

Primaire ectopische mineralisatieaandoeningen: van (vaat)verkalking tot syndroom

L. Nollet^{1, 2, 3, 4}, A. Decock^{1, 4}, E. De Vilder^{1, 2, 3, 4}, O. Vanakker^{1, 2, 3, 4, 5}

¹ Centrum medische genetica, Universitair Ziekenhuis Gent.

² Vakgroep biomoleculaire geneeskunde, Universiteit Gent.

³ Ghent PXE reference center, Universitair Ziekenhuis Gent.

⁴ Ghent ectopic mineralization research group, Universiteit Gent.

⁵ Correspondentieadres: prof. dr. O. Vanakker, centrum medische genetica, Universitair Ziekenhuis Gent, C.

Heymanslaan 10, 9000 Gent; e-mail: olivier.vanakker@ugent.be

In een oogopslag

Dit artikel beschrijft de klinische kenmerken, de diagnosestelling en de behandeling van primaire genetische ectopische mineralisatieaandoeningen.

Samenvatting

Ectopische mineralisatie is een pathologisch proces waarbij een ongepaste biomineralisatie plaatsvindt in de weke weefsels zoals de huid en de bloedvaten. Het komt voor in enkele frequente westerse aandoeningen zoals chronische nierinsufficiëntie en diabetes mellitus. Daarnaast maakt het ook deel uit van een spectrum van primaire genetische mineralisatieaandoeningen zoals pseudoxanthoma elasticum (PXE). Deze erfelijke aandoeningen gaan gepaard met een significante morbiditeit en mortaliteit als gevolg van de uitgebreide ectopische mineralisatie in diverse weefseltypen. Een vroegtijdige diagnose en een multidisciplinaire behandeling en opvolging in een referentiecentrum is dan ook van het grootste belang om ernstige of levensbedreigende complicaties te voorkomen. Dit overzichtsartikel beschrijft de klinische kenmerken, de diagnosestelling en de behandeling van de belangrijkste primaire ectopische mineralisatieaandoeningen.

Inleiding

Fysiologische biomineralisatie is een complex, multifactorieel metabool proces dat in normale omstandigheden beperkt blijft tot de extracellulaire matrix (ECM) van botten, tanden en verkalkt gewrichtskraakbeen. Hoewel de concentraties van calcium en anorganische fosfaten (Pi) hun oplosbaarheid in de meeste menselijke weefsels overstijgen, leidt dit doorgaans niet tot mineralisatie van deze weefsels, en dit dankzij een evenwichtige wisselwerking tussen de factoren die de mineralisatie stimuleren en deze die de mineralisatie inhiberen (1).

Mineraliserende weefsels moeten enerzijds in staat zijn de procalcificerende mechanismen te activeren om calcificatie te doen plaatsvinden en anderzijds moeten ze antimineralisatiefactoren bevatten om een escalatie van het calcificatieproces te kunnen verhinderen. Een dergelijke escalatie kan immers leiden tot een overmatige en ongecontroleerde afzetting van mineralen in het weefsel. Wanneer het precare evenwicht tussen deze regulerende mechanismen verstoord geraakt, kan ectopische (“buiten de normale locatie”) mineralisatie ontstaan die aan de basis ligt van een spectrum van ectopische calcificatieaandoeningen (fig. 1) (2). Een grafisch overzicht van de moleculaire pathofysiologie van deze aandoeningen wordt weergegeven in fig. 2.

Ectopische mineralisatie kan primair of secundair van aard zijn. Secundaire ongecontroleerde mineralisatie komt vaak voor als respons op weefselbeschadiging of als gevolg van een onevenwicht in de mineralenconcentraties in het lichaam (3). Dit kan leiden tot de ontwikkeling van verkalkte letsels. Die kunnen in principe over het hele lichaam voorkomen, maar zijn het vaakst terug te vinden in het gewrichtskraakbeen, de nieren en het cardiovasculaire stelsel. Dit ziet men frequent in verouderingsprocessen, maar komt ook op jongere leeftijd voor bij een aantal frequente westerse aandoeningen zoals atherosclerose, hypertensie, diabetes mellitus, chronisch nierfalen en auto-immuunziekten. Bij elk van deze aandoeningen gaat de ectopische mineralisatie gepaard met een significante morbiditeit en

mortaliteit. Diverse studies hebben reeds aangetoond dat vasculaire calcificatie gecorreleerd is met een fors verhoogd risico op een myocardinfarct en dat het op zich een onafhankelijke risicofactor is voor overlijden in deze patiëntengroep (4, 5).

Bij secundaire, multifactoriële ectopische mineralisatieaandoeningen dragen varianten in meerdere genen bij aan het ziektebeeld, met slechts een gering effect per afzonderlijke variant. Dit in tegenstelling tot primaire genetische ectopische mineralisatieaandoeningen, waar mutaties in één gen kunnen volstaan om een extreem en/of levensbedreigend fenotype te veroorzaken. Hoewel de prevalenties van elk van deze primaire genetische aandoeningen op zich laag zijn, treffen ze als groep wel een aanzienlijk aantal patiënten. Door hun hoge graad van morbiditeit hebben ze ook een significante impact op de levenskwaliteit van patiënten. Gezien hun klinische variabiliteit is het waarschijnlijk dat mildere vormen worden ondergediagnosticeerd. Een vroegtijdige diagnose van deze aandoeningen en een multidisciplinaire opvolging zijn dan ook van het grootste belang om verdere morbiditeit en mortaliteit bij deze patiënten te voorkomen.

