

Riikka Mäkitie, Eeva Ryhänen, Tuula Pekkarinen ja Outi Mäkitie

Perinnöllinen osteoporoosi

Osteoporoosi on luustosairaus, jolle on tunnusomaista pienentynyt luuntiheys, luun heikentynyt mikrorakenne ja lisääntynyt murtuma-alttius. Viime vuosina on tunnistettu useita uusia monogeenisiä osteoporoosimuotoja, joissa yksi geenivirhe johtaa heikentyneeseen luun laatuun ja varhain alkavaan, perinnölliseen osteoporoosiin. Näille on tyypillistä poikkeava, varhain ilmenevä murtuma-alttius, etenevä kulku ja huono vaste tavanomaiseen osteoporoosilääkitykseen. Mikäli sekundaarisen osteoporoosin poissulun jälkeen epäillään perinnöllistä osteoporoosia, tulee tarkistaa sukuanamneesi sekä tehdä kliinisiä ja radiologisia jatkotutkimuksia ja geneettiset selvittelyt. Hoidossa turvataan riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti sekä harkitaan tavallista osteoporoosilääkitystä. Geneettisen taustasyyn toteaminen mahdollistaa hoidon optimoimisen ja riskissä olevien sukulaisten tunnistamisen. Geneettinen tieto osteoporoosin patogeneesistä edistää uusien diagnostisten työkalujen ja hoitomuotojen kehittämistä.

Osteoporoosi on yleisin, luonteeltaan etenevä luustosairaus, jonka tunnusomaisia piirteitä ovat pienentynyt luumassa, luukudoksen heikentynyt mikrorakenne ja suurentunut murtumariski (1,2). Murtumista lonkka- ja nikamamurtumat ovat yleisimpiä ja usein invalidisoivia, potilasta ja yhteiskuntaa kuormittavia, ja niihin liittyy lisääntynyt kuolleisuus (3). Osteoporoosi on yleensä ikääntyneiden sairaus, erityisesti sitä esiintyy postmenopausaalisilla naisilla tai pitkäaikaissairauksien seurauksena. Viime aikoina on kuitenkin kiinnitetty yhä enemmän huomiota myös lasten ja nuorten aikuisten vähäistä luumassaa aiheuttaviin häiriöihin (4,5).

Geneettiset tekijät vaikuttavat suuresti luun laatuun ja osteoporoosirisktiin. Yleensä osteoporoosi on monogeeninen eli luun rakenne ja laatu määräytyvät useiden geenien perusteella. Genominlaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa (GWAS) on tunnistettu useita geenivariantteja, joiden samanaikainen esiintyminen vaikuttaa yksilön osteoporoosirisktiin (6–8). Viime vuosina on tunnistettu useita monogeenisiä osteoporoosimuotoja, joissa yhden geenin patologinen variantti johtaa poikkeavaan luun laatuun ja varhaisella iällä alkavaan, perinnölliseen osteopo-

roosiin. Näistä tunnetuin on osteogenesis imperfecta (OI), joka yleensä aiheutuu *COL1A1*- tai *COL1A2*-geenien poikkeavuudesta (9).

Monogeenisiä luustonhauraustiloja tunnetaan jo kymmeniä

Suurin osa monogeenisistä luustonhauraustiloista ilmenee OI:n piirtein ja aiheuttaa varhaislapsuudesta lähtien murtumia ja luuston virheasentoja. Myöhemmällä lapsuusiällä tai varhaisella aikuisiällä ilmeneviä perinnöllisen osteoporoosin muotoja tunnetaan vain kymmenkunta. Uudet geenilöydöt ovat laajentaneet sairauskirjoa ja osoittaneet eri muotojen eroavan toisistaan aiheuttajageenin, sen luustovaikutuksien ja mahdollisten luuston ulkopuolisten piirteiden mukaan. Tunnusomaisia kaikille ovat varhain alkava osteoporoosi, lukuisat murtumat ja huono vaste tavanomaiseen osteoporoosilääkitykseen.

Suomessakin on tunnistettu useita yksittäisiä potilaita sekä suuria sukuja, joissa ilmenee valitsemasti tai X-kromosomaalisesti periytyvää, vaikeaa osteoporoosia. Diagnosointi on tärkeää potilaiden ja geenivarianttia kantavien sukulaisten kannalta. Tieteellisessä mielessä harvinaiset

Ydinasiat

- ▶ Perintötekijöillä on merkittävä vaikutus yksilön luun laatuun ja riskiin sairastua osteoporoosiin.
- ▶ Nykyisin tunnetaan useita monogeenisiä osteoporoosimuotoja, joissa yksi geenivirhe johtaa varhaisella iällä alkavaan ja poikkeavasti etenevään luustonhaurautteen.
- ▶ Geneettistä syytä epäiltäessä tehdään kliinisten jatkotutkimusten lisäksi geneettisiä tutkimuksia sekä sukuselvitys riskissä olevien sukulaisten tunnistamiseksi.
- ▶ Tavanomaisia osteoporoosilääkkeitä voidaan harkita, vaikka niiden teho on usein huonompi kuin hoidettaessa tavallista osteoporoosia.

luustosairaudet auttavat tunnistamaan uusia geenejä ja sairausmekanismeja, mikä mahdollistaa diagnosoinnin ja prevention tehostamisen sekä uusien hoitomuotojen kehittämisen.

