

JAANA LÄHDETIE

dosentti, LKT, lastenneurologian ja perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, eläkkeellä
Turun yliopisto ja TYKS,
lastenneurologian vastuualue

KIRJALLISUUTTA

- Ryder S, Leadley RM, Armstrong A ym. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:79. doi: 10.1186/s13023-017-0631-3
- Bhatt JM. The epidemiology of neuromuscular disease. *Neurol Clin* 2016;34:999-1021.
- Orphanet Report Series, Rare Diseases Collection 2020;1:1-78. www.orpha.net
- Longinetti E, Regodon Wallin A, Samuelsson K ym. The Swedish motor neuron disease quality registry. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018;19:528-37.
- Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol* 2019;32:771-6.
- Benjaminson E, Alstadhaug KB, Gulsvik M ym. Amyotrophic lateral sclerosis in Nordland County, Norway, 2000-2015: prevalence, incidence, and clinical features. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018;19:522-7.
- Lefter S, Hardiman O, Ryan AM. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. *Neurology* 2017;88:304-13.

Kuinka yleisiä ovat lihastaudit Suomessa?

- Lihastautiteijä sairastavien tarkkaa määrää Suomessa ei tiedetä. Kirjallisuuden perusteella luvun arvioidaan voivan olla jopa lähes 17 000.
- Uudet, kalliit hoidot vaativat huolellista seurantaa.
- Kattavalla kansallisella lihastautirekisterillä olisi suuri merkitys hoidon kehittämisen, kansainvälisen yhteistyön ja resurssien suuntaamisen kannalta.

Lihastaudit eli neuromuskulaaritaudit ovat heterogeeninen ryhmä harvinaistauteja, joita sairastavien määrästä Suomessa ei ole tarkkoja tietoja. Ryhmään kuuluvat sekä myopatiat eli itse lihaskudoksen taudit että hermo-lihasliitoksen taudit, motoneuronitaudit ja perifeeriset, motorisia hermoja vaurioittavat polyneuropatiat.

Tämä katsaus perustuu uusimpiin epidemiologiisiin lähteisiin, joiden perusteella on laskettu arviot lihastautiteijä sairastavien henkilöiden lukumäärästä Suomessa. Tiedolla on huomattavaa käytännön merkitystä.

Lihastaudit ovat harvinaisia sairauksia, eli niitä sairastaa harvempi kuin 1:2 000. Osa on erittäin harvinaisia tauteja, joita sairastaa harvempi kuin 1:50 000. Suuri osa neuromuskulaaritaudeista on geenivirheen aiheuttamia, mutta osa on hankinnaisia.

Taudinkuvat vaihtelevat vähäoireisista vaikeisiin, eteneviin ja ennenaikaiseen kuolemaan johtaviin sairauksiin. Osa taudeista ilmenee lapsuudessa, joskus jopa vastasyntyneellä, osa nuoruudessa ja työiässä, mutta moni tauti tulee esiin vasta ikävuosien karttuessa ja sairastavuus painottuu vanhusväestöön.

painopisteenä on päivittäisen arjen helpottaminen kuntoutuksen avulla. Apuvälineillä, joihin kuuluvat mm. rollaattori, pyörätuoli, sähköpyörätuoli, yskimisapu- ja hengitystukilaitteet, on tärkeä merkitys. Parantumattoman taudin eteneminen merkitsee käytännössä avun tarpeen ja hoitokustannusten voimakasta lisääntymistä (1).

Lääkkeitä, geeniterapiaa ja solunsiirtoja lihastautiteihin kehitetään parhaillaan aktiivisesti, ja paljon kliinisiä lääketutkimuksia on meneillään. Lääkevalvontaviranomaiset eivät kohdista harvinaistautien lääkkeisiin samoja vaatimuksia kuin muihin lääkkeisiin, ja tämä on tiedostettu lääketeollisuudessa sillä seurauksella, että erittäin harvinaisiin sairauksiinkin kehitellään lääkkeitä. Soveltuvista lääkkeistä odotetaan saatavan huomattavia voittoja laittamalla niille tähtitieteellinen hinta.

Kun on punnittavana kalliin uuden hoidon käyttöönotto, herää kysymys, kuinka paljon kyseistä sairautta sairastavia on ja minkälaisen taakan tauti aiheuttaa. Sairauden aiheuttamalla taakalla voidaan tarkoittaa ennenaikaista kuolleisuutta, toimintakyvyn heikkenemisen astetta ja kestoja, kertyviä kustannuksia ja henkistä kärsimystä.

Kehittyneissä länsimaissa yhteiskunnan kannalta suurin taakka aiheutuu Duchennen lihastautista, spinaalisesta lihastatrofiasta, ALS-taudista ja kroonisesta inflammatorisesta demyelinoivasta polyneuropatiasta (CIDP) (2). Mutta onko tilanne sama Suomessa? Voidaanko ulkomaisista tutkimuksista tehdä päätelmiä vai eroavatko suomalaisten sairaudet muista merkittävästi? Miten saisimme selville tarkemmin lihastautipotilaiden määrän ja hoidon tarpeen?

Aineisto ja menetelmät

Selvityksessä käytettiin kirjallisuushakua PubMed- (Medline) ja EMBASE-tietokannoista ja

Lääkkeitä, geeniterapiaa ja solunsiirtoja lihastautiteihin kehitetään aktiivisesti.