Dit overzichtsartikel beschrijft de klinische kenmerken, de diagnosestelling en de behandeling van de belangrijkste primaire ectopische mineralisatieaandoeningen.

Bespreking

Men onderscheidt drie categorieën mineralisatieaandoeningen: de multisystemische mineralisatieaandoeningen, de aandoeningen met een hoofdzakelijk vasculaire mineralisatie en de ziekten met mineralisatie of ossificatie in andere specifieke weefsels. Tabel 1 geeft de differentiaaldiagnosen van de hieronder besproken aandoeningen weer.

Multisystemische mineralisatieaandoeningen

Pseudoxanthoma elasticum

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is een autosomaal recessieve aandoening die het gevolg is van ectopische mineralisatie en fragmentatie van elastinevezels in de extracellulaire matrix. De prevalentie wordt geschat tussen 1/25.000 en 1/100.000 met een dragerschapsfrequentie van 1/80 (6). De werkelijke prevalentie ligt waarschijnlijk hoger aangezien de grote klinische variabiliteit van het fenotype (zowel inter- als intrafamiliaal) een correcte en/of tijdige diagnose kan bemoeilijken. .

1. Klinische kenmerken

De eerste symptomen van PXE worden vaak teruggevonden in de huid op een gemiddelde leeftijd van 13 jaar. Deze symptomen hoeven nochtans niet bij alle patiënten aanwezig te zijn. Er verschijnen zachte, gele papels in de nek, de oksels, de ellebogen, de liezen en de knieën die kunnen samensmelten tot grotere plaques (7). De huid verliest aan elasticiteit en kan daarom een rimpelig uitzicht krijgen, met esthetische problemen tot gevolg. Letsels in de slijmvliezen, onder andere zichtbaar aan de binnenkant van de onderlip, kunnen zich verspreiden over de gastro-intestinale tractus en in de maag aanleiding geven tot een maagbloeding. Oogsymptomen omvatten naast “peau d’orange” (waarbij de oogfundus lijkt op een ‘sinaasappelhuid’), ook angioïde strepen (8). Er kan choroïdale (subretinale)

neovascularisatie ontstaan, met klachten van metamorfopsieën (waarbij rechte lijnen als schuin worden gezien), een hoog risico op retinale bloedingen en een vermindering van het centraal gezichtsvermogen. Cardiovasculaire symptomen ontstaan meestal tussen de 30 en 40 jaar en omvatten hoofdzakelijk claudicatio intermittens, hypertensie, myocardinfarct en cardiale diastolische disfunctie (9). Ongeveer 15% van alle patiënten met PXE maakt tevens een of meerdere ischemische beroerten door (10).

Heterozygote dragers van één *ABCC6*-mutatie ontwikkelen doorgaans geen huid- of oogsymptomen, maar kunnen wel lijden aan een versnelde arteriosclerose en een (milde) cardiale diastolische disfunctie (9, 11, 12). Daarnaast hebben ook zij een sterk verhoogd risico (odds ratio of OR van 5) om ischemische beroerten door te maken (10).

2. Diagnose

De klinische diagnose van PXE kan worden gesteld op basis van de aanwezigheid van de typische huid- en/of oogletsels (13). Een aanvullende huidbiopsie toont verkalkte en gefragmenteerde elastinevezels in de middermis. De definitieve diagnose wordt gesteld aan de hand van een moleculaire analyse van het *ABCC6*-gen. In zeldzame gevallen wordt PXE veroorzaakt door pathogene varianten in het *GGCX*- of het *ENPP1*-gen (14, 15).

3. Behandeling

Tot op heden is de behandeling van patiënten met PXE voornamelijk symptomatisch, met een belangrijke focus op de preventie en de behandeling van complicaties. Voor de huidletsels wordt meestal een conservatief beleid toegepast, met de mogelijkheid van lipofilling om esthetische redenen, bijvoorbeeld in de hals. Plastische chirurgie wordt slechts gebruikt om de overtollige huidplooien te verwijderen als ze een functionele last veroorzaken.

Maatregelen om oftalmologische complicaties te voorkomen, zijn onder meer het vermijden van sporten en activiteiten met een relatief hoog risico op (hoofd)trauma of verhoogde intraoculaire druk. Bij vaststelling van fundusletsels is een jaarlijkse controle bij de oftalmoloog aangewezen, alsook een wekelijks zelfonderzoek aan de hand van een Amslerkaartje. Bij het optreden van metamorfopsieën moet onmiddellijk een oftalmoloog worden gecontacteerd. Een tijdig gestarte behandeling met anti-VEFG-antistoffen zoals bevacizumab kan immers neovascularisatie tegengaan en de gezichtsscherpte bewaren (16, 17).

De preventie van cardiovasculaire complicaties bestaat erin de traditionele risicofactoren zoals roken, obesitas, hypercholesterolemie, hypertensie en diabetes mellitus vroegtijdig op te sporen en adequaat (farmacologisch) te behandelen. Wanneer de diagnose van PXE gesteld wordt, moet een basisscreening gebeuren bestaande uit een bloeddrukmeting, de bepaling van het lipidenprofiel en van de nuchtere glykemie, de meting van de enkel-armindex, een echocardiografie en een echodoppleronderzoek van de carotiden en van de arteriën van de onderste ledematen. Het verdere cardiovasculaire beleid is afhankelijk van de resultaten van deze initiële screening. Een basisscreening en een regelmatige opvolging zijn ook aangewezen bij heterozygote dragers omdat ze een verhoogde kans hebben op cardio- en cerebrovasculaire complicaties.