Tyypin 1 kollageeniin liittyvää tavanomaista OI:ta on aiemmin käsitelty Aikakauskirjassa ja muussa kirjallisuudessa laajasti (10,11). Tässä katsauksessa keskitymme muihin monogeenisiin luustonhaurauden muotoihin ja kuvaamme perinnöllisen osteoporoosin pääpiirteet sekä diagnostiikan ja hoidon kulmakivet.

Luukudoksen kiertokulku ja luuston kehitys

Luukudos osallistuu aktiivisesti kehon mekaanisiin, metabolisiin ja hormonaalisiin toimintoihin. Jatkuvan uusiutumisen kautta vanhaa luukudosta korvataan uudella. Lapsuudessa pääpaino on luun kasvussa ja muodostumisessa, kunnes ”huippu” saavutetaan ikävuosiin 20–30 mennessä. Tämän jälkeen luumassa pysyy suhteellisen tasaisena, kunnes se myöhemmällä iällä vähenee. Tekijät, jotka hidastavat luun muodostumista lapsuus- ja nuoruusvuosina tai nopeuttavat luun hajoamista aikuisuudessa altistavat vähentyneelle luumassalle ja osteoporoosille.

Osteoporoosin määritelmä eri ikäkausina

Premenopausaalisten naisten ja alle 50-vuotiaiden miesten luuntiheys tulee tutkia, jos on todettu pienienergiaisia murtumia lonkassa, nikamissa tai pitkissä luissa tai jos tutkittavan pitkäaikaissairaus ja sen lääkitys heikentävät luun lujuutta (12,13). Pienienergiaisella murtumalla tarkoitetaan kaatumista samalla tasolla tai putoamista alle metrin korkeudesta ja sen aiheuttamaa nikaman, lonkan, lantion, olkavaren tai ranteen murtumaa (14–16).

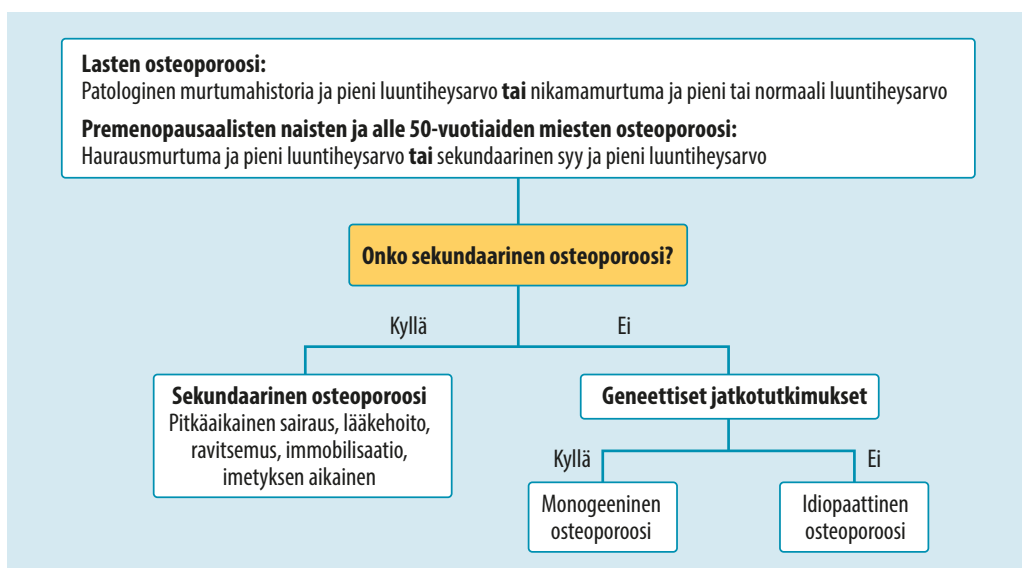
Luun mineraalitiheyden mittausta perustuu kaksienergiaiseen röntgenabsorptiometriaan (dual-energy absorptiometry, DXA). WHO:n mukaan premenopausaalisten naisten ja alle 50-vuotiaiden miesten pienen luuntiheyden määritelmänä käytetään Z-lukua $\leq -2,0$. Tässä ikäryhmässä osteoporoosidiagnoosi edellyttää pienen luuntiheysarvon lisäksi pienienergiaista murtumaa tai osteoporoosille altistavaa sairautta tai sen lääkitystä (KUVA 1).

Lasten ja nuorten aikuisten osteoporoosin diagnostiset kriteerit poikkeavat edellä mainituista: luuntiheys on suhteutettava kasvuun ja murrosikään, ja diagnoosi perustuu luuntiheyden lisäksi poikkeavaan murtumahistoriaan. Lapsilla osteoporoosiin viittaa kliinisesti merkittävä murtumahistoria ja luuntiheyden Z-luku $\leq -2,0$. Murtumahistoriaa voidaan pitää poikkeavana, jos jokin seuraavista kolmesta kriteeristä täyttyy: vähintään kaksi pitkän luun murtumaa kymmenen vuoden ikään mennessä, vähintään kolme pitkän luun murtumaa 19 vuoden ikään mennessä tai vähintään yksi nikaman kompressiomurtuma (KUVA 1).

Laboratorio- ja kuvantamistutkimukset

Luun terveyttä tutkitaan kliinisillä tutkimuksilla.