Yhteistä näille taudeille on, ettei näihin päiviin asti ole ollut olemassa parantavaa hoitoa. Lastenneurologit ja aikuisneurologit ovat vastuussa lihastautien diagnostiikasta ja erikoissairaanhoidosta. Hoito on monessa vaikeassa taudissa, kuten Duchennen lihastatrofiassa (DMD) tai motoneuronitaudeissa eli spinaalisessa lihastatrofiassa (SMA) ja amyotrofisessa lateraaliskleroosissa (ALS), haastavaa ja usean erikoisan osaamista vaativaa tiimityötä. Sen

LIITEAINEISTO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 10/2021



- 8 Penttilä S, Jokela M, Bouquin H, Saukkonen AM, Toivanen J, Udd B. Late onset spinal motor neuropathy is caused by mutation in CHCHD10. *Ann Neurol* 2015;77:163–72.
- 9 Udd B, Juvonen V, Häkämies L ym. High prevalence of Kennedy's disease in Western Finland – is the syndrome underdiagnosed? *Acta Neurol Scand* 1998;98:128–33.
- 10 Lund A, Udd B, Juvonen V, Andersen PM ym. Multiple founder effects in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA, Kennedy disease) around the world. *Eur J Human Genetics* 2001;9:431–44.
- 11 Marttila M, Kytövuori L, Helisalmi S ym. Molecular epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease in Northern Ostrobothnia, Finland: A population-based study. *Neuroepidemiol* 2017;49:34–9.
- 12 Barreto LC, Oliveira FS, Nunes PS ym. Epidemiologic study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A systematic review. *Neuroepidemiol* 2016;46:157–65.
- 13 Braathen GJ, Sandb JC, Lobatob A, Høyerc H, Russella MB. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth in the general population. *Eur J Neurol* 2011;18:39–48.
- 14 Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF. Incidence and prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiol* 2019;52:161–72.
- 15 Hehir KM, Silvestri NJ. Generalized myasthenia gravis: classification, clinical presentation, natural history, and epidemiology. *Neurol Clin* 2018;36:253–60.

hakusanoja ”prevalence”, ”incidence” ja ”epidemiology” yhdistettynä ”neuromuscular disease”-hakusanaan tai yksittäisten tautien nimiin. Harvinaisten tautien luettelo, jonka kansainvälinen asiantuntijaverkosto Orphanet on laatinut, oli kolmantena tietolähteenä (3).

Taudin esiintyvyy- ja ilmaantuvuustietoja kerättiin priorisoiden tuoreimpia tuloksia, systemaattisten tautikohtaisten katsausten ja meta-analyyssien tuloksia sekä Suomen tai Pohjoismaiden, Euroopan ja Yhdysvaltain tietoja.

Jos sairauden epidemiologiasta oli meta-analyyssitietoa saatavilla, siinä ilmaistuja 95 %:n luottamusvälin arvoja käytettiin, kun arvioitiin tapausten pienintä ja suurinta määrää Suomessa. Jos meta-analyyssiä ei ollut, otettiin huomioon pienin ja suurin Orphanetissa tai hyvässä julkaisuissa todettu esiintyvyys tai ilmaantuvuus. Tapausten määrän arvioimiseksi saatu luku kerrottiin pääsääntöisesti Suomen väkiluvulla eli 5,5 miljoonalla. Esiintyvyyden perusteella arvioidut potilaiden enimmäismäärät pyöristettiin lähimpään kymmeneen. X-kromosomaalisissa taudeissa huomioitiin sukupuoli.

Alle 16-vuotiaiden määränä pidettiin 1 miljoonaa. Ennen aikuisikää kuolemaan johtavien tautien kohdalla käytettiin ilmaantuvuutta tai syntymäprevalenssia, ja Suomessa vuosittain syntyvien lasten määränä pidettiin 50 000:ta, josta puolet poikia.

Kaikista lihasteudeista ei ollut riittävän tarkkaa tietoa saatavissa. Tautien yleisyysjärjestys laadittiin sen mukaan, miten paljon enimmillään kyseistä tautia sairastavia olisi julkaisujen tietojen perusteella laskettuna Suomessa.

Suomessa tietyt taudit ovat yleisempiä kuin muualla.

Koska neuromuskulaaritaudeilla on usein monta eri nimeä ja kansainvälinen tautiluokitus ICD-10 on niiden osalta epätarkka, yhdistettiin taulukoissa selvyuden vuoksi taudin nimeen harvinaistautien luokittelun koodinumero, ORPHA-koodi, ja geneettisissä taudeissa myös perinnöllisten tautien luettelon MIM-koodi, jotta tilastojen kansainvälinen vertailu olisi helpompaa.

- 16 Suominen T, Bachinski LL, Auvinen S ym. Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *Eur J Hum Genet* 2011;19:776–82.
- 17 Lindberg C, Bjerkne F. Prevalence of myotonic dystrophy type 1 in adults in Western Sweden. *Neuromuscul Disord* 2017;27:159–62.