Bij patiënten met PXE moet men waar mogelijk het gebruik van aspirine, anticoagulantia en niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) vermijden wegens de verhoogde kans op gastro-intestinale bloedingen.

PXE-like syndroom met deficiëntie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren

Het initiële klinische beeld van deze autosomaal recessieve aandoening is bijna identiek aan dat van PXE. Daardoor zijn deze twee aandoeningen in de adolescentie vaak moeilijk van elkaar te onderscheiden .

1. Klinische kenmerken

Het ziekteverloop van PXE-like syndroom is echter volledig anders dan bij PXE. Typisch voor het syndroom zijn de ernstige cutane symptomen met de ontwikkeling van verdikte, overtollige huidplooien over het volledige lichaam, een eerder milde retinopathie en een deficiëntie van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X (18, 19). Deze stollingsstoornis is klinisch meestal mild van aard. Subklinische arteriosclerose en cerebrale aneurysmata werden eveneens beschreven (18).

2. Diagnose

De diagnose wordt klinisch gesteld op basis van de combinatie van typische PXE-like huidletsels en een (partiële) deficiëntie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren. Er kan sprake zijn van een verlengde prothrombinetijd (18). Histopathologisch onderzoek en elektronenmicroscopisch onderzoek tonen een fragmentatie van de elastinevezels in de dermis, met typische calcificaties, voornamelijk aan de buitenzijde van de elastinevezels. De diagnose kan finaal worden bevestigd door het identificeren van bi-allelische pathogene varianten in het *GGCX*-gen (18).

De diagnose van PXE-like syndroom moet altijd worden vermoed bij jonge individuen met een klinisch beeld van PXE, maar bij wie geen mutaties in het *ABCC6*-gen kunnen worden teruggevonden.

3. Behandeling

De opvolging en de behandeling van patiënten met PXE-like syndroom is gelijkaardig aan deze van patiënten met PXE. In de meeste gevallen is de behandeling van de stollingsstoornis niet noodzakelijk. Anticoagulantia zijn bij deze patiënten logischerwijze tegenaangewezen. Een systematische screening naar cerebrale aneurysmata wordt tot op heden niet geadviseerd.

Syndroom van Keutel

Het syndroom van Keutel is een multisystemische autosomaal recessieve aandoening, waarvan de eerste symptomen ontstaan op kinderleeftijd (5-15 jaar).

1. Klinische kenmerken

Het syndroom van Keutel wordt gekenmerkt door een stenose van de perifere arteria pulmonalis en een abnormale ossificatie van het (para)tracheale, het bronchiale, het rib-, het auriculaire of het neuskraakbeen (20, 21). Symptomen kunnen optreden in het cardiovasculaire stelsel (ventrikelseptumdefect, hypoplasie van longslagaders, hypertensie), het respiratoire stelsel (recidiverende luchtweginfecties) en het skelet (brachytelefangisme, typisch zonder aantasting van de distale falanx van de 5de straal, lichaamslengte onder het 25ste percentiel) (20). Patiënten met dit syndroom kunnen ook een laagnormaal IQ hebben en neurosensorieel of gemengd gehoorverlies vertonen. Eigen aan dit syndroom is de typische gezichtsmorfologie met hypoplasie van de jukbeenderen, een verlaagde neusbrug, kleine neusvleugels en een breediltrum. Na de leeftijd van 30 jaar kunnen typische huidletsels worden teruggevonden, zijnde erythematuze, onregelmatig begrensde maculaire letsels zonder verhardingen.

2. Diagnose

De meeste patiënten met het syndroom van Keutel worden op kinderleeftijd gediagnosticeerd op basis van het klinisch beeld en radiografische bevindingen. Een biopsie van de huidletsels op latere leeftijd toont een verlies van elastinevezels in de papillaire dermis zonder calcificatie. De definitieve diagnose wordt gesteld door sequentiëring van het “matrix gla-proteïne”-gen (*MGP*) (22).

3. Behandeling

De behandeling is symptomatisch met toediening van bronchodilatoren in geval van respiratoire klachten (dyspneu, wheezing) en percutane ballondilatatie van de arteria pulmonalis in geval van stenose. De meeste patiënten ontwikkelen arteriële hypertensie voor de leeftijd van 20 jaar. Deze kan worden behandeld met perindopril, amlodipine of nifedipine. De prognose van patiënten met het syndroom van Keutel is in het algemeen goed, maar hangt sterk af van de ernst van de pulmonale complicaties (23).

Vasculaire mineralisatieaandoeningen

Veralgemeende arteriële calcificatie bij zuigelingen (GACI)

GACI is een zeer zeldzame autosomaal recessieve aandoening die bij een honderdtal, voornamelijk personen van het Kaukasische ras is beschreven. De aandoening treft vooral zuigelingen jonger dan 6 maanden. De symptomen kunnen vaak al prenataal worden opgemerkt.

1. Klinische kenmerken

GACI wordt gekenmerkt door arteriële stenosen als gevolg van myointimale proliferatie in de musculaire arteriën en ernstige myocardiale ischemie door de uitgebreide kalkafzettingen in

de kransslagaders (24). Onbehandeld leidt dit bij de meeste patiënten voor de leeftijd van één jaar tot overlijden dooreen myocardinfarct, congestief hartfalen of multipel orgaanfalen.

Dermatologische en oftalmologische manifestaties zoals bij PXE alsook extravasculaire calcificaties, gehoorverlies en hypofosfatemische rachitis kunnen worden teruggevonden.

