



MITEN TUNNISTAN HARVINAISSAIRAAN?

Oyl Mikko Seppänen, HUS Harvinaissairauksien yksikkö
& Tutkimuksesta vastaava ylilääkäri, HUS Lapset ja nuoret
Sisätautien ja infektiosairauksien el, "kliininen immunologi" (FCIS, USA)

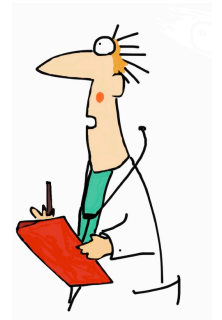
Yleislääkäripäivät 2023 - Harvinaissairaudet
To 23.11.2023 klo 15.15-16.40
Marina Congress Center

SIDONNAISUUDET

- Ei ilmoitettavaa

- Kuvat ja valokuvat ©Mikko Seppänen

*Lääkärikuvan olen
piirtänyt Glasbergeniä
mukailleen*



SISÄLTÖ

- 1. "Houston – we have a problem!"**
 - a. Kuka on harvinaissairas?
 - b. Uusia tauteja löytyy!
 - c. Mitä harvinaissairauksien hoito maksaa?
 - d. Erikoissairaanhoidossakin ongelmia diagnosoinnissa...
- 2. Miten tunnistan harvinaissairaant?**
- 3. Tunnistamisen erityishaasteita**

LYHYT KURSSI HARVINAISSAIRAUKSIEN KUSTANNUKSIIN JA ONGELMAN SUURUUTEEN

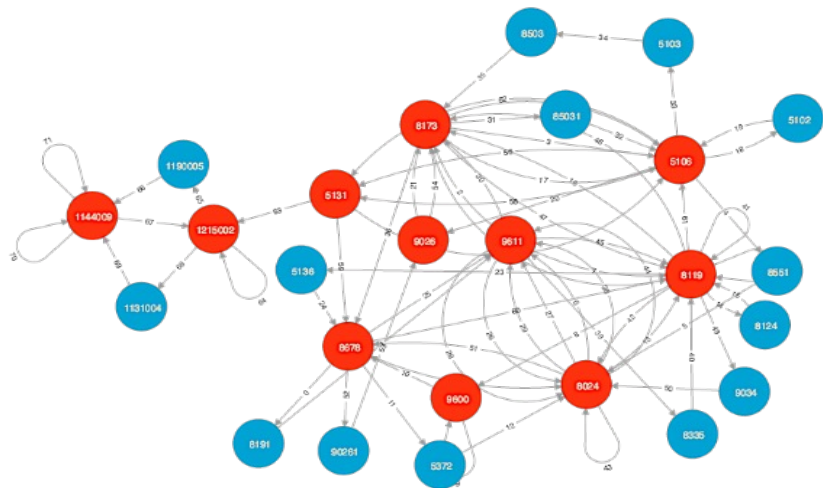
Mitä jokaisen lääkärin olisi hyvä tietää?

Jos haluat rakentaa laivan, älä pyydä ... keräämään puuta, jaa tehtäviä ja anna käskyjä, vaan saa ... kaipaamaan aavaa, päättymätöntä merta.