Tulokset

Kirjallisuuskatsauksen perusteella esiintyvyydeltään yleisimmät neuromuskulaaritaudit anatomisesti jaoteltuina ovat

1) selkäytimen etusarven motoneuronitau- deista amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS) (4–7), myöhään alkava spinaalinen motoneuronisairaus (LOSMoN) (8) ja spinaalinen ja bulbaarinen motoneuronitauti (SBMA) eli Kennedyn tauti (9,10)

2) perifeerisistä neuropatioista, jotka vaurioitavat sekä motorisia että sensoria hermoja, Charcot-Marie-Toothin taudin tyypit 1 ja 2 (CMT1 ja CMT2) (11–13), haurashermo-oireyhtymä (HNPP) (7,11) ja krooninen inflammatorinen polyneuropatia (CIDP) (14)

3) hermo-lihasliitoksen sairauksista myasthenia gravis (MG) (15)

4) lihaskudoksen sairauksista Suomessa myotonisen dystrofian tyypit 1 ja 2 (DM1 ja DM2) (16,17), Beckerin lihasdystrofia (BMD) (7,18), distaaliset myopatiat, etenkin tibiaalinen lihasdystrofia ja Welanderin distaalinen myopatia (19–21); yleisyysjärjestyksessä seuraavina ovat kasvo-hartiaseudun dystrofia (FSHD) (23), hartia-lantiodystrofiat (LGMD) (22,23), dermatomyosiitti (24), polymyosiitti (24,25), synnynäinen myotonia (26,27) ja mitokondriotaudit (28).

Julkaistujen esiintyvyysslukujen perusteella lasketut 25 yleisimmän lihassairauden tai lihassairausryhmän potilaiden enimmäismäärät on esitetty taulukossa 1. Kyseessä on puhtaasti laskennallinen arvio, eikä se perustu mihinkään sairaala-aineistoon. Yksityiskohtaisesti käytetyt esiintyvyydet sekä potilasmäärän pienin ja suurin arvio näissä ja eräissä vielä harvinaisemmissa taudeissa on esitetty liitetäulukossa artikkelin sähköisessä versiossa (Liitetäulukko 1, www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 10/2021).

Noiden 25 yleisimmän lihassairauden tai sairausryhmän joukkoon kuuluu monta sellaista, jonka esiintyvyys vaikuttaa olevan Suomessa suurempi kuin muissa maissa verrattaessa Orphanetin julkaisemiin lukuihin (taulukko 1). Suomessa arvioidaan esiintyvän suhteellisesti enemmän myotonisen dystrofian tyyppiä 2 (DM2), distaalisia myopatioita, LOSMoN-tautia, Kennedyn tautia ja synnynäistä myotoniaa.

Neuromuskulaaritauteja sairastavien kokonaismäärän laskeminen on julkaistujen esiintyvyysslukujen suuren hajonnan vuoksi haastavaa.

18 Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Nathalie J. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2014;24:482–91.

19 Palmio J, Jokela M, Sandell S, Suominen T, Penttilä S, Udd B. Distaaliset myopatiat - laajeneva kirjo erilaisia tauteja myös Suomessa. *Duodecim* 2016;132:1635–44.

20 Norwood FL, Harling C, Chinnery PF ym. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009;132:3175–86.

21 Hackmann P, Sarparanta J, Lehtinen S ym. Welander distal myopathy is caused by a mutation in the RNA-binding protein TIAL1. *Ann Neurol* 2013;73:500–9.

22 Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R ym. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiol* 2014;43:259–68.

23 Taghizadeh E, Rezaee M, Barreto GE, Sahebkar A. Prevalence, pathological mechanisms, and genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: A review. *J Cell Physiol* 2019;234:7874–84.

24 Yang SH, Chang C, Lian ZX. Polymyositis and dermatomyositis – challenges in diagnosis and management. *J Translat Autoimm* 2019;2:100018. doi: 10.1016/j.jtauto.2019.100018

25 Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg J-E, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: A systematic review. *Rheumatol (Oxford)* 2015;54:50–63.

26 Baumann P, Myllylä VV, Leisti J. Myotonia congenita in Northern Finland: an epidemiological and genetic study. *J Med Genet* 1998;35:293–6.

27 Sun C, Tranebjaerg L, Torbergson T, Holmgren G, Van Ghelue M. Spectrum of CLCN1 mutations in patients with myotonia congenita in Northern Scandinavia. *Eur J Hum Genet* 2001;9:903–9.

28 Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y ym. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann Neurol* 2015;77:753–9.

29 Crisafulli S, Sultana J, Fontana A ym. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: An updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:141–60. doi: 10.1186/s13023-020-01430-8

30 Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ ym. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:124–39. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8.

TAULUKKO 1.

Laskennallisesti yleisimmäksi arvioidut lihastaudit tai tautiryhmät Suomessa

Arvio 25 taudin potilaiden enimmäismäärästä suurimpien kirjallisuudessa esitettyjen esiintyvyyksien mukaan. Potilasmäärä on pyöristetty lähimpään kymmeneen. Prevalenssit ja alimmat arviot potilasmäärästä ovat sähköisessä liitemateriaalissa. Luettelo on suuntaa-antava. et = ei tiedossa.