Luun aineenvaihdunnan merkkiaineet. Perifeerisestä verestä mitattavat luun biokeemialliset merkkiaineet kuvastavat luun aineenvaihduntaa. Yleisimmin käytettyjä ovat luun rakentumista kuvaava seerumin prokollageeni I:n aminotermiinalinen propeptidi (S-PINP) ja hajoamista kuvaava plasman kollageeni I:n bee-



KUVA 1. Varhain alkavan osteoporoosin määritelmä ja diagnostinen jatkoselvittely.

takarboksiterminaalinen telopeptidi (fP-CTx). Ne kuvastavat luun rakentumisen ja hajoamisen vilkkautta tai hoitovastetta osteoporoosilääkityksen seurannassa (15).

Röntgenkuvista saadaan ensisilmäys luun terveyteen. Epäiltäessä harvinaisempaa luustosairautta röntgentutkimukset käsittävät pitkät luut, rinta- ja lannerangan sivu- ja AP-projektiot ja lantion sekä lasten osalta käden luustoikäkuvan. Kuvausten laajuus harkitaan yksilöllisesti. Kuvista arvioidaan mahdolliset virheasennot, luun poikkeava muotoutuminen, nikamien muoto ja vanhojen murtumien jälkitilat. Korostunut trabekulaatio ja vähämineraalisuus viittaavat merkittävään osteoporoosiin.

Luuntiheys mitataan DXA:lla. Aikuisilta mitataan lanneranka (L1–L4) ja reisiluun yläosa (reisiluun kaula ja kokonaislonkka). Lapsilta mitataan lanneranka ja koko keho (ilman päätä). Lapsille ja nuorille aikuisille DXA on yleensä aiheellinen kahden tai useamman haurausmurtuman jälkeen, epätavallisen murtuman jälkeen tai osteoporoosille altistavan kroonisen sairauden tai lääkityksen yhteydessä. DXA-seurantatutkimusten väli on vähintään 12–24 kuukautta. Luuntiheysmittauksen yhteydessä voidaan tutkia luun rakennetta ja mikroarkkitehtuuria lannenikamista TBS-pisteytyksellä (trabecular bone score) (17). Pienentynyt TBS-pistemäärä liittyy yli 50-vuotiaiden

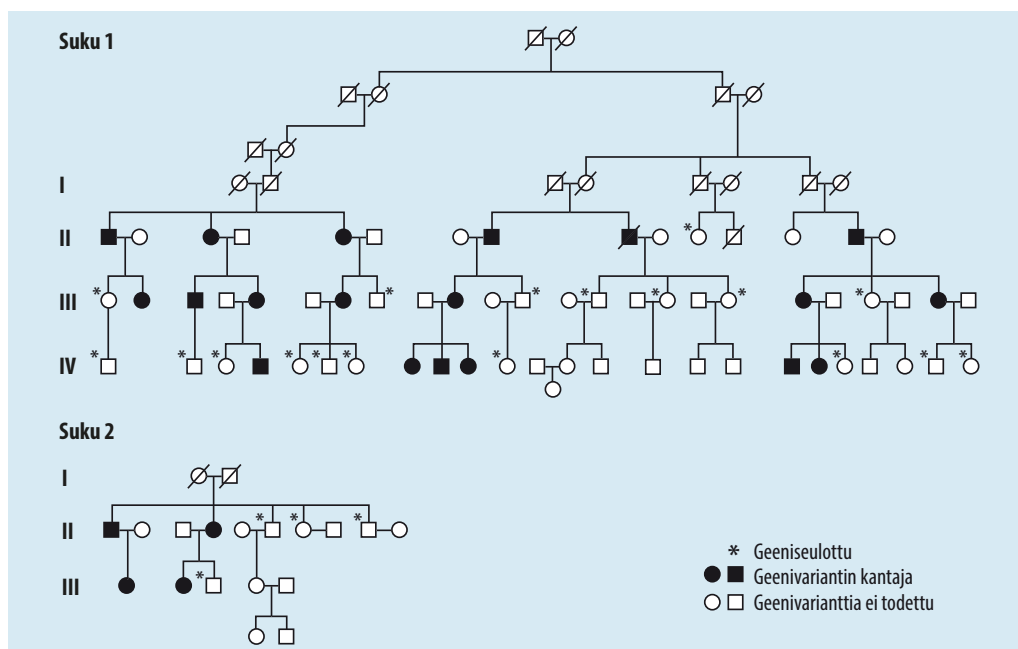
miesten ja postmenopausaalisten naisten suurentuneeseen murtumarisktiin.

Luubiopsia on erityistutkimus, jota voidaan joissain tilanteissa käyttää osana kliinistä selvittelyä. Tutkimusmielessä se on erityisen tärkeä työkalu (18). Kudosnäyte otetaan paikallispuudutuksessa suoliluun harjasta yleensä kaksoistetrasykliinileimauksen jälkeen. Biopsian histomorfometrinen analyysi määrittää luusolujen ja osteoidin määrän, trabekkelien laadun ja luun muodostumisnopeuden, jotka auttavat etiologiaa ja hoitolinjoja mietittäessä.

Perinnöllisen osteoporoosin diagnostiikka

Muista perinnöllisen osteoporoosin mahdollisuus. Epäilyn geneettisistä syistä ilmenevästä primaarisesta osteoporoosista tulisi herätä, kun luun haurautta tai lukuisia murtumia tavataan lapsuusiällä, nuorella aikuisiällä tai miehellä, kun suvussa ilmenee useammalla henkilöllä osteoporoosia tai kun taudinkuva poikkeaa tavanomaisesta postmenopausalisesta osteoporoosista eikä sekundaarista syytä todeta.

