

Palmoplantaarinen keratoderma Suomessa

Perinnölliset palmoplantaariset keratodermat (PPK) ovat heterogeeninen joukko perinnöllisiä ihosairauksia, joissa kämmenten ja jalkapohjien iho paksuuntuu poikkeavasti. Joskus oireita voi myös olla muissa kudoksissa tai elimissä. Paksuuntuminen voi kattaa kämmenet ja jalkapohjat kokonaan (diffuusi PPK) tai olla osittaista eli fokaalista, juostemaista tai pistemäistä. Ainakin 69 geeniä on yhdistetty aiheuttamaan perinnöllistä PPK:ta, mutta uusia mutaatiota ja uusia mahdollisia geneejä voidaan edelleen löytää PPK:n taustalta.

LT Liisa Harjaman väitöskirjatutkimuksen tavoitteena oli selvittää perinnöllisen PPK:n geneettinen tausta Suomessa, tunnistaa uusia geenimuutoksia PPK:n taustalla sekä tarkentaa PPK:ta aiheuttavien mutaatioiden ja PPK:n ilmiäsujuen korrelaatioita uuden sukupolven sekvensointimenetelmillä kuten geenipaneeleilla ja eksomisekvensoinnilla.

Johtopäätöksenä, Harjaman väitöskirjatutkimuksessa löydettiin uusia mutaatiota tunnetuissa PPK geneeissä (*KRT9*, *AAGAB*) ja 48% potilaista mutaatiot kohdentuivat viiteen tunnettuun PPK geeniin (*AQP5*, *AAGAB*, *SERPINB7*, *KRT9* ja *SLURP1*). Raportoimme kaksi uutta *SLURP1* geenin mutaatiota PPK:n aiheuttajana ja tutkimuksemme lisää tietoa siitä, että *SLURP1* -geenin aiheuttamat PPK:t voidaan nähdä yhtenä kokonaisuutena, jossa ilmiäsu vaihtelee suuresti. Löysimme uuden NPPK:ta aiheuttavan *SERPINB7* mutaation ja julkaisimme ensimmäistä kertaa *SERPINB7* mutaation muussa, kuin aasialaisessa väestössä. Löysimme uuden *DSP* mutaation, joka aiheuttaa iho-oireita ennen kardiologisia oireita. Uuden sukupolven geenipaneeli- ja eksomisekvensointitutkimukset sekä tarkka molekyylogeneettinen diagnoosi on tärkeää PPK potilaille, jotta voimme antaa potilaille mahdollisimman hyvää kokonaisvaltaista, tarvittaessa moniammatillista hoitoa ja neuvontaa. Genominlaajuiset tutkimukset mahdollistavat myös uusien mutaatioiden löytymisen, jotka lisäävät tietoa PPK:n geneettisestä vaihtelusta. PPK:n geneettinen diagnoosi voi myös paljastaa mahdolliset muiden elinten oireet ja potilas voidaan ohjata ajoissa asiaan kuuluvaan hoitoon.

Linkki Liisa Harjaman väitöskirjaan Hereditary palmoplantar keratoderma in Finland:

<http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-51-8073-5>

Harjama L, Kettunen K, Elomaa O, Einarsdottir E, Heikkilä H, Kivirikko S, Lappalainen K, Saarela J, Alby C, Ranki A, Kere J, Hadj-Rabia S, Hannula-Jouppi K. Phenotypic Variability with *SLURP1* Mutations and Diffuse Palmoplantar Keratoderma. *Acta Derm Venereol.* 2020 Feb 25;100(4):adv00060. doi: 10.2340/00015555-3404. PMID: 31944258; PMCID: PMC9128877.

Harjama et al. 2020 julkaisussa tunnistettiin yhdistelmäheterozygoottisena ja homozygoottisena Secreted LY6/urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR)-related protein 1 geenin (*SLURP1*) mutaatiot kolmella diffuusia palmoplantaarista keratodermaa sairastavalla potilaalla. *SLURP1* -geenin mutaatiota on aiemmin kuvattu peittyvästi periytyvissä Mal de Meleda (MDM) ja Gamborg-Nielsen (GN) tyyppisessä PPK:ssa. Löydetyt kaksi uutta mutaatiota lisäävät tietoa *SLURP1* geenin toiminnasta ihon sairauksissa. Lisäksi potilaiden PPK:n ilmiäiset jakavat piirteitä MDM ja GN PPK:ista, mikä vahvistaa käsitystä, että nämä *SLURP1* geenin aiheuttamat PPK:t voidaan nähdä yhtenä kokonaisuutena, jossa ilmiäsu vaihtelee suuresti.