Arvioitu yleisyysjärjestys-Suomessa / muualla (3)	Sairaus tai sairausryhmä	Lyhenne	Korkein arvio potilasmäärästä Suomessa	Viitteet
1. /11.	Myotoninen dystonia tyyppi 2	DM2	3 000	16
2. /1. ¹	Charcot–Marie–Toothin polyneuropatia tyyppi 1	CMT1	2 070	11, 13
3. /3.	Myotoninen dystonia tyyppi 1	DM1	1 990	16
4. /1. ¹	Charcot–Marie–Toothin polyneuropatia tyyppi 2	CMT2	1 980	11, 13
5. /et	Tibiaalinen dystrofia		1 200	19
6. /2.	Myasthenia gravis		1 100	15
7. /et	Dermatomyosiitti		550	24
8. /et	Welanderin distaalinen myopatia		550	21
9. /19.	Synnynäinen myotonia		500	26, 27
10. /9.	Amyotrofinen lateraaliskleroosi	ALS	460	4–7
11. / et	Polion myöhäisoiireyhtymä		440	41
12. /et	Spinaalinen ja bulbaarinen motoneuronitauti eli Kennedyn tauti	SBMA	420	7,–43
13. /5.	Polymyosiitti		400	24, 25
14. /8.	Hartia-lantiodystrofiat anoktaminopatiat kalpainopatia	LGMD (120) (60)	280 280 20	22, 23 44 20
15. /7.	Duchennen lihasdystrofia	DMD	280	29
16. /et	Haurashermo-oiireyhtymä	HNPP	260	7, 11
17. /6.	Kasvo-hartiaseudun dystrofia	FSHD	250	23
18. /10.	Krooninen inflammatorinen demyelinisoiva polyneuropatia	CIDP	240	14
19. /et	Myöhään alkava spinaalinen motoneuronisairaus	LOSMoN	220	8
20. /20.	Beckerin lihasdystrofia	BMD	190	7, 18
21. /4.	Mitokondriaudit		160	28
22. /13.–15.	Spinaalinen lihasatrofia tyyppit 1, 2 ja 3	SMA	150	31
23. /et	Periodinen paralyysi		100	7
24. /et	Kollageeni VI -taudit (Bethlem myopatia ja Ullrichin lihasdystrofia)		90	20, 45
25. /et	X-kromosomaalinen CMT		90	3

¹ Molemmat CMT-tyypit yhdessä yleisin

Yhteenlaskettu arvio potilasmäärästä Suomessa on pienimmillään 7 000 ja enimmillään 16 820 (taulukko 1).

Uusien tapausten ilmaantuvuus ei ole suoraan verrannollinen esiintyvyyteen (taulukko 2). Aikuisiällä ilmenee eniten amyotrofista lateraaliskleroosia. Se voi etiologialtaan olla mono- tai polygeeninen. ALS:n ilmaantuvuus on suuri esiintyvyyteen nähden, koska se on vakava sairaus, jossa keskimääräinen elinaika diagnoosin jälkeen on vain 24–50 kuukautta (4,5). Aikuis-

issä tehdään myös lisääntyvässä määrin uusia myotonisen dystrofian diagnooseja, kun geenitestausta yleistyy ja oireettomia tai vähäoireisia-kin diagnosoidaan (16,17). Muista kuin geneettisistä taudeista yleisimmin diagnosoidaan myasthenia gravista (3,15), dermatomyosiittia (3), polymyosiittia (3) ja kroonista inflammatorista polyneuropatiaa (14) sekä inklusiokappalemyosiittia (25), jotka ovat harvoin lasten sairauksia.

Charcot–Marie–Toothin taudin diagnooseja



TAULUKKO 2.

Kymmenen lihastaudin tai tautiryhmän ilmaantuvuus Suomessa

Ilmaantuvuus tai syntymäprevalenssi ryhmiteltyinä etiologian mukaan ja kirjallisuuden perusteella lasketut arviot uusien tapausten määrästä vuosittain. Kaikista neuromuskulaaritaudeista ei löydy ilmaantuvuuslukuja.

Etiologinen ryhmä ja sairaus	ORPHA-koodi	Ilmaantuvuus (uudet tapaukset /100 000/v) tai syntymäprevalenssi (uudet tapaukset vuosi-ikäluokassa /100 000)	Arvioitu uusien tapausten määrä Suomessa /vuosi	Viite
Monogeeninen				
Duchennin lihasdystrofia	98 896	15,1–23,6 ¹	4–6	3, 29
Spinaalinen lihasatrofia		3,4–14,7 ²	2–7	2
tyypit 1, 2 ja 3 yhteensä				
SMA tyyppi 1	83 330	3,6–5,5 ²	3	30, 31
SMA tyyppi 2	83 418	1,9–2,0 ²	1	30, 31
SMA tyyppi 3	83 419	1,7–2,8 ²	1	30, 31
Nemaliiniomyopia	607	2 ²	1	32
Mono- tai polygeeninen				
Amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS)	803	2,1–3,8 ³	116–209	4, 5
Polygeeninen				
Monimuotoinen artrogrypoosi	1 037	5,7 ²	3	3
Ei-geneettinen				
Myasthenia gravis	589	0,4–3,0 ³	28–165	3, 15
Dermatomyosiitti	221	0,1–1,0 ³	6–55	3
Polymyosiitti	732	0,4–0,8 ³	22–42	3
Krooninen inflammatorinen demyelinisoiva polyneuropatia (CIDP)	2 932	0,3 ³	17	14
Inklusiokappalemyosiitti (IBM)	611	0,09 ³	5	48

¹ 25 000 vastasyntynyttä poikaa/vuosi

² 50 000 vastasyntynyttä/vuosi

³ 5,5 miljoonaa

- 31 Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord* 2000;10:1–9.
- 32 Cassandrini D, Trovato R, Rubegni A ym. Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools. Review. *Ital J Pediatr* 2017;43:101–16.
- 33 Austin CP, Cuttillo CM, Lau LPL ym. Future of rare disease research 2017–2027: An IRDiRC perspective. *Clin Transl Sci* 2018;11:21–7. doi: 10.1111/cts.12500
- 34 Harvinaisten sairauksien kansallinen ohjelma 2019–2023. Sosiaali- ja terveysministeriö. Raportteja ja muistioita 2019:49.