Sulje pois tavalliset sekundaariset luustoa haurastuttavat tekijät. Erityisesti krooniset sairaudet, kuten monet endokriiniset sairaudet, munuaistaudit, kolestaattiset maksasairaudet, hematologiset sairaudet, autoimmuunitaudit ja



KUVA 2. Suuri suomalaissuku (suku 1), jossa todettiin autosomaalisesti vallitsevasti periytyvää, varhain alkavaa osteoporoosia. Geneettisissä tutkimuksissa taudinaiheuttajaksi todettiin *WNT1*-geenin heterotsygoottinen missense-muutos c.652T>G (p.Cys218Gly). Muiden perinnöllistä osteoporoosia sairastavien potilaiden geenitutkimusten myötä löydettiin myös toinen suomalaissuku, jossa ilmeni sama geenimuutos ja samankaltaista varhain alkavaa osteoporoosia (suku 2).

syöpä, haurastuttavat luustoa. Samoin pitkäaikaislääkkeet, kuten glukokortikoidit, SSRI-ryhmän masennuslääkkeet, antikonvulsantit (etenkin karbamatsepiini ja fenytoiini), immunosuppressiivinen lääkitys, diureetit ja antikoagulantit vaikuttavat epäedullisesti luustoon ja pitkäaikaisessa käytössä lisäävät osteoporoosiriskiä (19). Lisäksi kalsiumin, D-vitamiinin ja muiden hivenaineiden vähäinen saanti, erityisesti imeytymishäiriöissä, haittaa aineenvaihduntaa (15).

Geenitutkimuksien kautta diagnoosiin

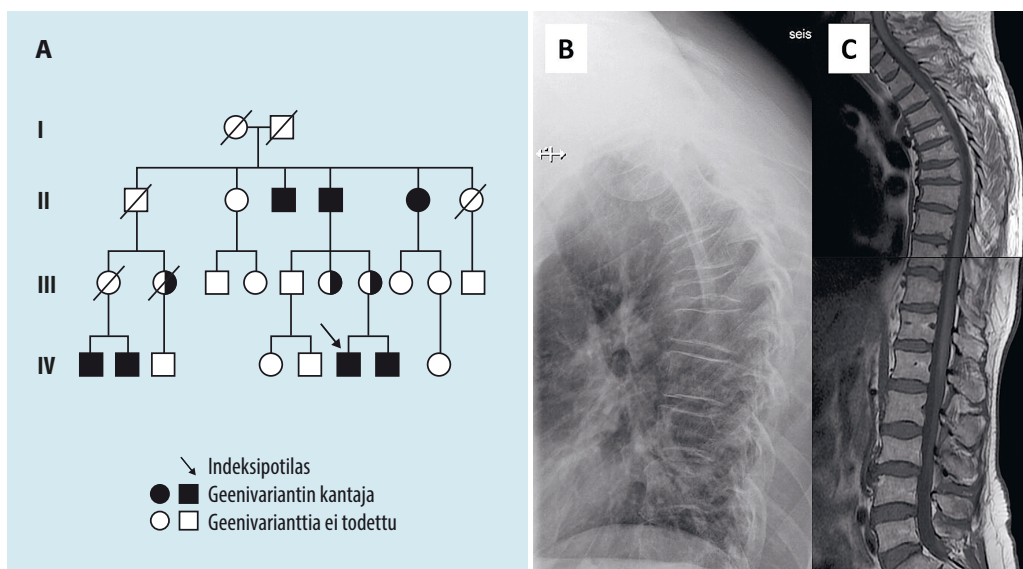
Jatkoselvittelyinä sukukartoitus. Diagnostikkavaiheessa useamman affisioituneen sukulaisten tutkiminen antaa kattavamman kuvan taudin fenotyyppi- ja etenemisestä ja mahdollisesta periytymistavasta. Mikäli suvun taudinaiheuttajageeni on tunnistettu, tulisi geenitestausta tarjota kaikille sairastuneiden ensimmäisen asteen sukulaisille. Erityisesti oireettomat mutta mahdollisesti geenivirheen perineet lapset tulisi testata varhain asianmukai-

sen hoidon ja seurannan järjestämiseksi ennen vaikeampia komplikaatioita.

Geenitutkimukset. Ensivaiheessa tehdään tunnettujen osteoporoosigeenien seulonta geenipaneelin avulla. Mikäli näistä ei löydy selittävää, harkitaan laajempia geneettisiä tutkimuksia. Kliinisen epäilyn herättyä näitä voidaan tutkia aiheeseen perehtyneissä yksiköissä ja tarvittaessa konsultoida kliinistä geneetikkoa. Sukulaisten kartoittaminen, informointi ja mahdollinen geenitestaus sekä mahdolliset laajemmat tutkimukset tehdään kliinisen genetiikan yksikössä. Nykyiset eksomi- ja koko genomin sekvensointimenetelmät ovat mullistaneet geenidiagnostiikan ja mahdollistaneet uusien aiheuttajageenien tunnistamisen. Vaikka sekvensointi ja saadun datan analysointi on kallista ja vaativaa, tullevat nämä menetelmät yhä enemmän osaksi kliinistä diagnostiikkaa.