2. Diagnose

Neonaten met GACI vertonen vrij aspecifieke symptomen zoals moeilijkheden met voeding, “failure to thrive” en ademnood. De diagnose wordt dan ook meestal gesteld na vaststelling van arteriële calcificaties op radiografie, echografie of CT-scan. De definitieve diagnose wordt gesteld door middel van een moleculaire analyse van het *ENPP1*-gen die in 70% van de gevallen de pathogene varianten kan aantonen (25). Bij de overige patiënten worden pathogene varianten in het *ABCC6*-gen gevonden. Prenataal moet worden gedacht aan GACI bij de observatie van echografische afwijkingen zoals arteriële calcificaties, abnormale hartcontractiliteit of hyperdensiteit van de nieren.

3. Behandeling

De therapeutische opties bij GACI bestaan vooral uit het gebruik van bisfosfonaten zoals etidronaat en pamidronaat, beide analogen van anorganisch pyrofosfaat (PPi, een sterke mineralisatie-inhibitor) (26, 27). Omdat het langdurige gebruik van etidronaat bij patiënten met GACI kan worden gecompliceerd door een ernstige skelettoxiciteit, moet de bisfosfonaattherapie steeds nauwgezet worden opgevolgd. Ernstige skelettoxiciteit is meteen ook de belangrijkste langetermijncomplicatie bij patiënten die hun eerste levensjaar overleven.

Arteriële calcificatie als gevolg van een CD73-deficiëntie (ACDC)

ACDC is een autosomaal recessieve aandoening waarvan de eerste symptomen vaak ontstaan op adolescentenleeftijd.

1. Klinische kenmerken

Kenmerkend voor ACDC is de uitgebreide calcificatie van de arteriën van de onderste ledematen (iliacale, femoro-popliteale en tibiale vaten), terwijl de kransslagaders typisch gespaard blijven. Periarticulaire calcificatie van de gewrichten van de onderste ledematen is ook frequent aanwezig (28). Symptomen van ACDC zijn onder meer claudicatio intermittens en zwelling en pijn in de gewrichten.

2. Diagnose

De diagnose van ACDC wordt gesteld op basis van een klinisch onderzoek, radiografische bevindingen en de bepaling van de enkel-armindex (die verlaagd is). De diagnose wordt bevestigd door de sequentiëring van het *NT5E-gen (CD73)* (29).

In de differentiaaldiagnose moeten niet-erfelijke oorzaken van vasculaire calcificatie zoals chronische nierinsufficiëntie en diabetes mellitus worden uitgesloten, evenals reumatologische aandoeningen wegens de frequente aanwezigheid van gewrichtszwelling.

3. Behandeling

Omwille van de zeldzaamheid van deze aandoening bestaan tot op heden geen eenduidige richtlijnen voor de behandeling en de opvolging van patiënten met ACDC. De behandeling bestaat voornamelijk uit de toediening van onder meer bisfosfonaten (herstel van de PPi-concentraties naar analogie met de behandeling van GACI), dipyridamole (inhibitie van de

cellulaire heropname van adenosine), adenosinereceptoragonisten of directe TNAP-inhibitoren zoals lansoprazol (30).

Overige ectopische mineralisatieaandoeningen

Primaire familiale calcificaties van de basale ganglia (PFBC)

PFBC, vroeger ook wel ziekte van Fahr genoemd, is een autosomaal dominante neurodegeneratieve aandoening met een onbekende prevalentie. De ziekte treft voornamelijk volwassenen rond hun derde en vierde levensdecennium.

1. Klinische kenmerken

PFBC wordt gekenmerkt door bilaterale, symmetrische calcificaties in de basale ganglia. Ectopische mineralisatie kan ook voorkomen in de nucleus dentatus, de thalamus, de cerebrale cortex en het centrum semiovale (31). Deze verkalkingen zijn bij alle patiënten aanwezig, maar er is een onvolledige penetrantie van de klinische manifestaties ervan. Deze omvatten neurologische symptomen waaronder psychiatrische stoornissen (cognitieve beperking, depressie, hallucinaties, angst- en persoonlijkheidsstoornissen, psychosen) en bewegingsstoornissen (parkinsonisme, parese, cerebellaire ataxie) (31). Daarnaast kan er ook sprake zijn van hoofdpijn, vertigo, orthostatische hypotensie en beroerten.

2. Diagnose

De diagnose van PFBC kan worden vermoed op basis van vier criteria: (1) bilaterale calcificatie van de basale ganglia (waargenomen op CT of MRI), (2) progressieve neurologische disfunctie, (3) afwezigheid van biochemische abnormaliteiten en (4) afwezigheid van een infectieuze, traumatische of toxische oorzaak. Een familiale voorgeschiedenis is geen goede indicator omwille van de vele sporadische gevallen en de

incomplete penetrantie (2). De diagnose wordt bevestigd door genetische tests van het *SLC20A2*-, *PDGFRB*- en *PDGFB*-gen, die in ongeveer de helft van de patiënten met PFBC een pathogene variant kunnen aantonen (2).

3. Behandeling

De behandeling is tot op heden louter symptomatisch. Psychofarmaca (anxiolytica, antidepressiva en dergelijke) kunnen worden aangewend om de psychiatrische problematiek te behandelen.