tehdään sekä lastenneurologian että aikuisneurologian klinikoissa. Oireiston vaikeusaste vaihtelee lievästä vaikeaan taudin eri alatyypeissä. Etiologialtaan monogeenisiä sairauksia, joita diagnosoidaan eniten lapsuudessa, ovat Duchennin lihasdystrofia (3,29), spinaalisen lihasatrofian eri alatyypit (2,30,31), nemaliiniomyopiat (32) sekä dystroglykanopatioihin lukeutuvat Walker–Warburgin oireyhtymä (3), FKRP-myopia (fukutin-related protein) (3) ja lihas-silmä-aivo-oireyhtymä (MEB) (3). Vastasyntyneisyysaikana ilmenee myös etiologialtaan avoin, lähinnä polygeeninen monimuotoinen artrogrypoosi (3).

Pohdinta

Tautien esiintyvyydessä on tunnetusti maantieteellisiä eroja. Potilasmäärän arvioiminen maiden maiden lukujen tai monikansallisten aineistojen pohjalta voi johtaa harhaan. Suomen asutushistoriaan perustuva väestön geneettinen erityislaatuisuus näkyy siinä, että meillä tietyt taudit ovat yleisempiä kuin muualla.

Suomessa on voimakas perustajamutaation vaikutus useassa taudissa, mm. Charcot–Marie–Toothin taudin tyypissä 2(11), synnynnäisessä myotoniassa (26) ja tibiaalisessa dystrofiassa (19). Esimerkiksi synnynnäisen myotonian poikkeuksellisen korkean esiintyvyyden Pohjois-Suomessa selittää *CLCN1*-geenin variantti *p.Arg894Ter*, joka gnomAD-tietokannan mukaan on Suomessa viisi kertaa niin yleinen kuin muualla Euroopassa. Kennedyn taudissa perustajamutaatio lienee skandinaavista alkuperää (10). Toisaalta Suomessa on eräitä sairauksia hyvin vähän tai ei lainkaan, kuten mm. Pompey tautia tai Miyoshin myopatiaa (19).

Käytännön näkemys lihastautipotilaiden määrästä poikkeaa laskennallisista arvoista, koska etiologia on syystä tai toisesta avoin melko suurella osalla potilaista. Diagnostiikan parantaminen on selvästi tarpeen. Harvinaissairauksissa tavoitteeksi on asetettu, että diagnostiikkiin päästään yhden vuoden kuluessa (33,34). Velton vastasyntyneen diagnostiikassa sekin on liian pitkä aika, koska mitä varhaisemmin spinaalisen lihasatrofian tyypin 1 läikehoito aloitetaan, sitä parempi on lopputulos (35). Lastenneurologien ja neurologien erikoistumiskoulutukseen tulisi kuulua riittävästi perehtymistä lihastauteihin.

Jos diagnoosi on epävarma, sitä tulisi pyrkiä tarkentamaan vastaanottokäynnillä. Täydentävistä tutkimuksista tärkeimpiä ovat genetiikan uudet menetelmät, etenkin geenipaneelit ja eksomisekvenssointi. Asiantuntijakonsultaatioita ja verkostoja tarvitaan kotimaassa ja kansainvälisesti. Digitaaliset keinot konsultointiin ovat koko ajan parantuneet mm. Euroopan osaamiskeskusverkoston ERN:n ansiosta (<https://erneuro-nmd.eu/>), mutta tiukka tietosuojalainsäädäntö asettaa toisaalta rajoituksia.

Antaako genomitieto oikeamman kuvan harvinaisten lihassairauksien esiintyvyydestä (36)? Jos kyseessä on yhden geenin tauti ja taudin periytymismalli ja tietyn variantin (mutaation) patogeenisuus tunnetaan, sen alleelitihydestä

- 35 Seppä-Moilanen M, Isohanni P, Lönnqvist T, Veltto imeväinen. *Duodecim* 2019;135:359–66.
- 36 Valtioneuvosto. Parempaa terveyttä genomitiedon avulla. Kansallinen genomistategia 2015. <http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/handle/10024/74514>
- 37 Liu W, Pajusalu S, Lake NJ ym. Estimating prevalence for limb-girdle muscular dystrophy based on public sequencing databases. *Genet Med* 2019;21:2312–20.
- 38 Ahmed ST, Craven L, Russell OM, Turnbull DM, Vincent AE. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Neurotherapeutics* 2018;15:943–53.
- 39 Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G ym. The sick and the weak: Neuropathies/Myopathies in the critically ill. *Physiol Rev* 2015;95:1025–109.
- 40 Pohjola-Sintonen S, Julkunen H. Statiinien lihashaitat. *Duodecim* 2014;130:1622–7.
- 41 Kallio-Laine K. Kelan tilastot. Henk.koht. tiedonanto 26.8.2020.
- 42 Rose L, McKim D, Leasa D ym. Trends in incidence, prevalence, and mortality of neuromuscular disease in Ontario, Canada: A population-based retrospective cohort study (2003–2014). *PLOS ONE* March 26, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0210574
- 43 Bertolin C, Querin G, Martinelli I, Pennuto M, Pegoraro E, Sorarù G. Insights into the genetic epidemiology of spinal and bulbar muscular atrophy: prevalence estimation and multiple founder haplotypes in the Veneto Italian region. *Eur J Neurol* 2019;26:519–24.

voi laskea taudin esiintyvyyden väestössä. Laskelmia on tehty mm. hartia-lantiodystrofioiden esiintyvyydestä (37).