Kliininen kuva

Perinnöllinen, monogeeninen osteoporoosi aiheutuu yhden geenin muutoksesta. Tunne-



KUVA 3. Indeksipotilaalla 1 on vaikea lapsuudessa alkanut osteoporoosi, jonka taustalla on X-kromosomissa kulkevan *PLS3*-geenin variantti c.73-24T>A (p.Asp25Alafs*17). Geenivariantin kantajat on merkitty kuvaan A. Heilläkin todettiin luustonhaurautta ja toistuvia murtumia. B. ja C. Taudille tunnusomaisesti potilaalla on ilmennyt useita erityisesti rintarankaan painottuvia kompressiomurtumia ja kyfoottinen ryhti.

tuin tällainen tauti on OI, jossa *COL1A1*- tai *COL1A2*-geenivariantti johtaa tyypin 1 kollageenin poikkeavuuteen (20,21). Kliininen kuva vaihtelee laajasti. Tyypillisimmät piirteet ovat luun hauraus ja murtumat, sinertävät skleerat ja hammaspoikkeavuudet (dentinogenesis imperfecta).

Edistyneiden geneettisten tutkimusmenetelmien myötä on tunnistettu useita uusia perinnöllisen osteoporoosin muotoja, joissa geenimuutos vaikuttaa kollageenin sijasta suoraan luusoluihin. Seuraavassa kuvaamme kolme suomalaisissa aineistoissa merkittäväksi osoittautunutta monogeenistä osteoporoosimuotoa. Kaikki muodot ovat harvinaisia, ja Suomessa on tunnistettu toistaiseksi yhteensä alle sata potilasta.

WNT1-osteoporoosi. *WNT1*-geenivirheisiin liittyvä osteoporoosimuoto kuvattiin vuonna 2013 suuressa suomalaissuvussa, jossa useilla henkilöillä esiintyi varhain alkavaa ja vallitsevasti periytyvää osteoporoosia (22). Heillä ilmeni nuoruudesta lähtien lukuisia raajamurtumia ja selkärangan kompressiomurtumia, korostunutta rintarangan kyfoosia ja aikuispituisuuden menetystä sekä pienentynyt luuntiheys (KUVA 2) (22–24). *WNT1* on tärkeä luuston

aineenvaihduntaan osallistuva proteiini, ja sen poikkeavuus johtaa hidastuneeseen luun muodostukseen heikentyneen *WNT*-signaalireitin toiminnan kautta (15). Sairauden vaikeusaste vaihtelee, mutta luuston ulkopuolisia piirteitä ei yleensä todeta. Sairaus on etenevä, eikä bisfosfonaattihoidolla näytä olevan merkittävää tehoa. *WNT1*-osteoporoosia on sittemmin todettu useilla potilailla ja perheissä ympäri maailmaa.

PLS3-osteoporoosi. Samana vuonna 2013 kuvattiin uudenlainen X-kromosomaalisesti periytyvä osteoporoosimuoto *PLS3*-geenivirheiden takia (25,26). Osteoporoosi aiheuttaa mutaatiota kantaville miehille lapsuudessa tai nuoruudessa useita murtumia, ja luuntiheys voi olla selvästi pienentynyt (KUVA 3). Kantajaisilla tauti on lievempi, mutta vaikeusaste vaihtelee (26). *PLS3*-geenin koodaamalla plastiini 3 -proteiinilla on merkittävä tehtävä aktiinifilamenteista koostuvan solunsisäisen tukirakenteen muodostumisessa (27). *PLS3*-osteoporoosin harvinaisuuden vuoksi vertailevat tutkimukset hoidosta puuttuvat. Oman kokemuksemme mukaan bisfosfonaateilla on saatu myönteinen hoitovaste etenkin lapsipotilaille, kun taas aikuisten hoidossa teho vaihtelee. Li-

säkilpirauhashormonivalmiste teriparatidista ei näyttäisi olevan merkittävää hyötyä (28).

SGMS2-osteoporoosi. Taudin fenotyyppi on kuvattu jo 1990-luvulla (osteoporosis with calvarial doughnut lesions, MIM 126550), mutta tautigeeni tunnistettiin vasta vuonna 2019 suomalaistutkimuksessa (29). Aiheuttajaksi todettiin mutaatiot SGMS2-geenissä, joka koodaa sfingolipidiaineenvaihduntaan osallistuvaa sfingomyeliinisyntaasi 2 (SMS2)-entsyymiä. Geenimuutokset johtavat vaikeaan luuston aineenvaihdunnan ja mineralisaation häiriöön. Taudinkuvaan kuuluvat nuorella iällä alkava osteoporoosi ja murtumat sekä kallon ”donitsinmuotoiset” skleroosiläiskät (**KUVA 4**).

Vaikeusaste vaihtelee suuresti. Vaikeimpiin muotoihin liittyy lyhytkasvuisuus, spondylo-metafyseaalinen dysplasia, lukuisat murtumat ja skolioosi. Luuntiheys vaihtelee osteopeniasta vaikeaan osteoporoosiin. Luustomuutosten lisäksi potilailla ilmenee toistuvia ja spontaanisti korjautuvia kasvo- ja muiden aivohermojen halvauksia sekä muita neurologisia piirteitä.

Perinnöllisten osteoporoosimuotojen hoito

Monogeenisten osteoporoosimuotojen harvinaisuus on vaikeuttanut laajamittaisten hoitovastetutkimusten tekemistä, eikä näyttöön

Potilastapaukset

POTILAS 1. Nykyisin noin 50-vuotiaalla miehellä todettiin 30-vuotiaana sattumalöydöksenä keuhkoröntgenkuvassa rintanikamien Th 5–7 kompressiomurtumat. Hänellä oli lapsuudessa ollut vamman aiheuttamia luunmurtumia nilkassa, käsien sormiluissa (falangit) ja metakarpaaliluissa sekä aikuisena munuaiskiviä virtsan suurentuneen kalsiuminerityksen seurauksena. Muita riskitekijöitä luunmurtumille tai osteoporoosille ei todettu. Myös hänen sukulaislapsellaan ja äidin suvun jäsenillä todettiin osteoporoosiin viittavia luunmurtumia.

