

Saku Pelttari, Suvi Väärämäki, Hannu Uusitalo ja Pasi Nevalainen

Pseudoxanthoma elasticum – pyrofosfaatin puutostauti

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) on autosomissa peittyvästi periytyvä harvinaissairaus, joka aiheutuu *ABCC6*-geenin virheestä. Mutaatiot aiheuttavat solunulkoisen pyrofosfaatin (PPI) pitoisuuden merkittävän pienenemisen. Solunulkoinen PPI on keskeinen pehmytkudoksalksifikaatiota ehkäisevä tekijä: pieni pitoisuus johtaa erityisesti elastiinisäikeiden kalsifikaatioon ja sirpaloitumiseen. Vaikutus korostuu elastiinisäikeistä koostuvissa valtimoiden keskikerroksissa. Verenkierron häiriintymisestä seuraa muun muassa klassinen pseudoksanthoomaihomuutos, sokeuttavia verkkokalvon rappeumamuutoksia sekä aikaisin kehittyvä ääreisvaltimon kovettumistauti. Sairauteen ei ole parantavaa hoitoa, mutta PPI-korvaushoito on tuottanut rohkaisevia tuloksia hiiritutkimuksissa. Ihmisillä kokeellinen hoitotutkimus on käynnistymässä. Solunulkoinen PPI ei liity ainoastaan PXE:hen, vaan myös muihin kansanterveydellisesti merkittäviin sairauksiin. PPI-hoidon tulokset PXE:ssä voivat avata uusia näkökulmia esimerkiksi munuaisten vajaatoimintaan liittyvän valtimonkovettumistaudin hoitoon.

Luu muodostuu fysiologisesti, kun herkästi mineralisoituvat kalsium ja fosfaatti muodostavat hydroksiapatiittia. Prosessi ei rajoitu vain luuhun, vaan useat järjestelmät estävät koko ajan pehmytkudoksalksifikaatiota, jotta koko keho ei nopeasti muuttuisi hydroksiapatiittikiteiksi. Näistä estävistä järjestelmistä huolimatta pehmytkudosten kalsifikaatiota tapahtuu, ja se liittyy erityisesti ikääntymiseen, mutta myös eräisiin yleisiin sairauksiin, kuten diabetekseen, hyperkolesterolemiaan ja munuaisten vajaatoimintaan, sekä tiettyihin geneettisiin harvinaissairauksiin.

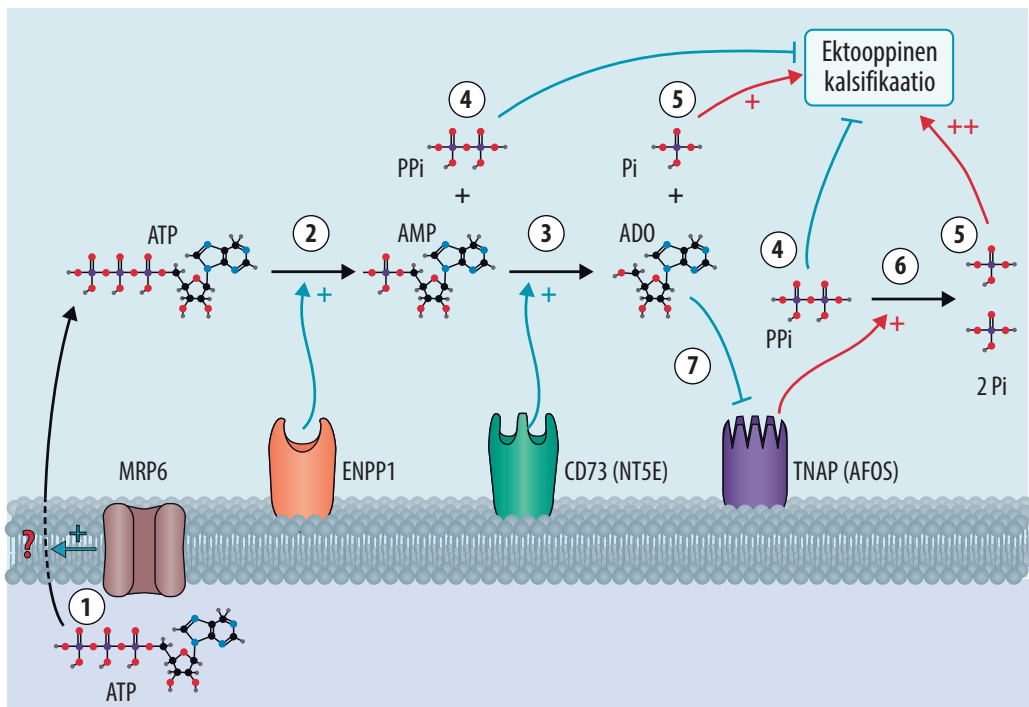
Valtimoiden kalsifikaatio voi kohdistua joko sisä- tai keskikerrokseen. Useissa sairauksissa todetaan sekä sisä- että keskikerroksen kalsifikaatiota. Näistä valtimon keskikerroksen sairaus, sen syyt ja merkitys tunnetaan huonosti (1). Yksittäisen geenin sairauksista PXE on hyvä esimerkki valtimoiden keskikerroksen sairaudesta. Siihen liittyy myös kiihtynyt ateroskleroosi. PXE:n tutkimuksen kautta voidaan saada tärkeää lisätietoa yleisempien sairauksien patofysiologiasta ja pehmytkudoksalksifikaation hoidosta.