Hyper- en normofosfatemische familiale tumorale calcinose

In tegenstelling tot de hierboven beschreven aandoeningen worden de autosomaal recessieve aandoeningen HFTC en NFTC gekenmerkt door een metastatische in plaats van een dystrofische mineralisatie. De eerste symptomen ontstaan meestal in het eerste of het tweede levensdecennium.

1. Klinische kenmerken

De belangrijkste klinische manifestatie van HFTC/NFTC is de ectopische mineralisatie van de huid en het subcutane weefsel, hoofdzakelijk rond de gewrichten van de bovenste ledematen en de heup (32). De afzetting van calciumzouten geeft aanleiding tot het ontstaan van ruwe, pijnlijke massa's (tumorale calcinose) die progressief toenemen in grootte en vaak resulteren in een verminderde gewrichtsmobiliteit. De verkalkte letsels worden vaak gecompliceerd door ulceratie en infectie van de bovenliggende huid, met uitgebreide littekenvorming tot gevolg (32). Andere symptomen van HFTC/NFTC zijn onder meer gebitsafwijkingen en oculaire angioïde strepen.

NFTC heeft een gelijkaardig klinisch beeld, maar kan worden onderscheiden van HFTC op basis van de fosfatemiewaarden en de aanwezigheid van begeleidende inflammatoire symptomen rond de huidcalcificaties. De verkalkte letsels manifesteren zich dan typisch op lichaamsplaatsen die herhaaldelijk worden blootgesteld aan trauma (bv. de armen).

2. Diagnose

De diagnose berust voornamelijk op een familiale anamnese, een klinisch onderzoek en radiografische bevindingen (uitgebreide periarticulaire calcificaties zonder botaantasting). Een biopsie van een verkalkt letsel moet worden vermeden wegens het grote risico op infectie.

De definitieve diagnose wordt gesteld door sequentiëring van het *GALNT3*-, *FGF23*- of *KL*-gen (in geval van HFTC) en het *SAMD9*-gen (in geval van NFTC).

3. Behandeling

De hyperfosfatemie aanwezig bij HFTC moet worden behandeld met een fosfaatarm dieet en/of de toediening van fosfaatbindende chelaten zoals aluminiumhydroxide. De chirurgische resectie van de verkalkte letsels is alleen aangewezen als de laesies zeer pijnlijk zijn, ze een functionele beperking veroorzaken of aanleiding geven tot recidiverende ulceraties en infecties. Intralaesionele injecties met natriumthiosulfaat kunnen worden gegeven als lokale behandeling.

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)

Fibrodysplasia ossificans progressiva is een extreem zeldzame autosomaal dominante aandoening die gepaard gaat met een progressieve massieve ossificatie in het lichaam met vorming van een “ectopisch skelet”.

1. Klinische kenmerken

De klinische manifestaties van klassieke FOP zijn onder meer congenitale hallux valgus, massieve ectopische botvorming met ankylose van zowel het axiale als het perifere skelet, conductief gehoorverlies door ankylose van de gehoorbeentjes en thoracale botvorming die resulteert in een verminderde longexpansie en in respiratoir falen, wat de belangrijkste doodsoorzaak is bij patiënten met FOP (33). Daarnaast bestaat ook een atypische vorm van FOP waarbij patiënten naast ectopische mineralisatie ook andere afwijkingen vertonen zoals een mentale beperking of ontwikkelingsachterstand, primaire amenorroe en alopecia (34). Zij hebben geen halluxafwijkingen.

2. Diagnose

De diagnose wordt gesteld op basis van het klinische beeld, radiografische bevindingen en sequentiëring van het *ACVR1*-gen. Klassieke FOP wordt steeds veroorzaakt door de hotspot c.617G>A-mutatie, terwijl atypische FOP ook het gevolg kan zijn van andere mutaties in *ACVR1* (34).

3. Behandeling

De behandeling is louter symptomatisch. NSAID's, leukotrieeninhibitoren, mestcelstabilisatoren en bisfosfonaten worden aangewend om het mineralisatiegebonden inflammatoire proces te behandelen (33). De chirurgische resectie van verkalkte letsels wordt

afgeraden wegens het zeer hoge risico op recidief. Omdat trauma als een trigger voor ossificatie wordt beschouwd, moeten naast chirurgie ook intramusculaire injecties worden vermeden.

Besluit

Ectopische mineralisatieaandoeningen vormen een breed spectrum van heterogene en klinisch sterk variabele ziektebeelden, waarbij de aantasting van verschillende weefseltypen aanleiding kan geven tot een significante morbiditeit en mortaliteit. Hoewel ectopische mineralisatie op populatieniveau voornamelijk wordt teruggevonden bij frequente aandoeningen zoals chronische nierinsufficiëntie en diabetes mellitus, bestaat er ook een aanzienlijke groep van patiënten bij wie de ectopische mineralisatie het gevolg is van een zeldzame primair genetische ziekte. Deze erfelijke aandoeningen, waarvan pseudoxanthoma elasticum de meest voorkomende is, worden gekenmerkt door een uitgesproken fenotypische variabiliteit waardoor heel wat patiënten met een mild klinisch beeld vaak pas laattijdig worden gediagnosticeerd, met name wanneer irreversibele complicaties optreden. De variabiliteit doet ook vermoeden dat mildere of atypische vormen vaak ongediagnosticeerd blijven. Het vroegtijdige oppikken van diagnostische “clues” door zorgverstrekkers in zowel de eerste als de tweede lijn is dan ook van primordiaal belang. Onverklaarde calcificatie, progressieve calcificatie, calcificatie op atypische plaatsen en calcificatie op jonge leeftijd (voor 60 jaar) zijn hierbij belangrijke indicatoren. Een verwijzing naar een referentiecentrum voor ectopische mineralisatieaandoeningen kan in deze gevallen zinvol zijn. De verdere diagnostische uitwerking, de behandeling en de opvolging van deze aandoeningen moet immers steeds in een multidisciplinaire context gebeuren, met voldoende aandacht voor de psychologische impact op het leven van de patiënt en voor de eventuele preconceptionele implicaties. Ook voor de familieleden kan een dergelijke diagnose van belang zijn aangezien het mogelijk is om zich presymptomatisch te laten testen en opvolgen met focus op preventie en behandeling.