Antoine Marie Roger de Saint-Exupéry

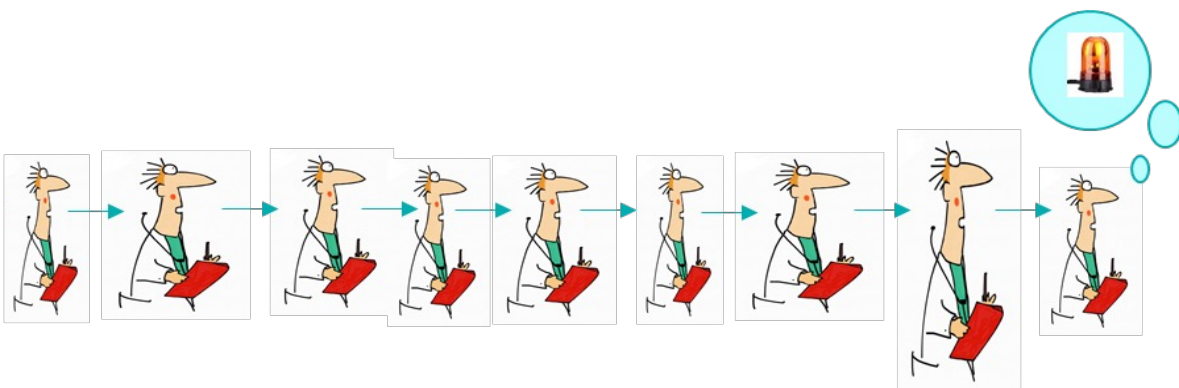


DIAGNOSOIMATTOMAN HARVINAISSAIRAAN POTILASPOLKU – MIKSI NÄIN?



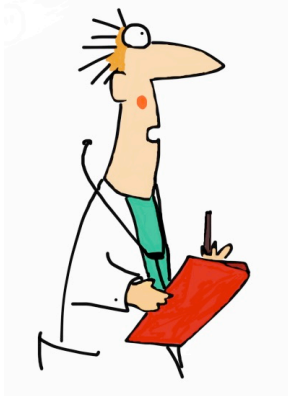
Tähän "syypäitä" ovat mm.

1. **Terveydenhuoltomme siiloutunut rakenne ja konsultaatiovaikeudet avoterveydenhuollosta**
2. **Väärät tai epäkypsät diagnosointiin käytetyt teknologiat tai tavat (mm. osaoptimointi)**
3. **Puuttuvat insentiivit**



**Paras tapa diagnosoida potilas on kuunnella ja tutustua
koko hänen tarinaansa**

HARVINAISSAIRAAN MAAILMA



Lääkäri

- sairauskeskeinen ajattelu (ESH)
 - varhainen diagnoosi
 - (lääke)hoito ja tutkimus
- lääketieteellisesti vaativan potilaan hoidon muut ulottuvuudet? (PTH!)
 - edes masennus?
 - moniammatillisuus?
- potilaan muun auttamisen resurssit?

Harvinaispotilas

- varhainen diagnoosi
- arjen sujuvuus?
- perheen taakka
 - vanhemmat
 - sisarukset
- yksinäisyys
 - koko perhe?
- parinmuodostus?
- seksuaaliterveys?
- itseohjautuvuus?
- tarvittavat avut ja tuet?
- taloudellinen tilanne?
- sairauden tilanne?
- kuntoutustarve?
- psykiatrisen tuen tarve?
- hoidon jatkuvuus
 - aikuisuuteen?
 - vanhuuteen?
- QoL/PROM?

Kela

- toimintakykyyn perustuvat arviot

Vammaispalvelut

- toimintakykyyn perustuvat arviot

Sosiaalitoimi

- maksukykyyn perustuvat arviot

Julkinen terveydenhuolto

- tehokkuus
- terveyshyöty, QALY
- kannattavuus
- kansalaisten yhdenvertaisuus

Kolmas sektori

- tehokkuus
- terveyshyöty/€
- kannattavuus
- (voitto)

PTH:N RESURSSIT , VAHVUUDET & ARVOSTUS VS. ESH:N SIILOT

- **Omalääkäri PARHAITEN**

- tuntee potilaansa KAIKKI sairaudet
- huomaa ja tunnistaa harvinaisten ilmiöiden kasauman
- saa paljon harjoitusta toiminnallisissa oireyhtymissä



- **Silti hän kohtaa PALJON ongelmia**

- **Uskallanko lähettää? Saanko lähettää? Onko minulla resursseja selvittää lisää? Luottaako potilas arviooni – puhumattakaan erikoissairaanhoidosta? Minne voin ohjata, kun tiedän potilaallani olevan diagnosoimattoman harvinaisen sairauden???**