Epidemiologia

PXE on harvinainen sairaus, ja sen vallitsevuuden on arvioitu olevan noin 1/25 000–100 000 henkilöä. Luvut ovat todennäköisesti aliarvioita, koska väestötason geeniselvityksissä *ABCC6*:n mutaatioita on todettu odotettua enemmän. Oletettavasti osa tapauksista jää sairauden harvinaisuuden vuoksi diagnosoimatta. Suomessa sairauden vallitsevuudesta ei ole tutkimuksia, mutta yleisten vallitsevuuslukemien perusteella voidaan suomalaisia potilaita arvioida olevan 55–220. Varmistamattoman rekisteridatan perusteella Suomessa on yhteensä 29 diagnosoitua PXE-potilasta. Tuntemattomasta syystä sairaus esiintyy naisilla noin kaksi kertaa useammin kuin miehillä (2).

Perinnöllisyys

PXE on autosomissa peittyvästi periytyvä sairaus, jonka aiheuttaa joko *ABCC6*-geenin homotsygoottinen mutaatio tai erittäin harvoin yhdistelmäheterotsygotia (3,4). Sairautta ai-



KUVA 1. Kaaviokuva pyrofosfaatin (PPi) solunulkoisesta metaboliasta. 1. Adenosiniitrifosfaatti (ATP) siirtyy solun sisäpuolelta solun ulkopuolelle MRP6:sta riippuvalla tavalla. 2. Solunulkoisessa tilassa ekto-nukleotidipyrofosfataasi-fosfodiesteri 1 (ENPP1) pilkkoo ATP:sta adenosiniinimonofosfaattia (AMP), sekä PPI:tä. 3. AMP pilkkoutuu edelleen adenosiiniksi (ADO) sekä fosfaattitähdeksi (Pi) ekto-5'-nukleotidiasin (CD73, NT5E) katalysoimana. 4. PPI estää ja 5. fos-

faatti kiihdyttää pehmytkuduskalsifikaatiota. 6. PPI hajoaa kahdeksi fosfaattitähdeksi kudosepäsivesin alkalisen fosfataasin (TNAP, AFOS) katalysoimana. TNAP yliaktivoituu hypofosfatemiatiloissa ja pyrkii nostamaan fosfaattipitoisuutta hajottamalla PPI:tä, jolloin säätelytasapainon ajatellaan kallistuvan voimakkaasti pehmytkuduskalsifikaation puolelle. 7. CD73:n lopputuote ADO toimii TNAP:n estäjänä ja hidastaa epäsuorasti PPI:n hajottamista.

heuttavia mutaatioita tunnetaan ainakin 351 kappaletta (5). Perimä-ilmiasuriippuvuussuhdetta ei PXE:ssä ole osoitettu; perheensisäinen ilmasun vaihtelu on laajaa ja viittaa *ABCC6*:sta erillisiin, ilmasua muokkaaviin tekijöihin, kuten muuhun perimään, ravitsemukseen ja ympäristön vaikutukseen (6).

Heterotsygoottien on ajateltu tavanomaisesti olevan oireettomia taudinkantajia. Tästä huolimatta heillä on kuvattu PXE:n lievää tai erittäin lievää ilmasua (7). Erityisesti aikaisin kehittyvän sepelvaltimotaudin on kuvattu liittyvän tiettyihin heterotsygoottisiin *ABCC6*-geenin mutaatioihin (3). Heterotsygoottien ilmentämälle sairaudelle on ehdotettu omaa tautinimitystä: PXE forme fruste.

Etiologia ja patogeneesi

PXE:n patogeneesin keskiössä on pehmytkuduskalsifikaatio. Kalsifikaatiokiteet koostuvat ensisijaisesti kalsiumin ja fosfaatin itsestään muodostamasta hydroksiapatiitista. Säätelymekanismien pettäessä sidekudusrakenteet, erityisesti elastiinisäikeet, alkavat epätarkoituksenmukaisesti kalsifikoitua. Pitkään kestävä kidemuodostus tuhoaa elastiinisäikeitä, mikä altistaa erityisesti valtimot palautumattomille vaurioille.

PPI estää kalsifikaatiota suoraan sitoutumalla hydroksiapatiittikiteisiin, mutta sen tarkempi säätely tunnetaan huonosti (8). PPI:n pitoisuus plasmassa on terveellä ihmisellä paastossa tai aterian jälkeen 0,8–4,0 $\mu\text{mol/l}$.

ABCC6 tuottaa kuljettajaproteiinia MRP6 (multidrug resistance-associated protein 6) (KUVA 1). MRP6:ta muodostuu eniten maksasoluissa ja vähiten munuaisten proksimaalisissa kiemuratiehyissä. Maksasoluissa MRP6 sijoittuu basolateraalikalvolle. PXE:n keskeisin tautia aiheuttava muutos on MRP6:n normaalin toiminnan häiriintyminen, joka johtaa solunulkoisen PPi:n pitoisuuden romahtamiseen: ABCC6-poistogeenisillä hiirillä sekä PXE:tä sairastavilla ihmisillä mitatut plasman PPi-pitoisuudet voivat olla vain noin 40 % terveiden verrokien pitoisuuksista (3).

ABCC6:n mutaatioiden vaikutukset MRP6:een tunnetaan huonosti, mutta niiden on osoitettu johtavan ainakin sen virheelliseen laskostumiseen ja väärään sijoittumiseen solun sisällä. Hoitokokeilut 4-fenyylibutyraattikaitsumolekyylillä tukevat tätä havaintoa (9).

