

Jussi O. T. Sipilä, Marja Hietala ja Valtteri Kaasinen

Wilsonin tauti – uutta ja vanhaa

Wilsonin tauti on peittyvästi periytyvä kuparinkertymäsairaus, jonka keskeisimmät oireet johtuvat maksan ja keskushermoston vaurioista. Hoitamattomana tauti on hengenvaarallinen, mutta kuparikelaatio ja tarvittaessa maksansiirto ovat tehokkaita hoitomuotoja. Keskeisin laboratoriotutkimus on vuorokausivirtsan kuparinerityksen mittaaminen. Geneettisten tutkimusten perusteella tauti on väestössä paljon yleisempi kuin potilastutkimuksissa on havaittu. Nykyisin tunnetaan yli 800 erilaista Wilsonin tautiin liittyvää *ATP7B*-geenin mutaatiota, mutta niiden taudinaiheuttamiskykyä ei tarkkaan tiedetä. Suomessa taudin esiintyvyys on 0,45/100 000 asukasta, ja potilaista kantasuomalaisia on kaksi kolmesta. Rekistereistä saadaan jatkossa lisätietoa epidemiologiasta, oirekuvasta ja hoidosta. Uusien hoitomuotojen ja diagnostisten testien lisäksi tutkitaan jo käytössä olevien taudin lääkkeiden optimaalisia käyttötapoja.

Wilsonin taudin olivat useat lääkärit eri maista kuvanneet potilaillaan ennen sairaudelle nimensä antaneen brittiläisen Samuel Alexander Kinnier Wilsonin taudinkuvausta (1,2). Vaikka kuparin kertyminen potilaiden maksaan havaittiin jo vuonna 1913, sen yhteys maksaperäisiin ja neurologisiin oireisiin varmistui vasta vuonna 1948. Pian tämän jälkeen kelaatiohoito todettiin tehokkaaksi, ja Wilsonin tauti oli 1950-luvun alussa ensimmäisten toimivan lääkehoidon saaneiden neurologisten sairauksien joukossa (3). Maksan aineenvaihduntahäiriöstä johtuva tila on tarvittaessa korjattavissa maksansiirrolla.

Yksi taudin ennen Wilsonia jo 1800-luvun lopulla kuvanneista lääkäreistä oli Helsingin Keisarillisen Aleksanterin yliopiston professori, neuropatologian uranuurtaja Ernst Homén (2). Hän oli myös ensimmäinen, joka totesi taudin perinnöllisen luonteen. Tuorein suomenkielinen Wilsonin tautia käsitellyt katsausartikkeli julkaistiin vuonna 2010 (4). Sen jälkeen erityisesti sairauden genetiikan ja epidemiologian tutkimus on edennyt ja nostanut samalla esille uusia kysymyksiä. Hiljattain julkaistiin myös ensimmäinen epidemiologinen tutkimus taudin esiintyvyydestä suomalaisväestössä (5).

Genetiikka

Wilsonin tauti periytyy peittyvästi eli potilaan molemmissa *ATP7B*-geenin alleeleissa on oltava tautia aiheuttava mutaatio. Vuosikymmen sitten mutaatioita löydettiin kuitenkin vain osalta potilaista ja pohdittiin, voisiko osa tautitapauksista johtua jonkin toisen geenin virheistä. Tämän keskustelun käytännössä lopetti vuonna 2013 julkaistu tutkimus, jossa esiteltiin 181 potilasta Britanniasta (6). Näistä potilasta 98 %:n todettiin kantavan tautia aiheuttavaa mutaatiota molemmissa alleeleissaan. Ainoastaan kahdelta potilaalta mutaatio löytyi vain toisesta alleelistä, eikä kahdelta potilaalta löydetty yhtäkään mutaatiota *ATP7B*-geenistä.

Ero aiempiin tutkimuksiin johtui siitä, että tässä tutkimuksessa sekvensoitiin koko *ATP7B*-geeni, kun aiemmissa tutkimuksissa oli useimmiten käytetty sirutekniikkaa yleisimpien mutaatioiden tunnistamiseksi. Kuitenkin jo vuoteen 2010 mennessä oli tunnistettu yli 500 Wilsonin taudin aiheuttavaa mutaatiota, joten tällainen tekniikka oli mitä ilmeisimmin riittämätön.