*...rajoitettu pääsy kirjallisuuslähteisiin
...seulontakokeet tk:ssa "kiellettyjä"*



Harvinainen / ultraharvinainen

- Harvinainen (määritelmiä ≥ 295)
 - **<1:2000 (EU), max. 2750/Suomi**
 - keskiarvo <4:10 000
- “Ultraharvinainen” (määritelmiä ≥ 20)
 - **1:1 000 000-1:100 000, max. 55/Suomi**

Harvinaissairaudet

- **Kokonaislukumäärä** ei ole tiedossa → 7300 - >10 000
 - kaikissa syövässä harvinaisia muutoksia (suomalaiset 33 %)
 - **Yhteisesiintyvyys** 6-8 % + 33 % väestöstä?? (seuraava luento)
- **Löydetään** koko ajan lisää **uusia** (uudet omiikat)
 - 30-97 % (>50 %) niistä, joilla vaikuttaisi olevan geneettinen sairaus jää **ilman dg**
 - **Uusia 2010-2021** 948 kpl (IRDIRC)
 - 2015-21 yksin Japanissa 39 kpl
 - 2020-22 uusia immuunivajeita 55 kpl
 - 2016-→2022 oppikirjaan uusia aineenvaihduntasairauksia 600 kpl
- **Kokonaiskustannukset** - suurkuluttajia
 - Esh (HUS \geq 18%) → **Suomessa min. 1.4 miljardia euroa/v**

Value-based healthcare-tietoja EI saatavilla Suomesta/muualta

HARVINAISSAIRAAN POTILASPOLKU

> 60 000 harvinaissairasta

- Analyysistä poissuljettiin väistämättömät kustannukset:

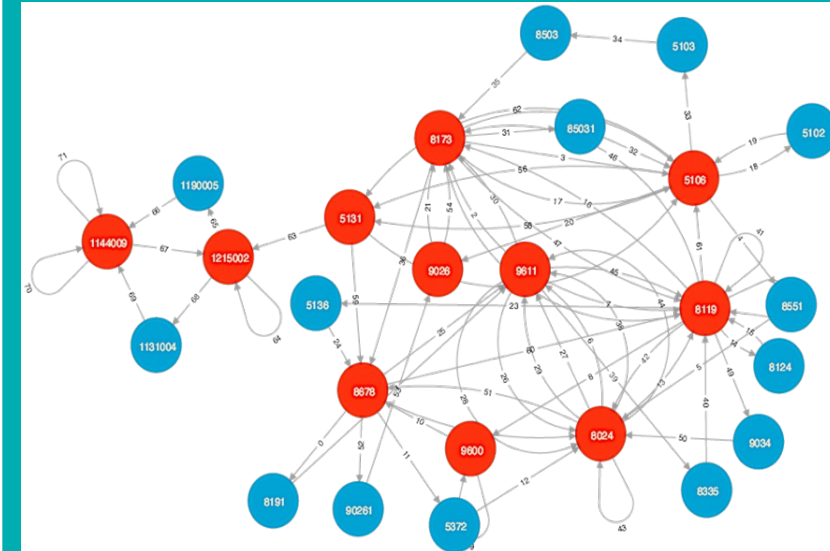
- Ikä <1 diagnoosihetkellä
- Kustannukset +/- 3 kk diagnoosin ympärillä
- <5 diagnosoitua 5 v ajalta (ultraharvinaiset)

- Kalliit potilaat (kalleus vs. kärsimys??)

- 1000 kalleimmassa potilaassa
 - Kallista saattoi olla
 - Tukihoidot ennen diagnoosia (tehokasta hoitoa olisi saatavilla)
 - Diagnosoida ja hoitaa
 - Hoitaa

Erittäin merkittävää **HUKKAKÄYTTÖÄ** viivästyneen diagnoosin johdosta

- **Kohortissa oli 99 diagnoosia, joissa 1.5-47x kulunki ennen dg ja kohdennettua hoitoa**



Tyypillinen potilaspolku kalleimmassa ryhmässä

- Pallot ovat yksiköitä
- Punaiset pullonkauloja (ping pong)
- Nuolet kuvaavat konsultaatioita ja siirtoja

MITEN LÖYDÄN HARVINAISSAIRAAN?