Solunulkoinen PPi muodostuu plasmassa adenosinitrifosfaatista (ATP). Solunulkoinen ATP toimii irrallaan solunsisäisestä ATP-aiineenvaihdunnasta. Solunulkoiseen tilaan päätyvä ATP tuotetaan maksasoluissa, joista se siirtyy tuntemattomalla, MRP6:sta riippuvalla mekanismilla plasmassa. Riippuvuussuhteesta huolimatta ATP:n kuljetusta MRP6:n kautta ei ole pystytty osoittamaan in vitro, eikä kuljettajaproteiinin sisäsyntyistä substraattia tunneta. Ektonukleotidipyrofosfaasi-fosfodiesteri 1-entsyymi (ENPP1) pilkkoo plasmassa valtaosan ATP:stä adenosinimonofosfaatiksi (AMP) ja PPi:ksi (KUVA 1) (3,7,10,11).

MRP6 vastaa noin 60 %:sta solunulkoisen ATP:n ja siis myös 60 %:sta solunulkoisen PPi:n pitoisuudesta (10). Vertailun vuoksi ENPP1:n toimintahäiriöstä johtuvassa imeväisten yleistyneessä valtimokalsifikaatio-oireyhtymässä (generalized arterial calcification of infancy, GACI) plasman PPi-pitoisuus on noin 90 % normaalia pienempi ja johtaa kuolemaan usein sikiökaudella tai pian syntymän jälkeen (3). Pieni osa (noin 10 %) plasman PPi-pitoisuudesta tuotetaan MRP6:sta ja ENPP1:stä riippumattomista lähteistä (12,13,14).

PXE on aineenvaihduntasairaus, jonka primaarinen syy on maksassa, mutta löydökset sijoittuvat laajalti koko kehon pehmytkudoksiin. Pehmytkudokalsifikaatio aiheutuu PPi:n



KUVA 2. Viisikymmentäkaksivuotiaan potilaan pseudokantooma kaulan alueella. A) Kuvassa nähdään läiskämaisesti järjestyneet kellertävät papulat, joiden seassa kulkee ihon löysyydestä kieliviä pitkiä uurteita. B) Lähikuva.

puutoksen lisäksi osin myös maksan kalsiumia ja fosfaattia sitovien proteiinien, kuten fetuiini-A:n vähentymisestä (15). Pehmytkudokalsifikaation lisäksi sairauteen liittyy eri solujen ilmiasun sekä toiminnan muutoksia. Esimerkiksi maksasolut ikääntyvät normaalia nopeammin (16) ja ihon fibroblastien fysiologinen toiminta häiriintyy (17,18). Sairauteen on havaittu liittyvän myös solujen oksidatiivisen stressin lisääntymistä erityisesti ihon fibroblasteissa (19). Oksidatiivisen stressin lisääntyminen kokonaisuudessaan vaikuttaisi olevan olennainen tekijä tautimuutosten kehityksessä, mutta sen tarkka merkitys on epäselvä. Lisäksi aortan seinämän soluissa on todettu transkriptomin muutoksia (11) sekä endoteelisoluissa intiman eheyttä ylläpitävän BMP-signaaloinnin yliaktivoitumista, ja ne selittävät PPi:n puutosta paremmin sairaudessa nähtävää kiihtynyttä ateroskleroosia (20).



KUVA 3. Viisikymmentähdeksänvuotiaan potilaamme oikea silmänpohja. Kuvassa nähdään pitkälle edenneen PXE:n aiheuttamat laajat muutokset verkkokalvon keskeisissä osissa. Verkkokalvon pigmenttiepiteeli on rappeuma-alueelta tuhoutunut (vaalea alue), ja suonikalvon rakenteita paljastuu. Myös verkkokalvon uloimmat osat ovat vaurioituneet Bruchin kalvon kalsifikaation seurauksena. Silmän näkökyky on voimakkaasti alentunut: potilas tunnistaa kädenliikkeitä silmän edessä.



KUVA 4. Viisikymmentäkaksivuotiaan potilaan vasemman silmänpohjan autofluoresenssikuva. Näköhermon päätelevyn (discus opticus) ympärillä nähdään selkeät säteittäiset angiodijustoet (nuolet).

Klininen kuva

PXE on saanut nimensä kaulalle, kainaloihin tai muille taivealueille hiljalleen muodostuvasta ihomuutoksesta, pseudoksantomasta. Kellertävät ihonalaiset papulat kehittyvät yksittäisinä tai ryppäinä ja myöhemmin yhdistyvät peittämään laajempaa aluetta muodostaen niin sanottua mukulakivikuviota (**KUVA 2**). Muutokseen liittyy ihon löysyys ja uurtisuus.



KUVA 5. Viisikymmentäkaksivuotiaan PXE-potilaan lantio-alaraajavaltimoiden tietokonetomografiakuva, jossa nähdään reisi- ja polvitaivevaltimoissa sekä kaikissa säären valtimorungoissa kalsifikaatiomuutoksia (kirkastumat).

Ihomuutos johtuu verinahan elastiinisäikeiden sirpaloitumisesta niihin hakeutuvan pehmytkudoksikalsifikaation seurauksena. PXE:n voi diagnosoida sinänsä myös ihomuutoksen kudosnäytteistä. Muutos on stigmatisoiva, ja moni potilas toivoo siihen korjausta. Sekä operatiivisia että konservatiivisia hoitokokeiluja on tehty (21,22).