Nykyään taudin aiheuttavia mutaatioita on kuvattu yli 800 erilaista (6,7). Niistä

TAULUKKO 1. Wilsonin taudin kliininen ja geneettinen esiintyvyys (5,7,10–12).

Kliinisen taudin esiintyvyys ¹	
Irlanti	0,9/100 000
Taiwan	1,81/100 000
Ranska	1,50/100 000
Suomi	0,45/100 000 ²
Geneettinen esiintyvyys ³	
Afroamerikkalaiset	2,0/100 000
Amerikkalaiset	11,3/100 000
Aškenasijuutalaiset	21,9/100 000
Itäaasialaiset	29,5/100 000
Suomalaiset	2,1/100 000
Ei-suomalaiset eurooppalaiset	20,7/100 000
Eteläaasialaiset	8,1/100 000

¹ Maissa, joissa on julkaistu koko maan kattavan tutkimuksen tulokset

² Kantasuomalaisilla 0,33/100 000

³ Tunnistetut patologiset alleelivariantit

väestötasolla yleisimmät ovat c.2972C>T (p.Thr991Met), c.4135C>T (p.Pro1379Ser) ja c.3207C>A (p.His1069Gln). Viimeksi mainittu on yleisin pohjois-, keski- ja itäeurooppalaisilla potilailla tavattava mutaatio, kun taas eteläeurooppalaisilla ja Kaukoidästä kotoisin olevilla potilailla muut mutaatiot ovat yleisempiä (8). Tarvitaan kuitenkin lisää tietoa eri mutaatioiden taudinaiheuttamiskyvystä sekä yksin että yhdistelminä (9). Tutkimustulokset genotyypin yhteydestä taudin ilmiäsuun ovat olleet ristiriitaisia (8).

Epidemiologia

Wilsonin taudin epidemiologiaa on tutkittu varsin vähän. Koko maan kattavia tutkimuksia taudin esiintyvyydestä on geenivirheen tunnistamisen jälkeen julkaistu ainoastaan Irlannista, Taiwanista, Ranskasta ja Suomesta (**TAULUKKO 1**) (10–13). Vertailtavia ilmaantuvuustietoja on vain Taiwanista (0,27/100 000 henkilövuotta) ja Suomesta (0,016/100 000 henkilövuotta) (5,14).

Kattavia tietoja on saatavissa myös Hong Kongista, missä taudin esiintyvyys on lisääntynyt vuoden 2000 tilanteesta 0,17/100 000

vuoden 2016 lukemaan 2,52/100 000. Ilmaantuvuus oli noina vuosina keskimäärin 0,14/100 000 henkilövuotta ja väheni tutkimusaikana (14). Tanskassa on rekisteritietojen perusteella arvioitu esiintyvyydeksi 2,02/100 000 (15). Tauti näyttää siis olevan selvästi harvinaisempi kuin monesti siteerattu luku 1/30 000 osoittaisi, mutta se perustui menetelmiltään vaillinaiisiin tutkimuksiin (7). Tuoreita tutkimustuloksia on kuitenkin tulkittu myös toisin, kun esiintyvyydeksi länsimaissa on arvioitu 1/30 000–1/50 000 (16).

Edellä mainitut tulokset koskivat (pääosin) kuitenkin vain diagnosoituja tautitapauksia. Geneettiset väestötutkimukset ovat mutkistaneeet tilannetta. Wilsonin taudin arvioitu geneettinen esiintyvyys eli kahta tautia aiheuttavaa alleelia kantavien henkilöiden laskennallinen osuus väestöstä on ollut selvästi suurempi kuin taudin kliininen esiintyvyys kaikilla tutkituilla alueilla. Tuoreessa katsauksessa ja meta-analyysissa geneettisen esiintyvyyden arvioitiin olevan keskimäärin 13,9/100 000 eli kymmenkertainen keskimääräiseen kliiniseen esiintyvyyteen (1,38/100 000) verrattuna (7). Geneettinen esiintyvyys oli suurimmillaan Kaukoidän väestöissä ja pienimmillään suomalaisilla (**TAULUKKO 1**).