Hahmontunnistusta

- General impression, size and shape ("jizz")

→ **Koko elämänkaaren & sukuanamneesi**



Potilaan tai perheen taudinkuva oli vaihteleva, epätyypillinen tai kyseessä oli aiemmin tuntematon sairaus: ~38-53 % löytyy dg

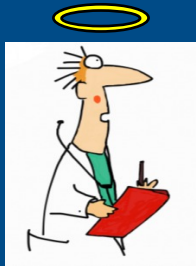
- Jos taudinkuva on selkeä: jopa 81 %:lle löytyy diagnoosi



MITEN LÖYDÄN HARVINAISSAIRAAN 1

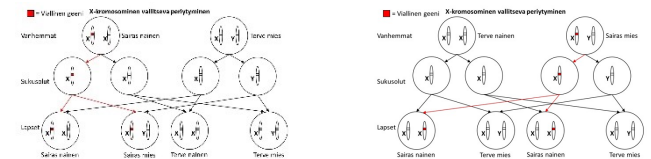
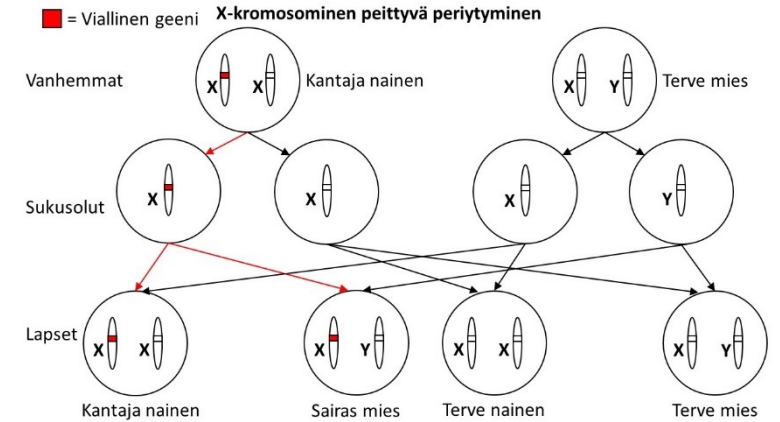
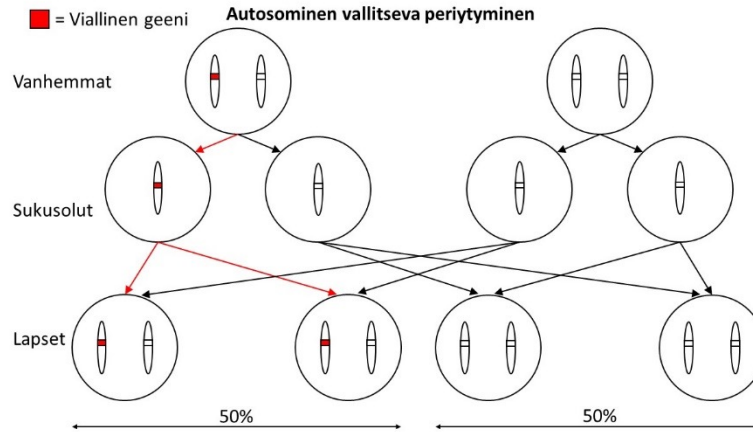
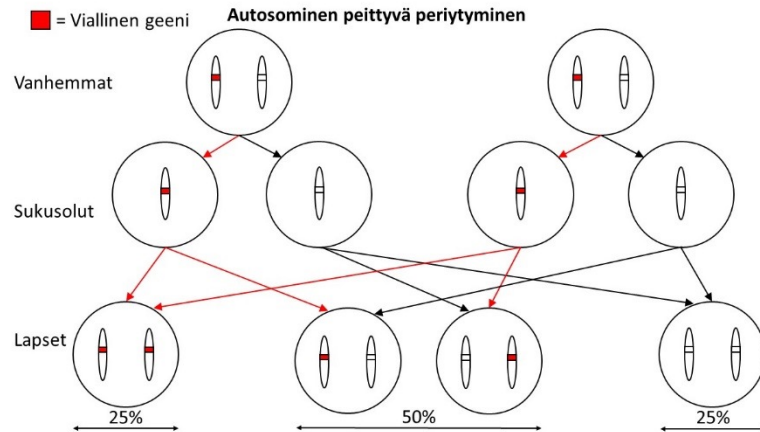
Ilmiasu