Valtaosalle potilaista kehittyy silmäkomplikaatioita, ja näissä tapauksissa diagnoosi syntyy silmänpohjatutkimuksessa tai -kuvauksessa: löydöksinä voi olla angiodijustoita, appelsiini-ihomuutoksia, retikulaarisia pseudodruseneita, verkkokalvon ulompien osien ja pigmenttisolujen rappeumaa (**KUVA 3**) sekä suonikalvon uudissuonimuutoksia (3,23). Keskeinen merkitys silmämuutosten synnyssä katsotaan olevan Bruchin kalvon kalsifikaation aiheuttamalla hapen ja ravintoaineiden kulun estymisellä, joka aiheuttaa verkkokalvon ulompien osien ja pigmenttisolujen vaurioitumisen ja tuhoutumisen. Verkkokalvon hapenpuute käynnistää verisuonten endoteelikasvutekijän (vascular endothelial growth factor, VEGF) vasteen ja aiheuttaa kosteaa ikärappeumaa muistuttavan taudinkulun. Hoitamattomana tila johtaa etenevään näöntarkkuuden heikentymiseen ja lopulta sokeutumiseen.

Ääreisvaltimoiden kovettumatauti (peripheral artery disease, PAD) kehittyy varhaisemmallalla iällä kuin vertailväestössä ja on yleisempää kuin diabetespotilailla (24). PXE:ssä kalsifikaati-

tio kohdistuu ensisijaisesti pienten valtimoiden keskikerrokseen (lamina media) muistuttaen munuaisten vajaatoiminnassa esiintyvää media-skleroosia, mutta se poikkeaa tavallisesta ateroskleroosista, joka kehittyy valtimoiden sisäkerrokseen (lamina intima) (3,25).

PXE:ssä ateroskleroosi on verraten kiihtynyt, ja sen taustalla on PPi:n puutoksen lisäksi useita muita mekanismeja. Sepelvaltimotautia, sydäninfarkteja tai aivovaltimotapahtumia todetaan PXE:ssä selvästi harvemmin kuin ääreisvaltimotautia, mutta ne ovat mahdollisia – jopa lapsuusiässä (26).

Huomattava valtimotapahtumien riski perustelisi ehkäisevää tromboosilääkitystä, mutta se on yllättäen vasta-aiheinen: akuutin yläruoansulatuskanavan verenvuodon riski on PXE:ssä suurempi kuin normaaliväestössä ja mahdollinen äkkikuoleman aiheuttaja. Mekanismi vuotojen taustalla on huonosti tunnettu, mutta sen ajatellaan liittyvän ruoansulatuskanavan limakalvon pienten valtimoiden haurastumiseen mediaskleroosin vuoksi (3,27).

PXE:ssä verisuonten kalsifikaatiomuutokset vaikuttavat myös elinkohtaisesti, esimerkiksi munuaisissa ja jopa keuhkoissa, mutta yksittäiseen sisäelimeen hakeutuva tautimuoto on harvinainen (28,29).

Diagnostiikka

Diagnoosin rakentaminen käynnistyy kliinisestä kuvasta heräävän valistuneen epäilyn myötä. Lopullinen diagnoosi varmistetaan nykyään geenitestillä, mistä voi konsultoida sairaalageenetikkoa, perinnöllisyyslääkärä tai harvinaisten sairauksien yksikköä. **TAULUKOSSA 1** on esitetty PXE:n tarkat diagnostiset kriteerit (30).

Sairauden ensimmäisenä merkinä todetaan lähes aina ihon pseudoksantomia. Ihomuutos huomataankin ihotautilääkärin vastaanotolla monesti sattumalta. Diagnoosi voidaan saada ottamalla muutoksesta koepala. Epäily sairaudesta voi toisinaan herätä myös silmänpohjatutkimuksessa tai -kuvauksessa silmäntutkimuksen vastaanotolla.

Epäily PXE:stä tai muista harvinaissairauksista tulisi herätä, mikäli potilaalla todetaan poikkeuksellisen varhaisella iällä alkava tai

TAULUKKO 1. Pseudoxanthoma elasticumin (PXE) diagnostiset kriteerit (29). Kriteeristö keskittyy PXE:lle ominaisiin silmä- ja iholöydöksiin, joista epäily yleensä herää. Lisäksi kriteerit ottavat huomioon geenitestauksen tulokset. Valtimoiden kalsifikaatio ei sisälly kriteereihin, vaikka se on sairauden keskeinen löydös.

Pääkriteerit

Iho

Kellertävät papulat tai plakit niskan lateraalialueilla tai kehon taivealueilla; tai

Kliinisesti poikkeavalta alueelta otetussa ihokoepalassa todetaan tavallista enemmän morfologisesti muuntunutta elastiinia, jossa on elastiinisäikeiden fragmentaatiota, kasautumista ja kalsifikaatiota.

Silmä

Verkkokalvon appelsiini-ihomuutokset; tai

Yksi tai useampi angiodidjuoste, joka on vähintään näköhermon päätelevyn (discus opticus) mittainen. Tarvittaessa silmänpohjan angiografia (fluoresseiini tai indosyaniinivihreä).

Genetiikka

Patogeeninen mutaatio *ABCC6*-geenin molemmissa alleleissa; tai

Ensimmäisen asteen sukulainen, joka täyttää varman PXE:n kliiniset kriteerit.

Sivukriteerit

Silmä

Yksi angiodidjuoste, joka on lyhyempi kuin näköhermon päätelevy (discus opticus); tai

Yksi tai useampi ”komeetta” verkkokalvolla; tai

Yksi tai useampi ”siipimerkki” verkkokalvolla.

Genetiikka

Patogeeninen mutaatio *ABCC6*-geenin toisessa alleelissa.

Diagnostiset kriteerit

Varma diagnoosi

Kaksi tai useampi pääkriteeriä, jotka eivät kuulu samaan diagnostiseen luokkaan (iho, silmä, genetiikka).