Suvun geneettisissä tutkimuksissa todettiin osteoporoosin aiheuttajaksi hemisyygoottinen mutaatio PLS3-geenissä (c.73–24T>A, p.Asp25Alafs*17) (**KUVA 3 A**) (26). Diagnoosin vahvistuttua noin 20 vuotta sitten tutkittava sai viiden vuoden ajan bisfosfonaattihoitoa. X-kromosomaalisen periytymistavan mukaisesti geenivirhe on periytynyt tutkitavan tyttärille mutta ei hänen pojalleen.

Kaksi vuotta sitten potilaan alaselkä kipeytyi ilman vammaa. Lannerangan röntgenkuvassa todettiin uudet murtumat L3- ja L4-nikamissa. Endokrinologian poliklinikan tutkimuksissa niskakivun syyksi selvisi C7-nikamamurtuma. Lisäksi todettiin kompressiomurtumia Th3-, Th5- ja Th8-nikamissa (**KUVA 3 B**). DXA:ssa luuntiheys oli normaalin alarajoissa, reisiluun kauloissa T-luku oli –0,9/–1,2 ja kokonaislonkan T-luku –0,5/–0,2. Lannerangan luuntiheyttä ei voitu murtumien vuoksi luotettavasti arvioida. TBS oli 1,284, mikä viittasi osittain heikentyneeseen luun mikrorakenteeseen. S-25-OH-D-arvo vastasi vaikeaa D-vitamiinipuutosta (33 nmol/l). Kalsiumparametrit ja luun aineenvaihduntamerkkiaineet olivat normaalit lukuun ottamatta suurentunutta vuorokausivirtsan kalsiummäärää.

Hoidoksi aloitettiin päivittäinen D-vitamiinilisä an-

noksella 50 µg ja kalsium 500 mg/D 10 µg vähäkalsiumisen ruokavalion vuoksi. D-vitamiinipuutoksen korjaututtua aloitettiin suonensisäinen bisfosfonaatti (tsoledronihappo) 5 mg vuosittain. Hoidon kesto arvioidaan seurannan aikana.

POTILAS 2. Jo aikuinen mies oli lapsena ohjattu luustopoliklinikkaan lukuisten murtumien vuoksi. Seitsemän ja neljäntoista ikävuoden välillä ilmaantui yhteensä kahdeksan kyynärvarsimurtumaa ja yksi solisluunmurtuma, ja 15-vuotiaana hänen luuntiheydensä oli selvästi pienentynyt (lannerangan Z-luku –3,4, reisiluun kaulan Z-luku –1,5). Rintarangassa todettiin useita kiilamaisesti painuneita nikamia (**KUVA 5 A**). Lisäksi havaittiin spondylolyysi ja -listeesi tasolla L4/S1. Laboratoriotutkimuksissa todettiin raudanpuuteanemia mutta ei osteoporoosia selittävää sekundaarista syytä. Lapsena hänellä oli todettu myös maksilonaalinen dysplasia eli Binderin oireyhtymä.

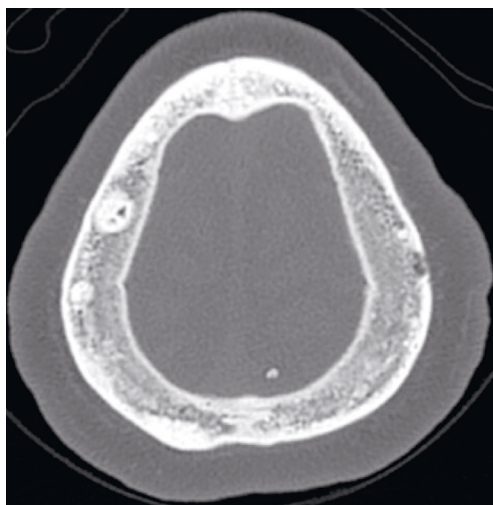
Hoidoksi aloitettiin kalsium-D-vitamiinivalmiste. Luubiopsia viittasi kiihtyneeseen luunaineenvaihdunnan osteoporoosiin. Potilas sai 15-vuotiaana tsoledronihappoa neljä annosta noin kuuden kuukauden välein. Lapsuudessa ei ilmaantunut uusia murtumia ja luuntiheys hieman parani.

Noin 30-vuotiaana potilas sai kyynärluunmurtuman kaatuessaan lenkillä ja seuraavana vuonna polvilumpion pirstaleisen murtuman kaatuessaan portaissa. Lannerangan luuntiheys oli pienentynyt (Z-luku –4,1) (**KUVA 5 B**) mutta oli reisiluun kaulassa normaali. Luun aineenvaihdunta oli kiihtynyt: virtsan kollageeni I:n aminoterminaalinen telopeptidi -arvo (U-INTP) oli 72 nmol/mmol Kr (viite alle 63). Kalsiumin ja D-vitamiinin riittävä saanti varmistettiin, ja potilas sai tsoledronihappoa 5 mg. Kallossa on todettu yksi skleroottinen alue. SGMS2-geenivirhe selvisi osteoporoosin aiheuttajaksi tutkimusprojektin puitteissa (29).

perustuvia hoito-ohjeita ole. Sen sijaan suositellaan ehkäiseviä toimenpiteitä ja yksilöllisiä lääkehoitosuunnitelmia geenitaustan ja murtumaherkkyuden vaikeusasteen mukaan.