Eniten tutkimustietoa Wilsonin taudin esiintyvyydestä on Sardiiniasta, jossa sen esiintyvyys vaikuttaa olevan maailman suurin. Siellä esiintyvyyden on toistuvissa tutkimuksissa todettu pitkällä aikavälillä lisääntyneen, mutta kliininen esiintyvyys (11,5/100 000) on yhä kaukana raportoidusta geneettisestä esiintyvyydestä (37,0/100 000) huolimatta siitä, että taudin tiedetään saarella olevan yleinen ja sitä etsitään potilailta aktiivisesti (16).

Kliinisen ja geneettisen esiintyvyyden erojen syyksi yleisimmin ehdotettu alidiagnostiikka tuskin siis riittää selitykseksi, vaan alkaa vaikuttaa siltä, että ainakin osan mutaatioista penetranssi on heikentynyt. Myös kattavat epidemiologiset tiedot Irlannista tukevat tätä päätelmää (10). On osoittautunut vaativaksi määrittellä ennako-oletukset eri alleelien vaikutukseen liittyvissä tutkimuksissa (7).

Tuore gnomAD-sekvensointiaineiston analyysi viittaa siihen, että ainakin osan alleeleista

penetranssi on heikentynyt (9). Geneettinen esiintyvyys kuitenkin pienenee kaikkien mutaatioiden kantajien osalta väestössä, vaikka kliinisesti oireinen tauti puhkeaa vasta vuosia, joskus vuosikymmeniä syntymän jälkeen. Nämä tunnusluvut eivät siis voi koskaan olla identtiset.

Ranskalaistutkijat kehottivat harkintaan *ATP7B*-tutkimusten tuloksia tulkittaessa, ja koska kahdenkaan geenivirheen kantajilla ei aina ole todettavissa kupariaineenvaihdunnan häiriötä, tämä vaikuttaa aiheelliselta (17,18). Polyglutamiinitautien geenivirheiden kantajien osuudet väestössä ovat hiljattain osoittautuneet selvästi odotettua suuremmiksi (19). Tämä herättää myös kysymyksiä mutaatioiden taudinaiheuttamiskyvystä sekä taudinkuvien vaikeuden vaihtelusta.

Oirekuva

Käsitys Wilsonin taudin oirekuvasta ei ole viime vuosina juurikaan muuttunut. Diagnoosivaiheen yleisin oire tai löydös on maksavaurio, joka on todettavissa noin puolella potilaista ja neurologinen ilmiö hieman pienemmällä osalla. Yleisin neurologinen oire on puheen epäselvyys, ja vapina on tyypillistä. Yleisiä ovat myös dystonia, kävelyhäiriö ja parkinsonismi. Korea ja epilepsia ovat harvinaisia.

Aivojen magneettikuvauksessa todetaan muutoksia lähes kaikilla neurologisesti oireilevilla potilailla, noin puolella maksaoireisista ja 20–30 %:lla oireettomista kantajista. Magneettikuvauslöydösten sijainti ei kuitenkaan korreloi oireiden kanssa, ja tyypillinen jättipandan kasvot -löydöskin todetaan keskiaivoissa vain 20 %:lla potilaista, joilla on neurologisia oireita. Magneettikuvauslöydökset saattavat vähentyä hoidon aikana, mutta rutiinimaiseen kuvantamisseurantaan ei ole syytä (8).

Wilsonin tautia sairastavilla ilmenee usein psyykkisiä oireita, ja masennus on todettavissa noin puolella potilaista taudin aikana. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireita esiintyy enemmän kuin väestössä keskimäärin. Psykooseja esiintyy pelkästään neurologisesti oireilevilla potilailla enemmän kuin väestössä keskimäärin. Myös unihäiriöt, erityisesti vilkeunen (REM-uni) häiriö ja unettomuus ovat potilailla