Todennäköinen diagnoosi

Kaksi pääasiallista iho- tai silmäkriteeriä; tai

Yksi pääkriteeri ja yksi tai useampi sivukriteeri, joka kuuluu eri luokkaan kuin todettu pääkriteeri.

Mahdollinen diagnoosi

Yksi pääkriteeri; tai

Yksi tai useampi sivukriteeri.

riskitekijöihin nähden suhteettoman vaikea valtimotauti, kuten ääreis-, aivo- tai sepelvaltimoiden kovettumistauti. Sykestatus ja nilkka-olkavarsipaineindeksi (ankle-brachial pressure index, ABI) on hyvä tutkia, jos PXE:n diagnoosi on jo asetettu.

Tavanomaisista laboratoriotutkimuksista on hyötyä vain erotusdiagnostisessa mielessä. Plasman PPI-pitoisuuksien määrittystä ei ole tarjolla Suomessa tai muuallakaan kaupallisissa laboratorioissa.

Kuvantamistutkimuksissa todettavat valtimoiden runsaat kalsifikaatiomuutokset tukevat diagnoosia yhdessä muun kliinisen kuvan kanssa, mutta tautia ei yksin kuvantamalla voida diagnosoida, eikä kuvantamistutkimuksia tule tehdä pelkän diagnoosin saamiseksi.

Erotusdiagnostiikka

PXE:tä muistuttavia sairauksia ja tiloja löytyy reilun tusinan verran. Suurin osa niistä on paikallisia ihotauteja. Lisäksi sairautta muistuttaa joukko perinnöllisiä hemoglobiinisairauksia, hyyttymishäiriöitä sekä systeemisairauksia (**TAULUKKO 2**).

Muut perinnölliset PPI:n puutteesta johtuvat kalsifikaatiosairaudet on hyvä erottaa PXE:stä. *ENPP1*-mutaatio aiheuttaa vastasyntyneen yleistyneen valtimoiden kalsifikaatio-oireyhtymän, jossa valtimoiden ja sidekudosten kalsifikaatio johtaa kuolemaan usein jo sikiöaikana. Mekanismina on solunulkaisen PPI:n tuoton estyminen lähes kauttaaltaan *ENPP1*-proteiinin toimimattomuuden vuoksi. Toinen plasman pieniin PPI-pitoisuuksiin yhdistetty perinnöllinen kalsifikaatiosairaus on ACDC-oireyhtymä (arterial calcification due to deficiency of CD73), jossa todetaan edellisiä vastaava taudinkuva hyvin lievänä johtuen hyvin säilyneestä plasman PPI-pitoisuudesta (3,25).

Hoito

Tauti on etenevä, eikä parantavaa hoitoa ole. Elintapahoitoina kannattaa suositella tupakoinnin lopettamista, ylipainon ja verenpaineen hoitoa sekä kohtalaista fyysistä aktiivisuutta, kuten päivittäistä kävelyä. Myös hyperkolesterolemiaa tai dyslipidemiaa on syytä hoitaa. Edellä mainituilla keinoilla ei kuitenkaan voida pysäyttää pehmytkuduskalsifikaation etenemistä.

Sekä munuaisten vajaatoiminnan että PXE:n koe-eläinmalleissa säännöllisesti otettu PPI ehkäisee tai pysäyttää pehmytkuduskalsifikaatio-

TAULUKKO 2. Pseudoxanthoma elasticumin (PXE) silmä- ja iholöydösten erotusdiagnostisia vaihtoehtoja. Valtimokalsifikaatio on yleinen löydös, johon ei liity tyypillisiä piirteitä, jotka auttaisivat erottamaan yleisen ja harvinaisen sairauden toisistaan.

Silmänpohjalöydökset

Beetatalassemia, sirppisoluanemia, Pagetin tauti, kongenitaalinen dyserythropoieettinen anemia, *ENPP1*-mutaation aiheuttama vastasyntyneen yleistynyt kalsifikaatio-oireyhtymä (GACI), GG CX-mutaatiot, Ehlers–Danlosin oireyhtymä

Iholöydökset

Beetatalassemia, sirppisoluanemia, poikiloderma, intensiivinen solaarinen elastoosi, pysyvä D-penisillamiinihoito, monisyntyttäjän periumbilikaalinen perforoiva ja kalsifoiva elastoosi, myöhäisalkuinen fokaalinen dermoelastoosi, papillaarinen dermoelastolyysi, keskidermaalinen elastolyysi, PXE:n kaltaiset retinitis pigmentosaan liittyvät ihomuutokset, GG CX- ja VKORC1-mutaatiot.

muutokset ja sairauden komplikaatiot koko elämän ajalta ilman mitattavia haittoja (9,31,32). Koe-eläimillä PPI-hoito ei ole vaikuttanut merkittävästi luustomassaan tai -rakenteeseen (32). PPI:stä ei tällä hetkellä ole saatavilla kaupallista valmistetta. Kokeelliset PPI-hoidot PXE-potilailla ovat parhaillaan käynnistymässä.

Elimistön oman PPI-tuotannon lisäksi useissa ruoka-aineissa käytetään PPI:tä muun muassa säilöntä- ja sakeuttamisaineena. Suun kautta otetusta PPI:stä on tiedossa hyvin vähän haittoja. Se voi nopeuttaa suolen läpikulkunopeutta, jolloin ainakin teoreettisesti joidenkin muiden lääkeaineiden imeytyminen saattaa vähentyä (33).