Mededeling

Geen belangenconflict gemeld.

Dr. Nollet is een aspirant fundamenteel onderzoek van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) Vlaanderen (11F2121N) en werd tevens ondersteund door een mandaat van het Bijzonder Onderzoeksfonds (BOF) van de Universiteit Gent (BOF19/DOC/253). Dr. Vanakker is een senior clinical investigator van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) Vlaanderen. Dit onderzoek werd tevens ondersteund door een Methusalem-beurs van de Universiteit Gent (BOF08/01M01108).

Abstract

Primary ectopic mineralization disorders: from (vascular) calcification to syndrome

Ectopic mineralization is a pathologic process resulting in inappropriate biomineralization of soft tissues such as the skin and blood vessels. It can be found in frequent western disorders such as chronic kidney disease and diabetes mellitus, though it is also part of a spectrum of primary genetic mineralization disorders such as pseudoxanthoma elasticum (PXE). These heritable disorders are associated with significant morbidity and mortality due to extensive ectopic mineralization in a variety of tissues. Early diagnosis and multidisciplinary treatment and follow-up in a reference center is of the uttermost importance in order to prevent severe or life-threatening complications. In this review, the clinical presentation, diagnosis and management of primary ectopic mineralization disorders is described.

Literatuur

1. Kirsch T. Biomineralization--an active or passive process? *Connect Tissue Res* 2012; 53: 438-445.
2. De Vilder EY, Vanakker OM. From variome to phenome: pathogenesis, diagnosis and management of ectopic mineralization disorders. *World J Clin Cases* 2015; 3: 556-574.
3. Henaut L, Chillon JM, Kamel S, Massy ZA. Updates on the mechanisms and the care of cardiovascular calcification in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2018; 38: 233-250.
4. Poornima IG, Mackey RH, Allison MA, et al. Coronary artery calcification (CAC) and post-trial cardiovascular events and mortality within the Women's Health Initiative (WHI) estrogen-alone trial. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006887.
5. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, et al. Coronary artery calcification and risk of cardiovascular disease and death among patients with chronic kidney disease. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 635-643.
6. Kranenburg G, Baas AF, de Jong PA, Asselbergs FW, Visseren FLJ, Spiering W. The prevalence of pseudoxanthoma elasticum: revised estimations based on genotyping in a high vascular risk cohort. *Eur J Med Genet* 2019; 62: 90-92.
7. Marconi B, Bobyr I, Campanati A, et al. Pseudoxanthoma elasticum and skin: clinical manifestations, histopathology, pathomechanism, perspectives of treatment. *Intractable Rare Dis Res* 2015; 4: 113-122.
8. Georgalas I, Tservakis I, Papaconstantinou D, Kardara M, Koutsandrea C, Ladas I. Pseudoxanthoma elasticum, ocular manifestations, complications and treatment. *Clin Exp Optom* 2011; 94: 169-180.
9. Campens L, Vanakker OM, Trachet B, et al. Characterization of cardiovascular involvement in pseudoxanthoma elasticum families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2646-2652.
10. De Vilder EYG, Cardoen S, Hosen MJ, et al. Pathogenic variants in the ABCC6 gene are associated with an increased risk for ischemic stroke. *Brain Pathol* 2018; 28: 822-831.
11. Trip MD, Smulders YM, Wegman JJ, et al. Frequent mutation in the ABCC6 gene (R1141X) is associated with a strong increase in the prevalence of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 106: 773-755.
12. Koblos G, Andrikovics H, Prohaszka Z, Tordai A, Varadi A, Aranyi T. The R1141X loss-of-function mutation of the ABCC6 gene is a strong genetic risk factor for coronary artery disease. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010; 14: 75-78.