Kalsium- tai D-vitamiinilisä on tarpeen, jos kalsiumin saanti ruokavaliosta on riittämätöntä tai seerumin 25-OH-D-pitoisuus on alle 60–70 nmol/l (15). Monipuolinen ruokavalio ja sopiva liikunta ovat osa osteoporoosin hoitoa. Muut luuta heikentävät syyt tulee hoitaa. Mikäli lapsilla, premenopausaalisilla naisilla tai alle 50-vuotiailla miehillä ilmenee pienien energiaisia murtumia tai luuntiheys merkittävästi heikenee seurannassa, harkitaan tavallisten osteoporoosilääkkeiden aloittamista. Postmenopausaalisten naisten luunmurtumariski on edellä mainittuja suurempi, joten osteoporoosilääkitystä harkitaan usein myös ilman murtumahistoriaa, osteoporoottisen luuntiheyden vaiheessa.

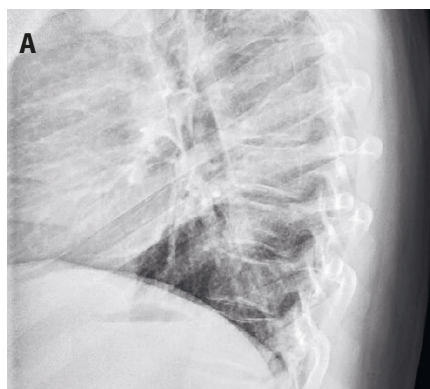
Osteoporoosin hoidossa käytettäviä lääkkeitä ovat luun hajoamista estävät antiresorptiiviset lääkkeet (bisfosfonaatit, denosumabi) ja uutta luuta rakentavat eli anaboliset lääkkeet (teriparatidi, romosotsumabi) (15). Hoitovaste vaihtelee, ja uusia täsmälääkkeitä (kuten WNT-signaalireittiin kohdistuvaa sklerostiini-vasta-aine romosotsumabia) tulee harkita, mikäli muiden lääkitysten hoitovaste on puutteellinen.



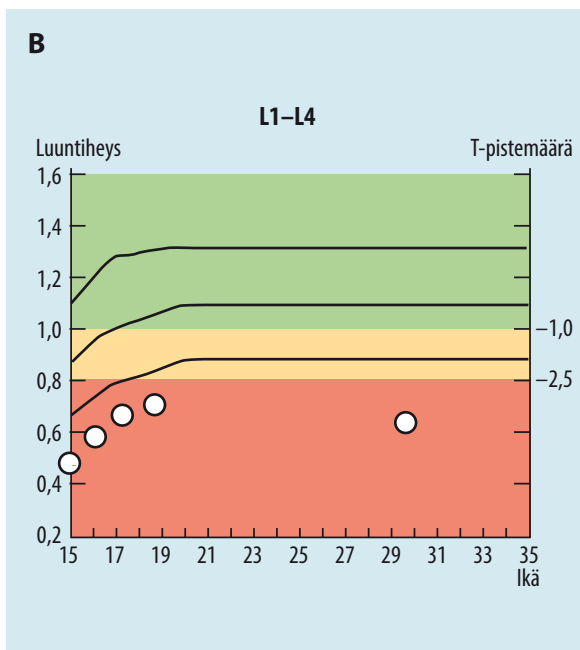
KUVA 4. Pään tietokonetomografiassa 55-vuotiaan miehen päässä näkyy useita kallon donitsinmuotoisia skleroosiläiskä, jotka johtuivat *SGMS2*-geenin non-sense-variantista c.148C>T (p.Arg50*).

Lopuksi

Perinnöllinen, varhain alkava osteoporoosi on harvinainen mutta merkittävä sairaus, johon liittyy huomattava sairastavuus sekä diagnostisia ja hoidollisia haasteita. Tieteellisistä läpimurroista huolimatta sairauden geneettiset syyt ja taustamekanismit tunnetaan edelleen puutteellisesti. Geneettisten ja solutason muutosten



KUVA 5. Potilaalla 2 alkoi lapsuudessa osteoporoosi, joka johtui *SGMS2*-geenin non-sense-variantista c.148C>T (p.Arg50*). Hänelle oli ilmaantunut 30 ikävuoteen mennessä lukuisia murtumia. **A.** Rintarangassa nähdään useita kiilamaisesti painuneita nikamia. **B.** Osteoporoosilääkityksestä huolimatta lannerangan luuntiheys on pysynyt pienenä. Z-luku on suhteutettu kronologiseen ikään ja painoon ja T-luku nuorten aikuisten viitearvoihin (30).



kirjo on laaja, ja siksi potilaiden hoito edellyttää yksilöllisiä hoitostrategioita. Hoidon optimoimiseksi on selvittettävä geneettisen syyn lisäksi sairauden tarkat kliiniset piirteet, mahdolliset luuston ulkopuoliset poikkeavuudet ja sairauden eteneminen. Vastetta lääkehoitoihin tulee seurata tarkkaan.