Ydinasiat

- ▶ Syyt raportoiduille eroille Wilsonin taudin kliinisen ja arvioidun geneettisen esiintyvyyden välillä ovat epäselviä.
- ▶ Tautiin liitettyjä *ATP7B*-mutaatioita tunnetaan yli 800, mutta niiden taudinaiheuttamiskyky ei ole tarkkaan tiedossa.
- ▶ Tauti voi ilmentyä jo alle kouluikäisenä tai vasta yli 70-vuotiaalla.
- ▶ Suomalaisten potilaiden kuolleisuus on suurempi kuin muun väestön.
- ▶ Suomessa tauti on erittäin harvinainen ja potilaista kantasuomalaisia kaksi kolmasosaa.

yleisiä (20). Wilsonin tautia sairastavien potilaiden iho-oireista, osteoporoosista, munuaisten toimintahäiriöistä, nivelmuutoksista ja -kivuista sekä erilaisista endokriinisistä poikkeavuuksista on raportoitu, mutta näiden esiintyvyyttä ei ole systemaattisesti selvitetty (8).

Tuoreen 463 potilaan tutkimuksen mukaan potilailla on 29 % suurempi eteisvärinän ja 55 % suurempi sydämen vajaatoiminnan riski tautia sairastamattomiin verrattuna (21). Harvinaisissa tapauksissa Wilsonin taudin ensioireena on raportoitu aivosillan (pons) myelinolyysi ilman muuta selittävää tekijää (22,23).

Lapsilla tauti alkaa tyypillisesti maksaoirein ja -löydösin. Heillä aivoperäiset oireet ovat harvinaisempia ja usein vähäisempiä kuin aikuisilla (24). Lasten ja nuorten maksan akuutin vajaatoiminnan yhteydessä on aina muistettava sulkea pois Wilsonin tauti.

Taudinkuva vaihtelee runsaasti, jopa identtisten kaksostenkin välillä (8). Wilsonin tauti ilmenee tyypillisimmin viiden ja 35 ikävuoden välillä, mutta taudin ensimmäinen ilmentymä voi olla fulminantti maksasairaus yli 50 vuoden iässä (25). Diagnoosi on asetettu jopa yli 70-vuotiaille (26,27). Oirekuvaan ja tutkimuslöydöksiin suhteutettuna kaikki iäkkään diagnoosin saaneet eivät välttämättä tarvitse spesifistä hoitoa. Koska maksan toiminta voi kuitenkin

TAULUKKO 2. Tavanomaisimmat Wilsonin taudin diagnostiikassa käytettävät tutkimukset (20).

Tutkimus	Tyypillinen löydös	Väärä negatiivinen	Väärä positiivinen
Seerumin seruloplasmiinipitoisuus	Alle 50 % normaaliarvosta	Merkittävä maksatulehdus, immunologisen testin virhe, raskaus, estrogeenihoito	Imeytymishäiriöt, aseruloplasminemia, heterosygotit
Vuorokausivirtsan kuparipitoisuus	> 1,6, lapsilla > 0,64 µmol/g/vrk	Keräysvirhe, lapset, joilla ei maksasairautta	Maksasolunekroosi, kolestaasi, kontaminaatio
Seerumin vapaan kuparin pitoisuus	> 1,6 µmol/g	Immunologisen testin virhe	–
Maksan kuparipitoisuus	> 4 µmol/g kuivapainosta	Aktiivinen maksasairaus, regeneratiiviset nodukset	Kolestaattiset maksasairaudet
Kayser–Fleischerin renkaat rakovalotutkimuksessa	Todettavissa	Ei todettavissa puolella Wilsonin tautia sairastavista eikä suurimmalla osalla oireettomista sisaruksista	Primaarinen biliaarinen kolangiitti

kin nopeastikin heikentyä, on ainakin seuranta suositeltavaa.

Kotimaisessa aineistossamme potilaiden mediaani-ikä diagnoosihetkellä oli 15,8 vuotta (kvartiiliväli 8,3–32,2) ja vanhin diagnoosin saanut henkilö oli 48-vuotias (5). Diagnoosihetkellä suomalaiset potilaat olivat siis keskimäärin aikuisiän kynnyksellä, joten tulokset on syytä huomioida sekä lapsia että aikuisia hoitavilla erikoisaloilla. Peräti kolmasosa suomalaisista potilaista oli oireettomia, kun diagnoosi tehtiin, ja uudet diagnoosit keskittyivät Varsinais-Suomeen (30 %) ja Pohjois-Pohjanmaalle (17 %).

