiintyy hienovaraisia oireita ja löydöksiä. Ilmeistä Huntingtonin tautia luonnehtii motoristen ja kognitiivisten vaikeuksien hidas eteneminen. Korea on ilmeisimmillään taudin alkuvaiheessa ja tasaantuu tai jopa vähenee myöhemmin. Hienomotoriikan häiriöt etenevät tasaisemmin. **B)** Kvantamisbiomarkkerien hypoteettinen eteneminen (käytössä olevan aineiston pohjalta tehty paras arvio: PREDICT-HD- ja TRACK-HD-tutkimuksissa ei seurattu yksilöitä koko taudin kulun ajan). Linssitumakkeen pallo (globus pallidus) on edustava aivokuorenalainen rakenne. Vaikka yleistä harmaan aineen katoa ilmenee myöhäisessä vaiheessa, saattaa kortikaalista tasokohtaista katoa ilmetä aiemmin. Julkaistu aiemmin (29) ja julkaistaan uudelleen Macmillan Publishers Limitedin (Springer Nature) luvalla.

Huntingtonin tauti voi alkaa milloin tahansa ihmisen elinkaaren aikana, tyypillisimmin kuitenkin 30–60 vuoden iässä. Se johtaa kuolemaan keskimäärin 15 vuoden kuluessa oireiden alusta (34). Oireisto etenee tasaisesti, mutta oi-

reiden ja löydösten etenemisnopeus vaihtelee ja oirekuva on yksilöllinen (35). Toimintakyky korreloi motorisen ja kognitiivisen tilan kanssa, ja negatiiviset motoriset muutokset (bradykinesia, rigiditeetti) heikentävät toimintakykyä



enemmän kuin positiiviset muutokset (korea, dystonia). Taudin varhaisvaiheissa motorinen tilanne heikkenee nopeammin kuin kognitiivinen.

Psykiatriset ja käytösoireet vaihtelevat riippumatta taudin muusta kulusta, mutta apatian on todettu poikkeuksetta vaikeutuvan taudin edetessä (2). CAG-toistojakson pituus korreloi heikosti taudin etenemisnopeuteen eikä lainkaan taudin kestoon (34). Naisten elinajan odote vaikuttaa pidemmältä huolimatta mahdollisesta taudin nopeammasta etenemisestä (34). Taudin seurantaan ei ole käytettävissä kliinistä arviota luotettavampia biomarkkereita. Toisaalta esimerkiksi korean vaikeus ei sovi taudin etenemisen mittariksi.

## Hoito

Huntingtonin tautiin perehtyneen lääkärin on syytä hoitaa ja seurata sitä. Taudin kulkuun vaikuttavaa hoitoa ei ole käytettävissä. Lupaavimmat hoitotutkimukset perustuvat geeninvaimennukseen, ja loppuvuodesta 2017 ilmoitettiin, että aivo-selkäydinnesteeseen ruiskutettavasta oligonukleotidihoidosta oli saatu erittäin lupaavia tuloksia ensimmäisen ja toisen vaiheen monikansallisessa tutkimuksessa. Nykyinen lääkehoito on oireenmukaista ja tutkimusnäyttö sen tehosta vähäistä (36). Käsitteimme oireenmukaisen lääkehoidon suuntaviivoja hiljattain julkaistussa tutkimusraportissamme Huntingtonin taudin lääkehoidosta Suomessa (37).

Fysio-, toiminta- ja puheterapia ovat Huntingtonin taudin perushoitoja, ja vaikka tutkimustietoa niiden tehosta on vähän, suosittelevat asiantuntijat moniammatillista ryhmätyötä taudin hoidossa (36). Kaatumisriskiä voidaan arvioida, ja sen vähentäminen fysioterapialla ja liikkumisen apuvälineillä on mahdollista. Tämä on tärkeää, kun otetaan huomioon Huntingtonin tautia sairastavien suurentunut riski saada kovakalvonalainen verenvuoto (38). Fysioterapian toteutuksen tueksi on laadittu kliininen hoitosuositus (39). Ravitsemusneuvonta ja ruoan saannista huolehtiminen voivat ehkäistä painon menetystä (40).