Perheessä tai suvussa on samanlainen löydös tai sairaus



Tarkennuksia ja esimerkkejä

- **Sukuanamneesissa** on huomioitava tavallisimpien **vallitsevasti** tai **väistävasti** periytyvien sairauksien lisäksi myös vaikeammin havaittava **X-kromosomaalinen (useimmiten peittyvä) 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



MITEN LÖYDÄN HARVINAISSAIRAAN 2

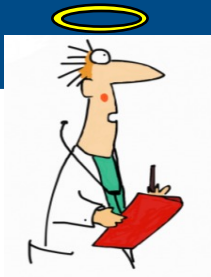
Ilmiasu	Tarkennuksia ja esimerkkejä
Yksikin erittäin harvinainen tutkimuslöydös tai ongelma	<ul style="list-style-type: none">• Harvinaisen taudinaiheuttajan infektio esim. ilman matkustusanamneesia ja/tai muuta altistavaa tunnettua tekijää• Poikilodermassa kummallinen aurinkoalueen ihottuma, jossa voimakasta punoitusta, ihon atrofiaa ja telangiektasioita sekaisin• Alkaptonuriassa virtsa voi muuttua seisoessaan likaisen mustanharmaaksi tai vauvan vaipoissa olla tummia läikkiä• Ataksia on vain ajoittaista ja onkin aineenvaihduntasairauden ilmiasu• Perinnöllisessä fruktoosi-intoleranssissa nähtävä potilaan kyvyttömyys syödä sokeria, marjoja tai hedelmiä oksentamatta tai pahoin voimatta vauvaiästä lähtien
Hyvin tutkittu ja objektiivisesti todettu sairaus on omituinen, eikä se sovi hyvin tunnettujen yleisempien sairauksien diagnostisten kriteerien puitteisiin.	<ul style="list-style-type: none">• Tunnetun sairauden epätyypillisen varhainen alkamisikä ja poikkeavan varhaiset, vaikeat komplikaatiot kuten jo lapsella tai nuorella aikuisella todettava aivoverenvuoto 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

MITEN LÖYDÄN HARVINAISSAIRAAN 3

Ilmiasu	Tarkennuksia ja esimerkkejä
Selittämätön akuutti, toistuva tai normaalihoitolle resistentti, itsessään harvinainen tai tavallinen oirekuva, tai oirekuva toistuvasti uusiutuu pian lääkityksen tai muun hoidon lopettamisen jälkeen	<ul style="list-style-type: none">• Toistuvat keuhkokuumeet ilman tunnettua keuhkojen rakenteellista häiriötä immuunihäiriöissä• Toistuvat kammiotakykardiat perinnöllisissä sydänsairauksissa• Toistuvat tajunnan tason laskut ja sekavuus missä iässä tahansa, etenkin, jos löydöksen laukaiseva tekijä on paasto, liikunta, kuumetauti, synnytyksen jälkivaihe, ruokavalion huomattava muutos kuten perinnöllisissä hyperammonemioissa• Toistuva rabdomyolyysi (myopatiat, aineenvaihduntasairaudet), toistuvat nekrotisoivat faskiitit, ihon pyoderma gangrenosum tai enkefaliitit immuunihäiriöissä
Omituinen neurologis(psykiatrinen) ongelma ja/tai älyllinen taantuma, ei sovellu tavanomaiseen dg	<ul style="list-style-type: none">• Epätavallisessa iässä tapahtuva älyllinen taantuma, kuten perinnöllinen dementia, varhaislapsuuden etenevä neurologinen kertymänsairaus tai aikuisella, jolla on aiemmin lievä kehitysvamma, onkin Phelan-McDermid-oireyhtymä ja hän alkaa menettää opittuja kykyjä