13. Plomp AS, Toonstra J, Bergen AA, van Dijk MR, de Jong PT. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. *Am J Med Genet A* 2010; *152A*: 1049-1058.
14. Jin L, Jiang Q, Wu Z, et al. Genetic heterogeneity of pseudoxanthoma elasticum: the Chinese signature profile of ABCC6 and ENPP1 mutations. *J Invest Dermatol* 2015; *135*: 1294-1302.
15. Hosen MJ, Van Nieuwerburgh F, Steyaert W, et al. Efficiency of exome sequencing for the molecular diagnosis of pseudoxanthoma elasticum. *J Invest Dermatol* 2015; *135*: 992-998.
16. Alagoz C, Alagoz N, Ozkaya A, et al. Intravitreal bevacizumab in the treatment of choroidal neovascular membrane due to angioid streaks. *Retina* 2015; *35*: 2001-2010.
17. Myung JS, Bhatnagar P, Spaide RF, et al. Long-term outcomes of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. *Retina* 2010; *30*: 748-755.
18. Vanakker OM, Martin L, Gheduzzi D, et al. Pseudoxanthoma elasticum-like phenotype with cutis laxa and multiple coagulation factor deficiency represents a separate genetic entity. *J Invest Dermatol* 2007; *127*: 581-587.
19. Gusdorf L, Mitcov M, Maradeix S, Cunat S, Martin L, Cribier B. [Pseudoxanthoma elasticum-like disease with deficiency of vitamin K-dependent clotting factors and cutis laxa features]. *Ann Dermatol Venereol* 2016; *143*: 279-283.
20. Keutel J, Jorgensen G, Gabriel P. [A new autosomal-recessive hereditary syndrome. Multiple peripheral pulmonary stenosis, brachytelephalangia, inner-ear deafness, ossification or calcification of cartilages]. *Dtsch Med Wochenschr* 1971; *96*: 1676-1681 passim.
21. Meier M, Weng LP, Alexandrakis E, Ruschoff J, Goeckenjan G. Tracheobronchial stenosis in Keutel syndrome. *Eur Respir J* 2001; *17*: 566-569.
22. Munroe PB, Olgunturk RO, Fryns JP, et al. Mutations in the gene encoding the human matrix Gla protein cause Keutel syndrome. *Nat Genet* 1999; *21*: 142-144.
23. Khosroshahi HE, Sahin SC, Akyuz Y, Ede H. Long term follow-up of four patients with Keutel syndrome. *Am J Med Genet A* 2014; *164a*: 2849-2856.
24. Nitschke Y, Rutsch F. Inherited arterial calcification syndromes: etiologies and treatment concepts. *Curr Osteoporos Rep* 2017; *15*: 255-270.
25. Ruf N, Uhlenberg B, Terkeltaub R, Nurnberg P, Rutsch F. The mutational spectrum of ENPP1 as arising after the analysis of 23 unrelated patients with generalized arterial calcification of infancy (GACI). *Human Mutat* 2005; *25*: 98.

26. Edouard T, Chabot G, Miro J, et al. Efficacy and safety of 2-year etidronate treatment in a child with generalized arterial calcification of infancy. *Eur J Pediatr* 2011; *170*: 1585-1590.
27. Rutsch F, Boyer P, Nitschke Y, et al. Hypophosphatemia, hyperphosphaturia, and bisphosphonate treatment are associated with survival beyond infancy in generalized arterial calcification of infancy. *Circ Cardiovasc Genet* 2008; *1*: 133-140.
28. Ichikawa N, Taniguchi A, Kaneko H, et al. Arterial calcification due to deficiency of CD73 (ACDC) as one of rheumatic diseases associated with periarticular calcification. *J Clin Rheumatol* 2015; *21*: 216-220.
29. St Hilaire C, Ziegler SG, Markello TC, et al. NT5E mutations and arterial calcifications. *N Engl J Med* 2011; *364*: 432-442.
30. Jin H, St Hilaire C, Huang Y, et al. Increased activity of TNAP compensates for reduced adenosine production and promotes ectopic calcification in the genetic disease ACDC. *Sci Signal* 2016; *9*: ra121.
31. Mufaddel AA, Al-Hassani GA. Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease). *Neurosciences (Riyadh)* 2014; *19*: 171-177.
32. Ramnitz MS, Gafni RI, Collins MT. Hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.
33. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; *10 (Suppl 2)*: 437-448.
34. Kaplan FS, Xu M, Seemann P, et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. *Human Mutat* 2009; *30*: 379-390.

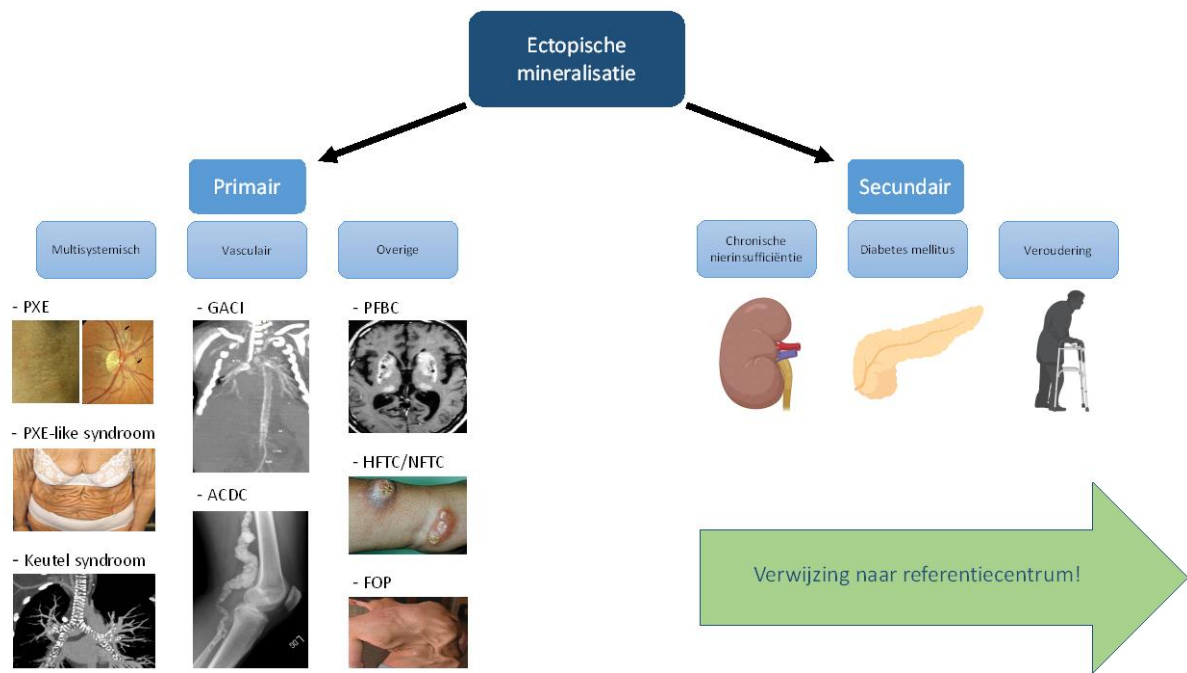


Fig. 1: Het spectrum van primaire en secundaire ectopische mineralisatieaandoeningen.