Geneettisen taustasyyn tunnistaminen kertoo periytymistavan ja antaa suuntaviivoja hoidolle ja seurannalle sekä mahdollistaa sairas-

tumisriskissä olevien lähisukulaisten varhaisen hoitoon ohjauksen. Uusien osteoporoosigeenien löytäminen antaa uutta ymmärrystä luun aineenvaihduntaa säätelevistä tekijöistä ja osteoporoosin patogeneesistä. Luuston kannalta keskeisten signaalireittien tunnistaminen mahdollistaa uusien hoitomuotojen kehittämisen ja tarjoaa uusia työkaluja sairastuneiden diagnosointiin ja hoitoon. ■

RIIKKA MÄKITIE, LKT, dosentti, korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkäri
Pää- ja kaulakeskus, Helsingin yliopistollinen sairaala

EEVA RYHÄNEN, LT, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri
Endokrinologia, HUS, Vatsakeskus ja Helsingin yliopisto

TUULA PEKKARINEN, LT, dosentti, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri
Endokrinologia, HUS, Vatsakeskus ja Satasairaala, Pori

OUTI MÄKITIE, LT, professori, lastentautien ja lastenendokrinologian erikoislääkäri
Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Riikka Mäkitie: Ei sidonnaisuuksia

Eeva Ryhänen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Takeda, Novo Nordisk), luottamustoimet (ESE PARAT Work group), muut sidonnaisuudet (Orion)

Tuula Pekkarinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Boehringer Ingelheim, Kyowa Kirin, Novo Nordisk), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen), muut sidonnaisuudet (Lihavuuden Käypä hoito -työryhmän jäsen)

Outi Mäkitie: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Kyowa Kirin, Alexion, Sandoz, Ascendis Pharma), muut sidonnaisuudet (Calcilytix Therapeutics, lääketutkimus)

KIRJALLISUUTTA

- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet Lond Engl* 2019;393:364–76.
- Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2010;31:629–62.
- Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:99–105.
- Mäkitie O. Causes, mechanisms and management of paediatric osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:465–75.
- Mäkitie RE, Costantini A, Kämpe A, ym. New insights into monogenic causes of osteoporosis. *Front Endocrinol* 2019;10:70.
- Estrada K, Styrkarsdottir U, Evangelou E, ym. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet* 2012;44:491–501.
- Hardy J, Singleton A. Genomewide association studies and human disease. *N Engl J Med* 2009;360:1759–68.
- Trajanoska K, Morris JA, Oei L, ym. Assessment of the genetic and clinical determinants of fracture risk: genome wide association and mendelian randomisation study. *BMJ* 2018;362:k3225.
- Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, ym. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A* 2023; 191:1164–209.
- Kaitila I, Kuurila K, Kallio P. Osteogenesis imperfecta - synnynnäinen luuston hauras. *Duodecim* 2001;117:2195–202.
- Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, ym. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primer* 2017;3:17052.
- Langdahl BL. Osteoporosis in premenopausal women. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:410–5.
- Mäkitie O, Zillikens MC. Early-onset osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2022;110:546–61.
- Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, ym. Executive summary of the 2019 ISCD position development conference on monitoring treatment, DXA cross-calibration and least significant change, spinal cord injury, peri-prosthetic and orthopedic bone health, transgender medicine, and pediatrics. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom* 2019;22:453–71.
- Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Endokrinologiyhdistyksen, Suomen Gynäkologiyhdistyksen ja Suomen Geriatri ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [päivitetty 8.12.2020]. www.kaypahoito.fi.
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, ym. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 update. *Endocr Pract* 2020;26:1–46.
- Goel H, Binkley N, Boggild M, ym. Clinical use of trabecular bone score: the 2023 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 2024;27:101452.
- Tamminen I, Kantola H, Kröger H. Luubiopsian histomorfometrinen tutkimus metabolisten luusairauksien diagnostiikassa. *Duodecim* 2007;123:2561–9.
- Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014;6:185–202.
- Gistelinck C, Weis M, Rai J, ym. Abnormal bone collagen cross-linking in osteogenesis imperfecta/bruck syndrome caused by compound heterozygous PLOD2 mutations. *JBM R Plus* 2021;5:e10454.
- Jovanovic M, Guterman-Ram G, Marini JC. Osteogenesis imperfecta: mechanisms and signaling pathways connecting classical and rare OI types. *Endocr Rev* 2022; 43:61–90.
- Laine CM, Joeng KS, Campeau PM, ym. WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2013;368:1809–16.
- Mäkitie RE, Niinimäki T, Nieminen MT, ym. Impaired WNT signaling and the spine-heterozygous WNT1 mutation causes severe age-related spinal pathology. *Bone* 2017;101:3–9.
- Mäkitie RE, Haanpää M, Valta H, ym. Skeletal characteristics of WNT1 osteoporosis in children and young adults. *J Bone Miner Res* 2016;31:1734–42.
- van Dijk FS, Zillikens MC, Micha D, ym. PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures. *N Engl J Med* 2013; 369:1529–36.
- Laine CM, Wessman M, Toivainen-Salo S, ym. A novel splice mutation in PLS3 causes X-linked early onset low-turnover osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2015; 30:510–8.
- Zhong W, Pathak JL, Liang Y, ym. The intricate mechanism of PLS3 in bone homeostasis and disease. *Front Endocrinol* 2023;14:1168306.
- Fratzl-Zelman N, Wesseling-Perry K, Mäkitie RE, ym. Bone material properties and response to teriparatide in osteoporosis due to WNT1 and PLS3 mutations. *Bone* 2021;146:115900.
- Pekkinen M, Terhal PA, Botto LD, ym. Osteoporosis and skeletal dysplasia caused by pathogenic variants in SGMS2. *JCI Insight* 2019;4:126180.
- Uusitalo A. DXA-luuntiheysmittauksen tulkinta. *Duodecim* 2020;136:1029–37.