MITEN LÖYDÄN HARVINAISSAIRAAN 4

Ilmiasu	Tarkennuksia ja esimerkkejä
<p>Useita objektiivisia, harvinaisia löydöksiä, etenkin, jos ne kohdentuvat eri solu-/elinryhmiin tai useammalle hermoston tasolle. Suuri osa harvinaissairauksista on oireyhtymiä → harvinaisten ilmiöiden kasauma, potilas voi myös olla taudin eri ilmenemismuodoista monella erikoisalalla , mutta näille yhteistä syytä ei ole haettu</p>	<ul style="list-style-type: none">• Monissa immunitietin perinnöllisissä häiriöissä todettavat bronkiektasiat ja pernan suurentuma• Pseudoxanthoma elasticum: silmän verkkokalvosairaus ja hämäräsokeus, ihon vaaleat papulat eli pseudoksantoomat ja perifeerinen ahtauttava valtimonkovettumatauti• X-kromosomaalinen adrenoleukodystrofia: myelopatian spastisuus ja Addisonin tauti• Gaucherin tauti: luusto-ongelmat, trombosytopenia ja suuri perna tai maksa• Ektodermaalinen dysplasia ja anhidroosi: kyvyttömyys hikoilla ja hampaiden poikkeava muoto ja väri• Monen hermoston osan samanaikainen tai perättäinen tulehdus kuten neuromyelitis opticassa näköhermon ja selkäytimen tulehdukset• Useamman tai kaikkien veren solulinjojen vähäisyys verisairauksissa tai immuunihäiriöissä



ELI MITEN LÖYTÄÄ HARVINAISSAIRAUS ?

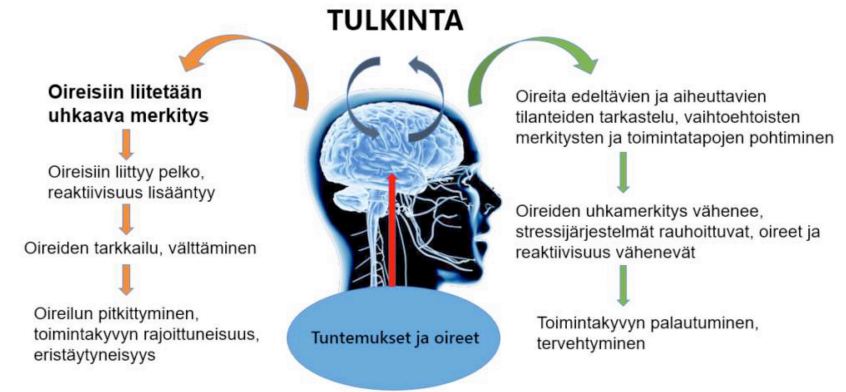
- ONGELMA ON OBJEKTIVISESTI TODETTAVISSA

- Positiivinen sukuanamneesi
- Selittämätön tai harvinainen omituinen ongelma(t): **LÖYDÖS**
- Harvinaisten ilmiöiden kasauma – useampi harvinainen ilmiö samalla potilaalla
- Uusiutuva harvinainen ilmiö
- Ilmiö itsessään on tavallinen tai ei-harvinainen, mutta se toistuu "liian usein ja liian vakavana"
- Akuutti selittämätön, toistuva tai tavanomaiselle hoidolle resistentti sairaus missä iässä tahansa – kenties poikkeava ärsykekin
- Samanaikaisesti useamman elinjärjestelmän spesifejä sekä systeemisiä merkkejä
- **Potilaan ja suvun diagnoosi on jäänyt "kesken"**