Diagnostiikka

Wilsonin taudille ei edelleenkään ole olemassa täydellisen tarkkaa ja herkkää diagnostista menetelmää (TAULUKKO 2). Laboratoriotutkimuksista käyttökelpoisin on vuorokausivirtsan kuparierityksen mittausta, jota käytetään myös hoidon seurannassa. Sen sijaan seerumin seruloplasmiinimääritykseen liittyy huomattavaa epävarmuutta (4,8,28,29). Maksan kudoksenäytteen kuparipitoisuuden määrittäminen on diagnostisista menetelmistä varmin, mutta siihen liittyy epävarmuustekijöitä (8).

Wilsonin taudin tunnistamisen tueksi on julkaistu diagnostiset kriteerit, joiden tuorein päivitys on vuodelta 2012 (TAULUKKO 3) (28). Vaikka kriteeristön laatu on todettu kohtalaisen hyväksi, ei tiedossamme ole, että niiden osuvuutta olisi käytännössä arvioitu (30).

Omassakin aineistossamme totesimme eräällä potilaalla mitokondriaalisen polymeraasi gammaan geenivirheestä johtuneen oireiston (mitokondriaalinen ataksiaoireyhtymä, MIRAS), joka täytti Wilsonin taudin kriteerit (5).

Ennuste

Wilsonin tautia tutkittaessa ennustetta on arvioitava ja vertailtava varauksellisesti yleensä pienehköjen otoskokojen sekä lyhyiden seuranta-aikojen vuoksi (31). Suuremmissa tutkimuksissakin ennusteessa on huomattavia eroja, mikä johtunee myös aineistojen keruumenetelmien ja vertailuun käytettyjen menetelmien eroista. Uusimmissa tutkimuksissa tila yleisesti ottaen heikkenee hoidosta huolimatta noin 15–20 %:lla potilaista ja vakiintuu tai paranee muilla (14,31–33). Maksansiirtoon päätyy 10–20 vuoden seurannassa yli 10 % potilaista (14,31).

Pitkäaikaisseurannassa elossaolo-osuudet vaihtelevat huomattavasti. Itävallassa potilaiden ennuste havaittiin huonommaksi kuin muun väestön, Tšekissä tällaista eroa taas ei havaittu (31,32). Diagnoosivaiheessa todetun maksakirroosin on raportoitu liittyvän heikompaan pitkäaikaisennusteeseen, mutta tšekkiläisaineistossa kuolleisuus oli seurannassa erittäin vähäistä huolimatta siitä, että 47 %:lla potilaista oli maksakirroosi (14,31,32).

Näissä vertailuaineistoissa diagnoosit tehtiin selvästi myöhemmällä iällä, jolloin myös oireettomien potilaiden osuus on ollut selvästi pienempi kuin omassa aineistossamme, joten

TAULUKKO 3. Wilsonin taudin diagnostiset kriteerit (20).

Tyypilliset oireet ja löydökset		Muut koetulokset	
Kayser–Fleischerin renkaat		Maksan kuparipitoisuus (ei kolestaasia)	
Todettavissa	2	> 4 µmol/g	2
Ei todettavissa	0	0,8–4 µmol/g	1
Neurologiset oireet		Normaali (< 0,8 µmol/g)	
Vaikeat	2	Rodaniiniposiitivisuus	1
Lievät	1	Virtsan kuparipitoisuus (ei akuuttia maksatulehdusta)	
Ei neurologisia oireita	0	Normaali	0
Seerumin seruloplasmiinipitoisuus		1–2 kertaa normaalin yläraja	
Normaali (> 0,2 g/l)	0	> 2 kertaa normaalin yläraja	2
0,1–0,2 g/l	1	Normaali, mutta > 5 kertaa normaalin yläraja D-penisillamiinin annon jälkeen	2
< 0,1 g/l	2	ATP7P-geenin mutaatioanalyysi	
Coombs-negatiivinen anemia		Mutaatio molemmissa alleleissa	
Todettavissa	1	Mutaatio toisessa alleelissa	1
Ei todettavissa	0	Ei havaittuja mutaatioita	0
Kokonaispisteet		Arvio	
4 tai enemmän		Diagnoosi voidaan tehdä	
3		Diagnoosi mahdollinen, lisätutkimuksia tarvitaan	
2 tai vähemmän		Diagnoosi hyvin epätodennäköinen	