Perimästä (genotyypistä) ei kuitenkaan aina voi päätellä ilmiänsua (fenotyyppiä), tässä tapauksessa sairautta, eikä päinvastoin. Taudin ilmenemisyseisyys (penetranssi) voi olla pienentynyt. Esimerkiksi myotonisen dystrofian oireet voivat olla hyvin lievät tai tibiaalisen dystrofian oireet manifestoitua niin korkeassa iässä, että niiden erottaminen normaaliin vanhenemiseen kuuluvasta lihasheikkoudesta on vaikeaa. Osassa mitokondriotaudeista mutaatio ei aiheuta lihasoireita (38). Sairauden takana voi olla useita geenejä tai ympäristötekijöiden ja geenien yhteisvaikutus. Tietyn geenin alleelin esiintyvyys on eri asia kuin kliinisiin oireisiin perustuva taudin esiintyvyys. Tarvitsemme jatkossakin kliinistä diagnoosia päätöksenteon tueksi.

Tämän katsauksen virhelähteistä yksi on se, ettei kyse ole systemaattisesta katsauksesta, vaan valikoidusta kirjallisuudesta, joka valaisee kysymystä lihastautien esiintyvyydestä Suomessa. Tutkimusten heterogeenisyys voi vääristää arvioita suuntaan tai toiseen ja näkyy potilasmäärän arvion suurena vaihteluvälinä. Toiseksi maantieteelliset tautien esiintymisen erot ja taudin esiintyminen tietyssä ikäryhmässä tai muussa rajatussa väestöosassa voivat vääristää tulosta. Kun sairaudet esiintyvät ryväästyminä tietyillä alueilla Suomessa, alueen tutkimuksen tuottamat esiintyvyyshlut johtavat yliarvioon, jos ne yleistetään koskemaan koko Suomea.

Lihastaudit yleistyvät, kun väestö vanhenee.

- 44 Penttilä S, Palmio J, Suominen T ym. Eight new mutations and the expanding phenotype variability in muscular dystrophy caused by ANO5. *Neurology* 2012;78:897–903.
- 45 Collins D, Hicks A, Sarcozy A ym. Bethlem myopathy: new insights on prevalence, phenotypic variability and genetic heterogeneity. *Neuromuscul Disord* 2009;19:608.
- 46 Parr JR, Andrew MJ, Finnis M, Beeson D, Vincent A, Jayawant S. How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia. *Arch Dis Child* 2014;99:539–42.

Jos sairaus lyhentää elinikää, tulee laskennallisesta potilasmäärästä todellisuuteen nähden yliarvio. Lisäksi myosiittien luokitteluun ei tarkkoja kriteereitä ole, diagnooseissa on päällekkäisyyttä ja inkluusiokappalemyosiittia arvellaan olevan piilossa (so. diagnosoimatta) senioriväestössä. Myosiittimaisia oireita esiintyy usein kriittisesti sairailta, mutta tapausten määrää on vaikea arvioida (39) eikä niitä ole tässä arvioissa otettu mukaan. Statiinien käyttöön liittyvien tunnettujen, lihastaudin tapaisten haittavaikutusoireiden osuuttakaan ei ole laskettu arvioissa mukaan (40). Polion myöhäisoiireyhtymä on

maailmanlaajuisesti yleinen motoneuronisairaus (2), mutta meillä häviämässä. Vuonna 2019 Suomessa oli 436 polion jälkitilan vuoksi eläkkeensaajan vammaistukea saavaa (41), ja määrä pienee tasaisesti vuosi vuodelta.

Merkittävin syy esiintyvyydsarvion epätarkkuuteen ovat potilaat, joiden diagnoosina on G72.9 eli elektroneuromyografiaan (ENMG), lihasten magneettikuvaukseen tai lihasbiopsiaan perustuva näyttö lihastaudista, mutta tutkimukset ovat kesken.

Luotettavimman tiedon lihastautipotilaiden määrästä saisi poimimalla heistä tietyt perustiedot vastaanoton yhteydessä Kanta-arkistoon käyntitietoja tallennettaessa toisilain (Laki sosiaali- ja terveystietojen toissijaisesta käytöstä 1491/2019) perusteella, vastaavaan tapaan kuin noin 12 000 MS-potilaan neurorekisteriin (www.neurorekisteri.fi). Tiedoista muodostettaisiin lihastautirekisteri, joka olisi sekä laaturrekisteri että tutkimusrekisteri, kattaisi suunnitteen kaikki potilaat ja toimisi sairaanhoitopiirin tasolla. Valtakunnallisella tasolla koottaisiin eri sairaanhoitopiirien rekistereistä kansallinen lihastautirekisteri, joka toimisi viranomaisten valvonnassa.

Kansallisen lihastautirekisterin tehtävä olisi palvella tutkijoita, klinikoita, päätöksentekijöitä ja tietyksi potilaita. Sen avulla lihastautipotilaiden hoidon laatua voitaisiin kehittää ja arvioida säännöllisesti. Kalliit uudet hoidot ovat jo alkaneet ja vaativat systemaattista seurantaa. Ainakin Duchennen lihastautirekisterin, spinaalisen lihastatrofian ja ALS:n rekistereitä on kehitteillä eräissä sairaanhoitopiireissä. Asetusta terveydenhuollon valtakunnallisista laaturekistereistä valmistellaan parhaillaan sosiaali- ja terveysministeriössä.