Kroonisesti liialliset plasman PPI-pitoisuudet voisivat teoreettisesti aiheuttaa luukatoa, mutta koe-eläinmalleissa tällaista ei toistaiseksi ole todettu (34). Valekihdissä PPI kiteytyy nivelensisäisesti, mutta plasman PPI-pitoisuudesta sairaudessa ei ole tietoa. Suuri plasman PPI-pitoisuus liittyy tiettävästi ainakin hypofosfatasiaan, ja siitä on julkaistu tapauksia, joissa PPI-artropatia on ollut taudin ainoa löydös (35,36).

Bisfosfonaatit muistuttavat molekyyliarakenteeltaan PPI:tä, joten niitä on tutkittu PXE:n hoidossa pyrofosfaattianalogeina. Yhteensä 76 PXE-potilaan satunnaistetussa tutkimuksessa 12 kuukauden etidronaattihoito vähensi reisivaltimon kalsifikaatiota 4 % tietokonetomografialla mitattuna verrattuna lumeryhmään, jossa

Potilastapaus

Kyseessä on 52-vuotias mies, joka harrastaa urheilua. Hän ei tupakoi, eikä hänellä ole valtimotaudin riskitekijöitä.

PXE:n diagnoosi asetettiin ihomuutosten perusteella vuonna 1992. Ihomuutokset ovat edenneet hitaasti kainaloissa sekä kaulalla (**KUVA 2**). Lisäksi potilaalle on kehittynyt vähäisiä ihomuutoksia kyy-när- ja polvitaiteiden alueelle.

Silmänpohjissa todettiin angioidijuosteet vuonna 1992 ilman näköoireita. Vuodesta 2014 alkaen näöntarkkuus alkoi heikentyä ja verkkokalvon muutokset etenivät (**KUVA 4**). Tällöin päätettiin aloittaa lasiaisensisäiset VEGF-hoidot (bevasitsumabi), joita potilas on saanut tihentävällä aikavälillä yhteensä kahdeksan kolmipistoskuuria.

Diagnoosi varmistettiin *ABCC6*-geenitestillä vuonna 2011, tuloksena homotsygoottinen pysäytysmutaatio (c.3421C>T (p.Arg1141X)).

Potilaan alaraajoissa ei ole ollut oireita. Jalkaterän sykkeet palpoituivat kliinisessä tutkimuksessa

vahvoina. ABI-indeksit olivat 1,21/1,26. Harvinaiseen sairauteen liittyen potilaalle tehtiin alaraajojen tietokonetomografia-angiografia, jossa todettiin yllättävän laaja ääreisvaltimokovettumistauti (**KUVA 5**).

Näkökyvyn huononemisen vuoksi potilasta uhkaa ajokortin ja samalla myös ammatin menetys. Näistä syistä aloitettiin kokeellinen PPI-hoito suun kautta yksilöllistetyllä annoksella (50 mg/kg/vrk) imeytymistutkimuksen jälkeen. Epämiellyttävän maun vuoksi valmiste pakattiin myöhemmin gelatiinikapseleihin. Seurannassa merkittäviä haittavai-kutuksia ei ole ilmennyt.

Potilas on hiljattain kertonut kokevansa näön-tarkkuuden alkaneen parantua kuusi kuukautta hoidon aloituksen jälkeen, mutta samaan aikaan hän on saanut tihennetysti VEGF-pistoksia. Näön-tarkkuus on korjaantunut vasemmassa silmässä 0,1–0,4 ja oikeassa silmässä 0,5–0,6.

kalsifikaatio lisääntyi 8 % (24). Verkkokalvon-alaisia uudissuonitapahtumia oli aktiivihoido-ryhmässä yksi ja lumeryhmässä yhdeksän. Läpi elämän jatkuvat bisfosfonaattihoidot ovat kuitenkin kyseenalainen ratkaisu, sillä niihin liit-tyy muun muassa leukaluukuolion ja reisiluun atyyppisten murtumien riski.

Silmänpohjamuutosten hoidosta on tä-hän mennessä parhaat ja laajimmat tulokset VEGF:n estäjän (bevasitsumabi) käytöstä la-siaisensisäisinä pistoksina. Sen avulla voidaan tehokkaasti pysäyttää suonikalvon uudissuoni-muodostus (3). Hoito ehkäisee myös PXE:n takia tapahtuvaa, uudissuonten aiheuttamaa näön menetystä. Haittavaikutukset vaikuttavat olevan hyvin vähäisiä.

Osa potilaista haluaisi esteettisistä syistä hoi-toa etenkin kaulan alueen ihomuutoksiin. Ki-rurgiseen hoitoon tulee suhtautua pidättyvästi, koska ihomuutokset eivät uhkaa terveyttä ja ovat eteneviä.

PXE on verisuonikirurgisesta näkökulmasta vaikea hoidettava. Pitkäaikainen tromboosi-lääkitys on ruoansulatuskanavan suurentuneen vuotoriskin vuoksi vasta-aiheinen, mutta yk-

silön kokonaistilanne ja riskit huomioiden sitä voidaan harkita. Toimenpiteissä tarvittavaan antikoagulaatioon liittyy myös vuotoriski. Toi-saalta toimenpidealueen hyvin nopeaa tukkeu-tumista uudelleen on kuvattu jopa samalla hoi-tojaksolla ja seurannassa puolen vuoden kulut-tua (37). Näin ollen mahdollisiin operatiivisiin hoitoihin tulee suhtautua kriittisesti.

Koe-eläintutkimuksessa statiineista etenkin atorvastatiini on estänyt kalsifikaatiota mutta ei ole pystynyt korjaamaan jo syntyneitä pehmyt-kuduskalsifikaatiota. PXE-potilailla statiinien tehoa ei ole tutkittu (38).