tulokset eivät ole suoraan sovellettavissa suomalaispotilaisiin (5,14,31–33). Kuolemanriski oli tutkimuksessamme lähes kolminkertainen iän ja sukupuolen osalta kaltaistettuihin verrokkeihin nähden. Suomessa maksansiirto on Wilsonin taudin vuoksi tehty alle 10:lle potilaalle ja potilaiden ikäjakauma on ollut 11–39 vuotta. Puolet suomalaisten potilaiden kuolemista johtui erilaisista syöpätaudeista (5). Vertailututkimuksissa syöpätautien osuus kuolinsyistä on vaihdellut huomattavasti.

Hoito

Wilsonin taudin hoitoon käytetään penisillamiinia, trientiinia (erityisluvalla) sekä sinkkisuoloja (4). Hoito suositellaan aloittamaan niin, että annosta hitaasti lisätään, koska erityisesti penisillamiinin nopea aloitus saattaa johtaa neurologisen oirekuvan paradoksaaliseen pahenemiseen (34). Tutkimusnäyttö ei riitä suositusten antamiseen jonkin tietyn lääkkeen suosimiseksi (35). Kliinisen tilanteen mukaan saattaa kuitenkin olla aiheellista harkita erilaisia hoitovalintoja, esimerkiksi huomioiden

sinkkisuolojen hitaus kehon kuparikuorman purkamisessa (3,33,35). Jo aiemmin tehokkaaksi todetun tetratiomolybdaatin vakaasta cis-koliinisuolasta saatetaan lähiaikoina saada lääkearsenaaliin käyttökelpoinen lisä (3,34,35).

Suunniteltaessa Wilsonin tautia sairastavan potilaan hoitoa on hyvä kiinnittää huomiota mahdolliseen proteinuriaan, joka voi olla taudin aiheuttama ja pahentua pensillamiinihoidon yhteydessä (34). Albumiinidialyysi eli MARS-hoito poistaa tehokkaasti kuparia plasmasta ja voi toimia siltana maksansiirtoon maksan akuutin vajaatoiminnan yhteydessä. Maksansiirron asema neurologisen oireiston hoitomuotona on kuitenkin kiistanalainen (8). Psykykinen oireisto saattaa vaikeutua tehokkaan hoidon aloituksen jälkeen vielä siinäkin vaiheessa, kun neurologinen oireisto jo paranee (8). Joissain tapauksissa myös aivojen syvästimulaatiota (DBS) on käytetty liikehäiriöiden hoitoon (36,37).

Käynnissä olevista Wilsonin taudin kliinistä hoitotutkimuksista pääosa keskittyy jo käytössä olevien lääkkeiden, kuten sinkkisuolojen ja trientiinin käytön optimoimiseen.

Tutkimuksissa selvitetään lisäksi myös tetra-
tiomolybdaattijohdos ALZN1840:n, aivojen
syvästimulaation, plasmanvaihdon ja jatkuvan
hemodiafiltraation hyödyllisyyttä sekä ultraää-
niteknologian käyttökelpoisuutta paitsi taudin
seurannassa myös sen hoidossa (38). Lisäksi
uusia diagnostisia testejä kehitetään (24).

Lopuksi

Viimeksi kuluneen vuosikymmenen aikana kä-
sitys Wilsonin taudin epidemiologiasta, gene-
tiikasta ja ilmenemisestä on muuttunut. Tämä
on lisännyt diagnostista epävarmuutta, etenkin
geneettisten löydösten tulkinnan osalta. Koska
kyseessä on kuitenkin mahdollisesti tappava
mutta hoidettavissa oleva tauti, on perusteltua
aloittaa kelaatiohoito matalalla kynnyksellä

etenkin, kun hoidon viivästyminen on yhtey-
dessä heikompaan elämänlaatuun (39). Myös
havaintojen potilaiden verrokkeja suuremmas-
ta kuolemanriskistä voitaneen tulkita puoltavan
varhaista lääkitystä (5,31).