Linkki julkaisuun: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9128877/>

Hannula-Jouppi K, Harjama L, Einarsdottir E, Elomaa O, Kettunen K, Saarela J, Soronen M, Bouchard L, Lappalainen K, Heikkilä H, Kivirikko S, Seppänen MRJ, Kere J, Ranki A. Nagashima-type palmoplantar keratosis in Finland caused by a SERPINB7 founder mutation. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Aug;83(2):643-645. doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.004. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31706940.

Hannula-Jouppi et al. 2019 artikkelissa löydettiin kolmelta diffuusia PPK:ta sairastavalta potilaalta aiemmin raportoimattoman homozygoottisen Serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 7 (*SERPINB7*) mutaation. Potilaiden ilmiäsu sopi lieväksi, diffuusiksi Nagashima -tyyppiseksi PPK:ksi (NPPK), joka oli tätä aiemmin liitetty vain Japanin, Kiinan tai Korean väestöissä esiintyvään PPK:hon. Nyt NPPK ja *SERPINB7* mutaatiot osoitettiin ajateltua yleisemmäksi PPK:n syyksi. Lisäksi löydetty *SERPINB7* mutaatio osoittautui suomalaisiin rikastuneeksi ja suomalaiseen tautiperintöön kuuluvaksi.

Linkki julkaisuun: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(19\)33004-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(19)33004-X/fulltext)

Harjama L, Karvonen V, Kettunen K, Elomaa O, Einarsdottir E, Heikkilä H, Kivirikko S, Ellonen P, Saarela J, Ranki A, Kere J, Hannula-Jouppi K. Hereditary palmoplantar keratoderma - phenotypes and mutations in 64 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Sep;35(9):1874-1880. doi: 10.1111/jdv.17314. Epub 2021 May 21. PMID: 33914963.

Harjama et al. 2021 julkaisussa raportoitiin löydökset 64:llä PPK potilaalla. 64 potilaasta 32:lla (50%) oli diffuusi, 19 (30%) fokaalinen ja 13 (20%) potilaalla pistemäinen PPK. Kenelläkään PPK potilaalla ei ollut juostemaista PPK:ta. Potilaista 48% löydettiin patogeeniset mutaatiot viidessä perinnölliseen PPK:n liitettyssä geenissä. Suurimmalla osalla (22/31) oli diffuusi PPK. Heistä yhdellätoista todettiin muutokset Aquaporin 5 (*AQP5*), viidellä *SERPINB7*, neljällä Keratin 9 (*KRT9*) ja kahdella *SLURP1*-geneissä. Alpha-and gamma-adaptin-binding protein (*AAGAB*) -mutaatioita havaittiin yhdeksällä pistemäistä PPK:ta sairastavalla potilaalla. Lisäksi uusia mutaatiota raportoitiin *KRT9* ja *AAGAB* geneissä. Tautia aiheuttavia mutaatioita ei havaittu fokaalisista PPK:ta sairastavilla potilailla. 21:llä PPK potilaalla todettiin potentiaalisia, vielä vahvistamattomia mutaatiota useisiin PPK:hin ja muihin ihotauteihin liitettyistä geneistä. Nämä mutaatiot voivat selittää potilaiden PPK:n. Kahdelletoista fokaalista ja diffuusista PPK:ta sairastavalla potilaalle ei löydetty geneettistä syytä PPK:n taustalta.

Linkki julkaisuun: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.17314>

Karvonen V, Harjama L, Heliö K, Kettunen K, Elomaa O, Koskenvuo JW, Kere J, Weckström S, Holmström M, Saarela J, Ranki A, Heliö T, Hannula-Jouppi K. A novel desmoplakin mutation causes dilated cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma as an early clinical sign. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Aug;36(8):1349-1358. doi: 10.1111/jdv.18164. Epub 2022 May 6. PMID: 35445468; PMCID: PMC9545885.

Karvonen et al. 2022 julkaisussa raportoimme suuren monisukupolvisen perheen, jossa löytyi uusi heterozygoottinen desmoplakin -geenin (*DSP*) mutaatio, johon liittyy dilatoivaa kardiomyopatiaa rytmihäiriöiden mahdollisuudella ja fokaalista PPK:ta ensioireena. Mutaatio löytyi yhdeksältä oireiselta perheenjäseneltä ja sitä ei löytynyt oireettomilta perheidenjäseniltä. Iho-oireet edelsivät sydänoireita, jotka olivat vaihtelevia ja ilmaantuivat aikuisiällä.

Linkki julkaisuun: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9545885/>