Lopuksi

PXE on hyvin harvinainen ääreisvaltimoiden ja silmänpohjan valtimoiden tukkeutumista aiheuttava aineenvaihduntasairaus, joka vaatii seurantaa asiantuntevassa yksikössä. Yleensä diagnoosin jäljille pääsee silmä- tai ihotauti-lääkäri, mutta sairaus on hyvä pitää mielessä poikkeuksellisen nuorella iällä alkavan val-timotaudin taustalla, etenkin riskitekijöiden puuttuessa. Osalla potilaista ainoa löydös voi

olla ihon löysyys, mutta piilevästi etenevän systeemisen taudinkuvan vuoksi kaikki potilaat tarvitsevat säännöllisen seurannan. Sairauden myöhemmässä vaiheessa erityisesti moniammatillinen yhteistyö on tärkeää.

PPI:n merkitystä PXE:n hoitona on pohdittu jo 1960-luvulla, mutta vasta nyt on pystytty osoittamaan sen tehokas imeytyminen ruoansulatuskanavasta. Lisäksi koe-eläintutkimuksissa PPI-korvaushoidon on osoitettu estävän pehmytkudoksalsifikaatiota. PPI:n sukulaismolekyylin etidronaatin on myös osoitettu estävän pehmytkudoksalsifikaatiota, joten on perusteltua olettaa, että PPI-korvaushoito voisi toimia vähintään yhtä hyvin.

Olemme aloittamassa klinisen lääketutkimuksen PXE-potilaiden PPI-korvaushoidosta. Nähtäväksi jää, voisiko PPI:llä olla sijaa muissa sairauksissa, joissa todetaan valtimoiden keskikerroksen kalsifikaatiota, kuten munuaisten vajaatoiminnassa. ■

SAKU PELTTARI, LK

Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta,
Tampereen yliopisto

SUVI VÄÄRÄMÄKI, LT, erikoislääkäri

Tays, kirurgian vastuualue, verisuonikirurgian yksikkö

HANNU UUSITALO, professori

Tays, silmäkeskuksen vastuualue ja lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta, Tampereen yliopisto

PASI NEVALAINEN, LT, apulaisylilääkäri

Tays, sisätautien vastuualue, endokrinologian ja harvinaissairauksien yksikkö ja lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta, Tampereen yliopisto

Ydinasiat

- ▶ Pseudoxanthoma elasticum (PXE) on harvinainen sairaus, jossa *ABCC6*-geenin mutaatio aiheuttaa solunulkoisen pyrofosfaatin puutoksen.
- ▶ Pyrofosfaatti on merkittävä fysiologinen pehmytkudoksalsifikaation estäjä.
- ▶ Epätavallisen pieni plasman PPI-pitoisuus liittyy myös muun muassa munuaisten vajaatoimintaan.
- ▶ PXE:ssä pehmytkudoksalsifikaation seurauksena kehittyvät muun muassa ihon pseudoksantomat, verkkokalvon rappeumamuutokset sekä aikaisin kehittyvä ääreisvaltimoiden kovettumatauti.
- ▶ Sairauteen ei tällä hetkellä ole hoitoa, mutta pyrofosfaattikorvaushoito on tuottanut rohkaisevia tuloksia hiirikokeissa.

SIDONNAISUUDET

Saku Peltari: Ei sidonnaisuuksia

Suvi Väärämäki: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (W.L. Gore, Grex Medical Oy)

Hannu Uusitalo: Apuraha (Bayer, Santen, Perimetria, Allergan, Purso, HermoPharma, Pfizer), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Alcon Allergan Bayer Novartis, Shire, Santen, Pfizer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Santen, Alcon, Allergan)

Pasi Nevalainen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Actelion, Sanofi-Genzyme, Shire), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Actelion, Orphan Europe, Sanofi-Genzyme, Shire)

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

SUMMARY

Pseudoxanthoma elasticum – disease of pyrophosphate deficiency

Pseudoxanthoma elasticum is a hereditary autosomal recessive disease caused by *ABCC6* mutations, which lead to plasma pyrophosphate deficiency. Low pyrophosphate concentrations lead to dystrophic arterial medial calcification and the breakage of elastic fibres. The clinical features include pseudoxanthomas of the skin, retinal degeneration that slowly progresses to blindness, and peripheral artery disease at a relatively young age. No curative treatments exist. Recently, pyrophosphate treatment has produced encouraging results in trials with mice. Pyrophosphate trials on human subjects will soon be underway. Pyrophosphate therapy may have wider implications regarding atherosclerosis of chronic kidney failure.