Koska hoito ei täysin varmasti takaa tilan-
teen paranemista tai vakautumista, on sen seu-
ranta vuorokausivirtsan kuparimäärityksin pe-
rusteltua. Vaihtelevan oirekuvan ja alkamisiän
sekä varman diagnostisen testin puuttumisen
vuoksi Wilsonin tauti on haastava diagnoo-
si ja saattaa joskus paljastua yllätyksenä (21).
Tutkimusaineistostamme totesimme näin käy-
neen Suomessakin. Tarkempaa tutkimustietoa
taudin esiintyvyydestä ja ilmiästä saataneen
jatkossa seurantatutkimuksista ja rekistereistä,
joista ranskalainen Wilson France lienee edus-
tavin esimerkki (38,40). ■

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

Neurologian klinikka, Siun sote, Pohjois-Karjalan
keskussairaala
Kliiniset neurotieteet, kliininen laitos, Turun yliopisto

MARJA HIETALA, LT, dosentti, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri

Kliininen genetiikka, Turun yliopistollinen keskussairaala,
Turku

VALTERI KAASINEN, LT, neurologian apulaisprofessori, ylilääkäri

Kliiniset neurotieteet, kliininen laitos, Turun yliopisto
Neurokeskus, Turun yliopistollinen keskussairaala, Turku

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Jussi O. T. Sipilä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Medaffcon, Pfizer, Merck, Sanofi Genzyme, Rinnekoti-säätiö, Taylor & Francis Group), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Orion Pharma, Novartis, Nordiclifucare AB, Sanofi Genzyme), muut sidonnaisuudet (Orion Pharma osakeomistus)

Marja Hietala: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Fertinova, Octapharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amicus Therapeutics, Genzyme, Shire)

Valteri Kaasinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma, GE Healthcare, Teva, Abbvie, Nordiclifucare AB, Medtronic), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Nordiclifucare AB)