Lopuksi

Lihastaudit yleistyvät, kun väestö vanhenee, koska monet niistä ilmenevät korkeassa iässä (1,42). Toisaalta vaikeasti sairaita lapsia, joiden hoito on kallista ja pitkäaikaista, pysyy tulevaisuudessa enemmän ja pitempään hengissä kuin nyt. Tietääksemme, kuinka paljon nämä trendit lisäävät yhteiskunnallista, taloudellista ja inhimillistä rasitusta, tarvitsemme tarkempaa tietoa potilasmäärästä.

Lihastautia sairastavien määrän arvioiminen kirjallisuuden perusteella on haastavaa. Paras tapa saada tietoa todellisista esiintymisluvuista

- 47 Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. *Neuromuscul Disord* 2004;14:635–49.
- 48 Kaipainen-Seppänen O, Aho K. Incidence of rare systemic rheumatic and connective tissue diseases in Finland. *J Intern Med* 1996;240:81–4.

SIDONNAISUUDET

Jaana Lähdtie: Asiantuntijapalkkio (Lihastautiliitto ry). Matka- ja kokouskulut (Biogen, PTC Pharma, TREAT-NMD), TREAT-NMD-verkoston rekisterien Data Oversight Committeeen Suomen edustaja ja Suomen TREAT-NMD Lihastautirekisterin vastuhenkilö 2008–2018.

olisi lihastautipotilaiden kansallinen potilasrekisteri. Se olisi sekä tutkimus- että laaturekisteri ja auttaisi luomaan edellytyksiä korkeatasoiselle hoidolle ja kansainväliselle yhteistyölle. Tarkalla tiedolla lihastautien esiintyvyydestä Suomessa olisi merkitystä laadittaessa hoitosuosituksia ja

pohdittaessa uusien, usein kalliiden hoitomuotojen käyttöönottoa. Kalliit hoidot ja niiden vaikuttavuus vaativat huolellisen seurannan. Vaikka yksittäiset neuromuskulaaritaudit ovat harvinaisia, kokonaisuutena ne ovat merkittävä harvinaistautien ryhmä Suomessa. ●

[ENGLISH SUMMARY | www.laakarilehti.fi/english](http://www.laakarilehti.fi/english)
Prevalence and incidence of neuromuscular diseases in Finland

JAANA LÄHDETIE

M.D., Ph.D., Docent, Specialist in
Paediatric Neurology and Clinical
Genetics
University of Turku and Turku
University Hospital

Prevalence and incidence of neuromuscular diseases in Finland

BACKGROUND Neuromuscular diseases are a heterogeneous group of rare diseases. It would be important to know the number of patients with neuromuscular diseases in Finland to be able to reduce the burden of disease for individuals and society. This review is based on recent research publications.

METHODS A literature search on PubMed (Medline), EMBASE and Orphanet. Calculation of expected numbers (range) of patients based on prevalence and incidence data.

RESULTS The number of neuromuscular disease patients in Finland with a population of 5.5 million is estimated to be at least 7000 and may be as high as 17000. The most prevalent diseases are likely to be myotonic dystrophy type 1 and type 2 and Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and type 2. Amyotrophic lateral sclerosis, ALS, seems to have the highest incidence. Some diseases are more common in Finland than elsewhere in the world, due to the genetic history of Finnish people.

CONCLUSIONS Although rare, neuromuscular diseases are important disorders due to their severity. Without nationwide data it is impossible to know the exact number of affected persons and to plan optimal care. The new, expensive treatments that now are available require robust postmarketing evaluation and follow-up. A neuromuscular disease registry would be useful for researchers, clinicians and politicians and ultimately the patients themselves. It would help to improve diagnostics, treatment and research of these disorders both nationally and internationally.

LIITETAULUKKO 1.

Lihastautien tai lihastautiryhmien esiintyvyydet ja niiden perusteella arvioidut potilasmäärät Suomessa

Luettelo ei sisällä kaikkia lihastauteja. Taudin nimi, ICD-10-koodi, koodi harvinaistautiluokituksessa (ORPHA-koodi), koodi perinnöllisten sairauksien luettelossa (MIM), prevalenssit Orphanetin ja kirjallisuuskatsauksen osalta erikseen ja niistä laskettu pieniin ja suurin arvio potilasmäärästä Suomessa. et = ei tietoa.