TOIMINNALLISET OIREYHTYMÄT

- **3-5 % väestöstä** potee pitkittyneitä, toimintakykyä vaikeasti rajoittavia häiriöitä ja oireyhtymiä, joiden syy jää epäselväksi esh:n tutkimusten jälkeen
- **Hyvä katsaus (rajauksin)**
[Toiminnalliset oireistot | Työterveyslaitos \(ttl.fi\)](https://www.ttl.fi/)
- **Emme tiedä vielä läheskään kaikkea – leimaava asenne on usein huono**
- **Fibromyalgia: autoimmunteetti takajuuren ganglioiden satelliittisoluille**
- **Vaikea CSF/ME: ainakin mitokondrioiden toimintahäiriö!**



TAULUKKO 1. ESIMERKKEJÄ TOIMINNALLISTEN HÄIRIÖIDEN KIRJOSTA ERIKOISALOITTAIN

Erikoisala	Tavallisia toiminnallisia oireyhtymiä
Allergologia	Monikemikaaliherkkyys, sähköherkkyys
Anestesiologia	Kipuoireyhtymä
Gastroenterologia	Ärtynyt paksusuoli, toiminnallinen oksentelu
Gynekologia	Lantion kiputilat, PMS
Ihotaudit	Pruritus, toiminnallinen purpura
Infektiosairaudet	Krooninen väsymysoireyhtymä , krooninen keskushermostoborrelioosi
Kardiologia	Epätyypilliset rintakivut ja rytmihäiriöt, posturaalinen ortostaattinen takykardia
Keuhkosairaudet	Epätyypillinen astma, hyperventilaatio
Korva-nenä-kurkkutaudit	Toiminnallinen äänihuulisalpaus, toiminnallinen tinnitus, ääni- ja nielemishäiriöt tai globus
Leukakirurgia	Temporomandibulaarinivelen dysfunktio, epätyypilliset suun alueen kiputilat
Neurokirurgia	Lievän aivovamman epätyypilliset jälkitilat
Neurologia	Toiminnalliset kohtausoireet, halvaukset, vapina ja dystonia
Odontologia	Amalgaamioireyhtymä, kasvokivut
Ortopedia	Whiplash-oireet
Reumatologia	Fibromyalgia
Työlääkätiede	Ympäristöherkkyys, monikemikaaliherkkyys

"OBJEKTIIVISET LÖYDÖKSET"

Sudenkuopat

- **Psykiatriset** oireet (primaarit/sekundaariset) voivat olla osa kokonaisuutta tai seurausta potilaan kujanjuoksusta
- **Yksittäinen episodi ei välttämättä poikkea tavallisesta!** "Tavallinen keuhkokuume", kognition lasku, epilepsia
- **Harvinaissairaus ei estä samanaikaista toiminnallista oireyhtymää**

Diagnostiikan perusta

- **Huolellinen status**
 - Usein status on aivan normaali tai poikkeava vain akuuttitilanteessa tai "poikkeava vain syvemmällä"
 - Iho/kynnet/hiukset/hampaat, maksa, perna, imusolmukkeet, silmät (cornea, linssi, retina, näköhermo), sydän (kuuntelulöydös etukumarassa ja ekspiriumissa, aiempi sivuääni häviää)
- **Koko elämänkaaren kattava anamneesi !**
 - sukuanamneesi
 - taudinkulku ja kaikki sairaudet
- **Potilaan kuunteleminen**
 - jos hän sanoo olevansa hyvin poikkeava, hän aika usein on... (vs. toiminnalliset sdr:t)



KIITOS!! → KYSYMYKSIÄ?

MITEN KOHDATA POTILAS JA JOS EPÄILY HERÄÄ
MITEN JOHTAA ITSEÄN: SEURAAVA LUENTONI