KIRJALLISUUTTA

1. Wilson K. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;34:295–509.
2. Haltia M. Homöinin vai Wilsonin tauti? *Duodecim* 1992;108:1957.
3. Walshe JM. The conquest of Wilson's disease. *Brain* 2009;132:2289–95.
4. Moilanen V, Mäkisalo H. Wilsonin tauti. *Duodecim* 2010;126:635–42.
5. Sipilä JOT, Hietala M, Kytö V, ym. Wilson's disease in Finland: a population-based study. *Mov Disord* 2020;35:2323–7.
6. Coffey AJ, Durkie M, Hague S, ym. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain* 2013;136:1476–87.
7. Gao J, Brackley S, Mann JP. The global prevalence of Wilson disease from next-generation sequencing data. *Genet Med* 2019;21:1155–63.
8. Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, ym. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:21.
9. Wallace DF, Dooley JS. ATP7B variant penetrance explains differences between genetic and clinical prevalence estimates for Wilson disease. *Hum Genet* 2020;139:1065–75.
10. O'Brien M, Reilly M, Sweeney B, ym. Epidemiology of Wilson's disease in Ireland. *Mov Disord* 2014;29:1567–8.
11. Tai CS, Wu JF, Chen HL, ym. Modality of treatment and potential outcome of Wilson disease in Taiwan: a population-based longitudinal study. *J Formos Med Assoc* 2018;117:421–6.
12. Poujois A, Woimant F, Samson S, ym. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: a 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42:57–63.
13. Lai CH, Tseng HF. Population-based epidemiologic study of Wilson's disease in Taiwan. *Eur J Neurol* 2010;17:830–3.
14. Cheung KS, Seto WK, Fung J, ym. Epidemiology and natural history of Wilson's disease in the Chinese: a territory-based study in Hong Kong between 2000 and 2016. *World J Gastroenterol* 2017;23:7716–6.
15. Møller LB, Horn N, Jeppesen TD, ym. Clinical presentation and mutations in Danish patients with Wilson disease. *Eur J Hum Genet* 2011;19:935–41.
16. Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, ym. The prevalence of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2020;71:722–32.
17. Collet C, Laplanche JL, Page J, ym. High genetic carrier frequency of Wilson's disease in France: discrepancies with clinical prevalence. *BMC Med Genet* 2018;19:143.
18. Stättermayer AF, Entenmann A, Gschwantler M, ym. The dilemma to diagnose Wilson disease by genetic testing alone. *Eur J Clin Invest* 2019;49:e13147.
19. Gardiner SL, Boogaard MW, Trompet S, ym. Prevalence of carriers of intermediate and pathological polyglutamine disease-associated alleles among large population-based cohorts. *JAMA Neurol* 2019;76:650–6.
20. Xu J, Deng Q, Qin Q, ym. Sleep disorders in Wilson disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2020;16:219–30.
21. Grandis DJ, Nah G, Whitman IR, ym. Wilson's disease and cardiac myopathy. *Am J Cardiol* 2017;120:2056–60.
22. Safdarian M, Munhoz RP, Aghaei M, ym. Wilson's disease presenting as central pontine myelinolysis. *Neurol Sci* 2017;38:2223–5.
23. Verma R, Rai D. Central pontine myelinolysis associated with Wilson disease in a 7-year-old child. *BMJ Case Rep*, julkaistu verkossa 22.5.2013. DOI:10.1136/bcr-2012-007408.
24. Fernando M, van Mourik I, Wassmer E, ym. Wilson disease in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2020;105:499–505.
25. Weitzman E, Pappo O, Weiss P, ym. Late onset fulminant Wilson's disease: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2014;20:17656–60.
26. Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, ym. Wilson disease in septagenarian siblings: raising the bar for diagnosis. *Hepatology* 2005;41:668–70.
27. Cao C, Colangelo T, Koteswar Dhanekula R, ym. A rare case of Wilson disease in a 72-year-old patient. *ACG Case Rep J* 2019;6:1–3.
28. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. European Association for Study of Liver. *J Hepatol* 2012;56:671–85.
29. Wattacheril J, Shea PR, Mohammad S, ym. Exome sequencing of an adolescent with nonalcoholic fatty liver disease identifies a clinically actionable case of Wilson disease. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, julkaistu verkossa 1.10.2018. DOI:10.1101/mcs.a003087.
30. Cassis L, Cortés-Saladefont E, Molero-Luis M, ym. Review and evaluation of the methodological quality of the existing guidelines and recommendations for inherited neurometabolic disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:164.
31. Beinhardt S, Leiss W, Stättermayer AF, ym. Long-term outcomes of patients with Wilson disease in a large Austrian cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:683–9.
32. Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, ym. Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. *Liver Int* 2011;31:83–91.
33. Svetel M, Pekmezović T, Petrović I, ym. Long-term outcome in Serbian patients with Wilson disease. *Eur J Neurol* 2009;16:852–7.
34. Aggarwal A, Bhatt M. The pragmatic treatment of Wilson's disease. *Mov Disord Clin Pract* 2014;1:14–23.
35. Appenzeller-Herzog C, Mathes T, Heeres MLS, ym. Comparative effectiveness of common therapies for Wilson disease: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Liver Int* 2019;39:2136–52.
36. Hedera P. Treatment of Wilson's disease motor complications with deep brain stimulation. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1315:16–23.
37. Sperry L, Duan X, Girkis F, ym. Targeting GPI: DBS treating dystonia in a patient with Wilson's disease. *Mov Disord* 2018. www.mdabstracts.org/abstract/targeting-gpi-dbs-treating-dystonia-in-a-patient-with-wilsons-disease.
38. Clinical Trials. Maryland: U.S. National Library of Medicine 2021. www.clinicaltrials.gov.
39. Svetel M, Pekmezović T, Tomić A, ym. Quality of life in patients with treated and clinically stable Wilson's disease. *Mov Disord* 2011;26:1503–8.
40. Poujois A, Girardot n, Brunet AS, ym. Contribution of the French registry in the understanding of Wilson disease. *Mov Disord* 2018. www.mdabstracts.org/abstract/contribution-of-the-french-registry-in-the-understanding-of-wilson-disease.