Tauti	ICD-10-koodi	ORPHA-koodi	MIM	Orphanetin esiintyvyys /100 000	Viitteiden antama esiintyvyys /100 000	Maa josta tieto saatu	Potilaita Suomessa, pienin ja suurin arvio	Viite
Selkäytimen etusarven motoneuronin sairaudet								
Amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS)	G12.2	803	105 400	3,9	4,1–8,4	useita	226–462	4–7
Myöhään alkava spinaalinen motoneuronisairaus (LOSMoN)	G12.1	209 335	615 048	0,1–12,5	2–4	Suomi	110–220	8
Polion myöhäisoiroyhtymä	G14	2 943	–	et	7	Suomi	436	41
Spinaalinen ja bulbaarinen motoneuronitauti (SBMA eli Kennedyn tauti)	G12.2	481	313 200	3,3	15,3 ^a 2,6 ^a	Suomi Italia	72–421	9 43
Spinaalinen lihasatrofia (SMA)			253 550					
SMA tyyppi 1	G12.0	83 330		et	0,0–0,3 ^b	useita	0–3	30
SMA tyyppi 2	G12.1	83 418		1,4	1,1 ^b	Ruotsi	11–78	30, 31
SMA tyyppi 3	G12.1	8 419		0,3	1,4	Ruotsi	17–76	30, 31
SMA1, SMA 2 ja SMA3 yhteensä					1,0–2,8	Ruotsi	55–154	31
Perifeerisen hermon sairaudet								
Haurashermo-oiroyhtymä (HNPP)	G60.0	640	162 500	3,5	5,82 0,84	Suomi Irlanti	38–261	11 7
Perinnölliset sensoriset ja motoriset neuropatit (HSMN)	G60.0	166		25,0	34,6 12,0–82,3	Suomi Pohjoismaat	660–4 527	11 12*
HSMN1 eli CMT1	G60.0	65 753	607 791	17,5	6,5 37,6	Suomi Norja	358–2 068	11 13
HSMN2 eli CMT2	G60.0	64 746	useita	12,0	10,9 35,9	Suomi Norja	599–1 975	11 13
X-kromosomaalinen CMT	G60.0	64 747	302 800	1,6	et	et	88	3
Krooninen inflammatorinen demyelinisoiva polyneuropatia (CIDP)	G61.8	2932	–	0,5–7,0	1,6–4,4	useita	28–242	14*
Hermo-lihasliitoksen sairaudet								
Myasthenia gravis	G70.0	589	–	7,8–20	10–20	Eurooppa ja USA	429–1 100	15*
Lambert–Eatonin myasteeninen oiroyhtymä	G73.1	43 393	601 462	0,4	0,3	Irlanti	17–22	7
Synnynnäiset myasteniaoiroyhtymät	G70.2	590	useita	0,3	0,9 ^b	Britannia	3–9	45
Lihaskudoksen sairaudet								
Beckerin lihasdystrofia (BMD)	G71.0	98 895	300 376	1,5	0,1–7,0 ^a	USA Irlanti	3–193	36 7
Distaaliset myopatit	G71.0	599		0,3	0,3	Englanti	18	20
tibiaalinen dystrofia	G71.0	609	600 334	6,0	20	Suomi	330–1 200	19
Welanderin distaalinen myopatia		603	604 454	–	10	Ruotsi	550	21
Duchennen lihasdystrofia (DMD)	G71.0	98 896	310 200	4,8	5,0–10,1 ^a	useita	138–278	30*
Kasvo-hartiaseudun dystrofia (FSHD)	G71.0	269	158 900	4,5	3,2–4,6	useita	176–253	22*
Hartia-lantiodystrofiat eli (LGMD)	G71.0	263	useita	2,3	0,1–5,0	useita	6–275	22*, 23
anoktaminopatia	G71.0	399 096	611 307	–	2,1	Suomi	116	44
Bethlemin myopatia	G71.0	610	158 810	0–0,1	0,7	Englanti	6–39	45
kalpainopatia (LGMD2A)	G71.0	267	253 600	1,0	0,6	Englanti	40	20
Inflammatoriset lihastaudit					2,4–33,8	useita	132–1 859	25*
dermatomyosiitti	M33.0, M33.1	221	–	6,0	1,2–10,2	useita	66–553	24
inkluusiokappalemyosiitti (IBM)	M60.8	611	–	0,5	0,7	Ruotsi	28–39	25*
polymyosiitti	M33.2	732	–	7,1	1,4–7,2	useita	77–396	25*, 24
Ionikanavataudit								
myotonia congenita	G71.1	614	160 800	1,0	7,3 9,0	Suomi Norja	55–495	26, 27
paramyotonia congenita	G71.1	684	168 300	et	0,2	Irlanti	8	7
periodinen paralyysi	G72.3	681 ja 682	170 400,	170 500	1,5 1,7	Irlanti	83–95	7
Mitokondriaaliset myopatit	G71.3	206 966	useita		2,9	Englanti	160	28
Myotoninen dystrofia tyyppi 1 (DM1)	G71.1	273	160 900	12,5	36,2 17,8	Suomi Ruotsi	979–1 992	16 17
Myotoninen dystrofia tyyppi 2 (DM2)	G71.1	606	602 668	1,0	54,6	Suomi	55–3 003	16
Synnynnäiset lihasdystrofiat	G71.2	97 242						
laminiini-2-alfapuutos eli merosiinipuutos	G71.2	258	607 855, 618 178	0,3	0,7	Italia	39	46
Emery–Dreifussin dystrofia	G71.0	261	useita	1,0	0,3a	useita	alle 10–17	3*
Ullrichin lihasdystrofia	G71.2	75 840	254 090	0,1–0,9	0,1	Englanti	6–50	20
Synnynnäiset myopatit	G71.2	97 245						
nemaliiniomyopatit	G71.2	607	useita	–	alle 0,1	useita	0–5	32
muut ja tuntemattomat myopatit	G71.2 G71.9	–	useita	–	6,3 ^b	Ruotsi	63	30

*Systemaattinen katsaus tai meta-analyysi

Väestöpohjana pidetty 5,5 miljoonaa laskettaessa tapauksien määrää lukuun ottamatta seuraavia:

a) väestöpohjana miesten määrä 2,75 miljoonaa, b) väestöpohjana alle 16-vuotiaat, 1 miljoonaa ja c) väestöpohjana 50 000 vastasyntynyttä/vuosi