KIRJALLISUUTTA

1. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, ym. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J* 2014;35:1515–25.
2. Chassaing N, Martin L, Calvas P, ym. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations. *J Med Genet* 2005;42:881–92.
3. Germain DP. Pseudoxanthoma elasticum. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:85.
4. Ringpfeil F, McGuigan K, Fuchsel L, ym. Pseudoxanthoma elasticum is a recessive disease characterized by compound heterozygosity. *J Invest Dermatol* 2006;126:782–6.
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.
6. Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, ym. Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol* 2017;44:644–50.
7. Martin L, Maitre F, Bonicel P, ym. Heterozygosity for a single mutation in the ABCC6 gene may closely mimic PXE: consequences of this phenotype overlap for the definition of PXE. *Arch Dermatol* 2008;144:301–6.
8. Terkeltaub RA. Inorganic pyrophosphate generation and disposition in pathophysiology. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C1–11.
9. Pomozi V, Brampton C, van de Wetering K, ym. Pyrophosphate supplementation prevents chronic and acute calcification in ABCC6-deficient mice. *Am J Pathol* 2017;187:1258–72.
10. Jansen RS, Duijst S, Mahakena S, ym. ABCC6-mediated ATP secretion by the liver is the main source of the mineralization inhibitor inorganic pyrophosphate in the systemic circulation-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1985–9.
11. Kauffenstein G, Yegutkin GG, Khiati S, ym. Alteration of extracellular nucleotide metabolism in pseudoxanthoma elasticum. *J Invest Dermatol* 2018;138:1862–70.
12. Favre G, Laurain A, Aranyi T, ym. The ABCC6 transporter: a new player in biomineralization. *Int J Mol Sci* 2017;18. DOI: 10.3390/ijms18091941.
13. Sridharan M, Bowles EA, Richards JP, ym. Prostacyclin receptor-mediated ATP release from erythrocytes requires the voltage-dependent anion channel. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302:H553–9.
14. Zaka R, Williams CJ. Role of the progressive ankylosis gene in cartilage mineralization. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:181–6.
15. Jiang Q, Dibra F, Lee MD, ym. Overexpression of fetuin-a counteracts ectopic mineralization in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum (abcc6(-/-)). *J Invest Dermatol* 2010;130:1288–96.
16. Miglionico R, Ostuni A, Armentano MF, ym. ABCC6 knockdown in HepG2 cells induces a senescent-like cell phenotype. *Cell Mol Biol Lett* 2017;22:7.
17. Boraldi F, Annovi G, Bartolomeo A, ym. Fibroblasts from patients affected by Pseudoxanthoma elasticum exhibit an altered PPI metabolism and are more responsive to pro-calcifying stimuli. *J Dermatol Sci* 2014;74:72–80.
18. Boraldi F, Bartolomeo A, Li Q, ym. Changes in dermal fibroblasts from Abcc6-/- mice are present before and after the onset of ectopic tissue mineralization. *J Invest Dermatol* 2014;134:1855–61.
19. Boraldi F, Annovi G, Guerra D, ym. Fibroblast protein profile analysis highlights the role of oxidative stress and vitamin K recycling in the pathogenesis of pseudoxanthoma elasticum. *Proteomics Clin Appl* 2009;3:1084–98.
20. Blazquez-Medela AM, Guihard PJ, Yao J, ym. ABCC6 deficiency is associated with activation of BMP signaling in liver and kidney. *FEBS Open Bio* 2015;5:257–63.
21. Marwah M, Godse K, Patil S, ym. Surgical correction of pseudoxanthoma elasticum. *J Cutan Aesthet Surg* 2012;5:212–13.
22. Takata T, Ikeda M, Kodama H, ym. Treatment of pseudoxanthoma elasticum with tocopherol acetate and ascorbic acid. *Pediatr Dermatol* 2007;24:424–5.
23. Gliem M, Muller PL, Birtel J, ym. Frequency, phenotypic characteristics and progression of atrophy associated with a diseased bruch's membrane in pseudoxanthoma elasticum. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:3323–30.
24. Kranenburg G, de Jong PA, Bartsch JW, ym. Etidronate for prevention of ectopic mineralization in patients with pseudoxanthoma elasticum. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1117–26.
25. Lefthériotis G, Omarjee L, Saux OL, ym. The vascular phenotype in Pseudoxanthoma elasticum and related disorders: contribution of a genetic disease to the understanding of vascular calcification. *Front Genet* 2013;4:4.
26. Nishida H, Endo M, Koyanagi H, ym. Coronary artery bypass in a 15-year-old girl with pseudoxanthoma elasticum. *Ann Thorac Surg* 1990;49:483–5.
27. Thrash B, Patel M, Shah KR, ym. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:211.
28. Gayen T, Das A, Roy S, ym. Pseudoxanthoma elasticum and nephrocalcinosis: Incidental finding or an infrequent manifestation? *Indian Dermatol Online J* 2014;5:176–8.
29. Pingel S, Passon SG, Pausewang KS, ym. Pseudoxanthoma elasticum: also a lung disease? The respiratory affection of patients with pseudoxanthoma elasticum. *PLoS One* 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0162337.
30. Plomp AS, Toonstra J, Bergen AA, ym. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. *Am J Med Genet A* 2010;152A:1049–58.
31. Dedinszki D, Szeri F, Kozak E, ym. Oral administration of pyrophosphate inhibits connective tissue calcification. *EMBO Mol Med* 2017;9:1463–70.
32. O'Neill WC, Lomashvili KA, Malluche HH, ym. Treatment with pyrophosphate inhibits uremic vascular calcification. *Kidney Int* 2011;79:512–7.
33. Adkin DA, Davis SS, Sparrow RA, ym. The effects of pharmaceutical excipients on small intestinal transit. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:381–7.
34. Persy VP, McKee MD. Prevention of vascular calcification: is pyrophosphate therapy a solution? *Kidney Int* 2011;79:490–3.
35. Whyte MP, Coburn SP, Ryan LM, ym. Hypophosphatasia: biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology. *Bone* 2018;110:96–106.
36. Guanabens N, Mumm S, Moller I, ym. Calcific periarthritis as the only clinical manifestation of hypophosphatasia in middle-aged sisters. *J Bone Miner Res* 2014;29:929–34.
37. Ammi M, Kranenburg G, Omarjee L, ym. Abnormally high failure rate for femoral angioplasty in patients with pseudoxanthoma elasticum. *J Vasc Surg Cases* 2015;1:276–8.
38. Guo H, Li Q, Chou DW, ym. Atorvastatin counteracts aberrant soft tissue mineralization in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum (Abcc6 6^{-/-}). *J Mol Med (Berl)* 2013;91:1177–84.