## Lopuksi

Huntingtonin tauti on monimuotoinen ja heikentää merkittävästi sekä potilaan että läheisten elämänlaatua. Taudin harvinaisuus ja kliinisen kuvan yksilöllinen vaihtelu ovat haaste terveydenhuoltojärjestelmällemme. Taudin hoito on vaativaa ja edellyttää moniammatillisuutta. Tutkimustietoa kaivataan erityisesti taudin etenemiseen vaikuttavista spesifisistä hoidoista, ja tutkimus onkin lisääntynyt voimakkaasti. Jo geenivirheen löytämisessä hyödynnettiin useiden tutkimusryhmien yhteistyötä kilpailuasetelman sijaan, ja ala on edennyt kohti yhä suurempia kansainvälisiä yhteistyöhankkeita. Viimeisimpänä ponnistuksena tutkijat ovat yhdistäneet voimansa maailmanlaajuisesti kerätessään tutkittavia Enroll-HD-rekisteriin, jossa on jo yli 17 000 tutkittavaa 19 eri maasta. Rekisterin tiedot julkistetaan kaikkien Huntingtonin tauti -tutkijoiden käytettäväksi ([www.enroll-hd.org](http://www.enroll-hd.org)). ■

**JUSSI O. T. SIPILÄ, LT, VTK, dosentti, neurologian vs. ylilääkäri**

Neurologian klinikka, Siun sote, Pohjois-Karjalan keskussairaala  
Neurologian oppiaine, kliininen laitos, Turun yliopisto  
Neurotoimialue, TYKS

**VALTTERI KAASINEN, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri**

Neurologian oppiaine, kliininen laitos, Turun yliopisto  
Neurotoimialue, TYKS

**MARJA HIETALA, LT, dosentti, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri**

Kliininen genetiikka, TYKS

**MARKKU PÄIVÄRINTA, LL (väit.), neurologian ylilääkäri**

Visby Lasarett, Visby, Ruotsi

**KARI MAJAMAA, LKT, neurologian professori ja ylilääkäri**

Neurotieteen tutkimusyksikkö, neurologia, Oulun yliopisto  
Neurologian, ihotautien ja geriatrian vastuualue, OYS

### SIDONNAISUUDET

**Jussi Sipilä:** Luento-/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Merck, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Boehringer-Ingelheim), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Nordic Lundbeck, Novartis, Merck Serono, Sanquin, Medtronic, Orion), muut sidonnaisuudet (Orion osakkeet, Rinnekoti-säätiö)

**Valtteri Kaasinen:** Luento-/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma, GE Healthcare, Teva, Abbvie, NordicInfu Care AB, Medtronic), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (NordicInfu Care AB)

**Marja Hietala:** Ei sidonnaisuuksia

**Markku Päivärinta:** Luento-/asiantuntijapalkkio (Lundbeck, Orion Pharma)

**Kari Majamaa:** Luento-/asiantuntijapalkkio (Genzyme), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (TEVA, MSD, Orion Pharma)

### VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

**KIRJALLISUUTTA**

1. Sipilä JOT. Huntington's disease in Finland. Epidemiologic, genetic and clinical studies. Väitöskirja. Turun yliopisto 2017. www.utupub.fi/handle/10024/130981.
2. Thompson JC, Harris J, Sollom AC, ym. Longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2012;24:53–60.
3. Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9:191–7.
4. Ribai P, Nguyen K, Hahn-Barma V, ym. Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of juvenile Huntington disease onset in 29 patients. *Arch Neurol* 2007;64:813–9.
5. Chuo YP, Hou PH, Chan CH, ym. Juvenile Huntington's disease presenting as difficult-to-treat seizure and the first episode of psychosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2012.02.008.
6. Cloud LJ, Rosenblatt A, Margolis RL, ym. Seizures in juvenile Huntington's disease: frequency and characterization in a multicenter cohort. *Mov Disord* 2012;27:1797–800.
7. Nance MA. Genetic testing of children at risk for Huntington's disease. US Huntington disease genetic testing group. *Neurology* 1997;49:1048–53.
8. Koutsis G, Karadima G, Kladi A, ym. The challenge of juvenile Huntington disease: to test or not to test. *Neurology* 2013;80:990–6.
9. Almqvist EW, Elterman DS, MacLeod PM, ym. High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia. *Clin Genet* 2001;60:198–205.
10. Koutsis G, Karadima G, Kladi A, ym. Late-onset Huntington's disease: diagnostic and prognostic considerations. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:726–30.
11. 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.
12. Reuter I, Hu MTM, Andrews TC, ym. Late onset levodopa responsive Huntington's disease with minimal chorea masquerading as Parkinson plus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:238–41.
13. Sipilä JOT, Hietala M, Siitonen A, ym. Epidemiology of Huntington's disease in Finland. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:46–9.
14. Wexler NS, Lorimer J, Porter J, ym. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:3498–503.
15. Lee JK, Conrad AL, Epping E, ym. Effect of trinucleotide repeats in the Huntington's gene on intelligence. *EBioMedicine* 2018;31:47–53.
16. Labbadia J, Morimoto RI. Huntington's disease: underlying molecular mechanisms and emerging concepts. *Trends Biochem Sci* 2013;38:378–85.
17. Cattaneo E, Zuccato C, Tartari M. Normal Huntingtin function: an alternative approach to Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:919–30.
18. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* 2011;10:83–98.
19. Pillai JA, Hansen LA, Masliah E, ym. Clinical severity of Huntington's disease does not always correlate with neuropathologic stage. *Mov Disord* 2012;27:1099–103.
20. Waldvogel HJ, Kima EH, Thuc DCV, ym. New perspectives on the neuropathology in Huntington's disease in the human brain and its relation to symptom variation. *J Huntingtons Dis* 2012;1:143–53.
21. Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, ym. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012;27:1083–91.
22. 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.
23. Rawlins MD, Wexler NS, Wexler AR, ym. The prevalence of Huntington's disease. *Neuroepidemiology* 2016;46:144–53.
24. Gilling M, Budtz-Jørgensen E, Boonen SE, ym. The Danish HD Registry—a nationwide family registry of HD families in Denmark. *Clin Genet* 2017;92:338–41.
25. Roos AK, Wiklund L, Laurell K. Discrepancy in prevalence of Huntington's disease in two Swedish regions. *Acta Neurol Scand* 2017;136:511–5.
26. Saugstad L, Odegård O. Huntington's chorea in Norway. *Psychol Med* 1986;16:39–48.
27. Palo J, Somer H, Ikonen E, ym. Prevalence of Huntington's disease in Finland. *Lancet* 1987;8562:805–6.
28. Sveinsson Ó, Halldórsson S, Olafsson E. An unusually low prevalence of Huntington's disease in Iceland. *Eur Neurol* 2012;68:48–51.
29. Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, ym. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol* 2014;10:204–16.
30. Reilmann R, Leavitt BR, Ross CA. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Mov Disord* 2014;29:1335–41.
31. Craufurd D, MacLeod R, Frontali M, ym. Diagnostic genetic testing for Huntington's disease. *Pract Neurol* 2015;15:80–4.
32. Schneider SA, Bird T. Huntington's disease, Huntington's disease look-alikes, and benign hereditary chorea: what's new? *Mov Dis Clin Pract* 2016. DOI: 10.1002/mdc3.12312.
33. MacLeod R, Tibben A, Frontali M, ym. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet* 2013;83:221–31.
34. Keum JW, Shin A, Gillis T, ym. The HTT CAG-expansion mutation determines age at death but not disease duration in Huntington disease. *Am J Hum Genet* 2016;98:287–98.
35. Dorsey ER, Beck CA, Darwin K, ym. Natural history of Huntington disease. *JAMA Neurology* 2013;70:1520–30.
36. Zielonka D, Mielcarek M, Landwehrmeyer GB. Update on Huntington's disease: advances in care and emerging therapeutic options. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:169–78.
37. Sipilä JOT, Kaasinen V, Majamaa K. Aikuisiällä alkaneen Huntingtonin taudin lääkehoito Suomessa. *Suom Lääkäri* 2018;73:1669–75.
38. Sipilä JOT, Posti JP, Majamaa K. Chronic subdural hematomas in Finnish patients with Huntington's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:1487–90.
39. Quinn L, Busse M. Physiotherapy clinical guidelines for Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manage* 2012;2:21–31.
40. Gil Polo C, Cubo Delgado E, Mateos Cachorro A, ym. Energy balance in Huntington's disease. *Ann Nutr Metab* 2015; 67:267–73.

**Laajempi kirjallisuusluettelo internetoheisaineistona.**

**SUMMARY**

**Huntington's disease**

Huntington's disease (HD) is an autosomally dominantly inherited lethal neurodegenerative disease. It is caused by an elongated CAG tract in the phylogenetically ancient HTT gene that has many interaction partners and tasks in the cell. HD is most prevalent among populations of Caucasian descent, but in Finland it is rarer (2.12/100 000) than in caucasian populations. The disease is characterized by a triad of motor, cognitive and behavioral signs and symptoms. Juvenile onset HD differs from the adult-onset disease in many respects. Disease modifying therapy is not available and studies about symptomatic treatment are scarce.