ACDC: arterial calcification due to CD73 deficiency; FOP: fibrodysplasia ossificans progressiva; GACI: generalized arterial calcification of infancy; HFTC: hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis; NFTC: normophosphatemic familial tumoral calcinosis; PFBC: primary familial brain calcification; PXE: pseudoxanthoma elasticum; .

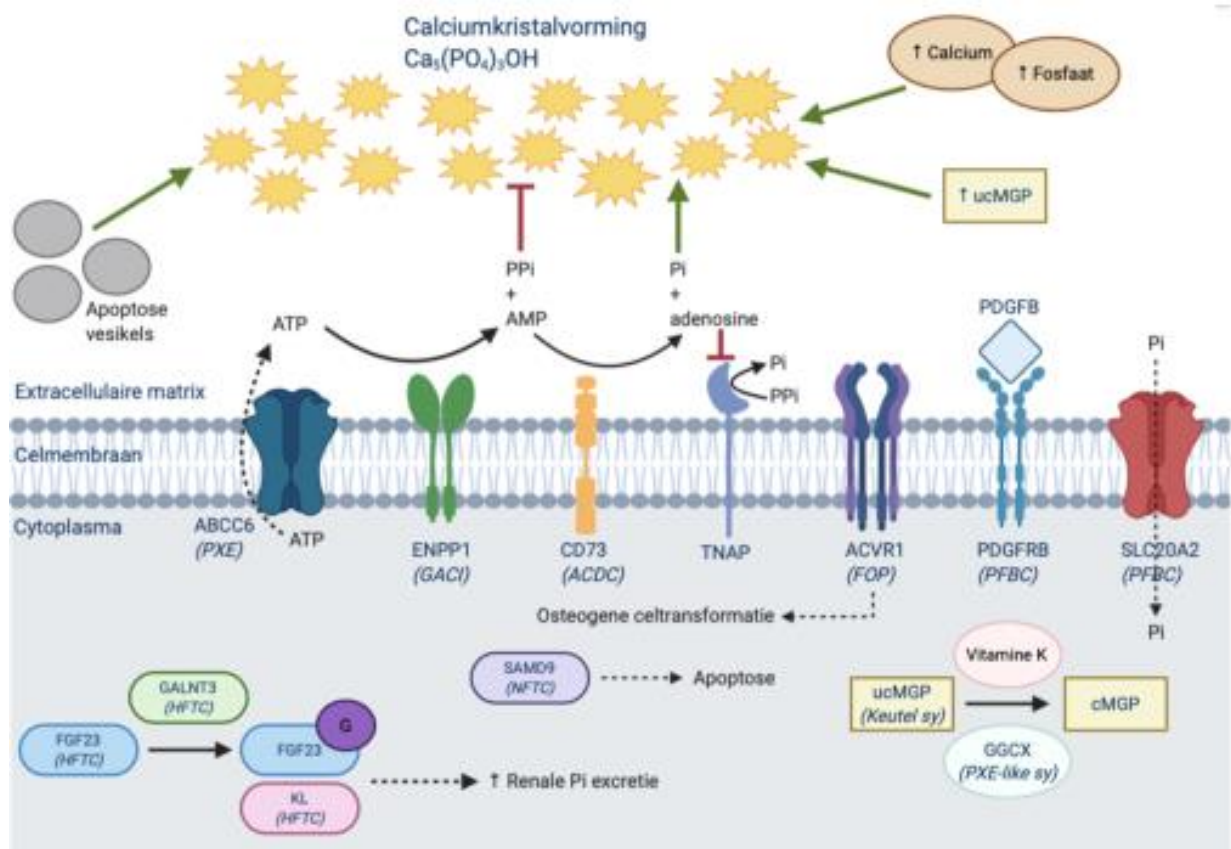


Fig. 2: Moleculaire pathofysiologie van primaire ectopische mineralisatieaandoeningen.

Calciumkristallen (voornamelijk calciumhydroxyapatiet $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) in de extracellulaire matrix (ECM) ontstaan als gevolg van verhoogde calcium- en/of fosfaatconcentraties, verhoogd ongecarboxyleerd MGP (ucMGP) en de aanwezigheid van apoptosevesikels die een nidus vormen voor de afzetting van kristallen. De ABCC6-transporter is vermoedelijk (indirect) betrokken bij de efflux van ATP naar de ECM, waar ATP wordt afgebroken door het ENPP1-enzym tot AMP en de calcificatie-inhibitor PPI. AMP wordt op zijn beurt verder omgezet naar adenosine en Pi (inorganisch fosfaat, een calcificatiestimulator) door CD73. Adenosine inhibeert de afbraak van PPI naar Pi door het TNAP-eiwit. Mutaties in *ABCC6*, *ENPP1* en *CD73* geven aanleiding tot een verhoogde Pi/PPI-ratio, wat calcificatie in de hand werkt. Andere membraaneiwiitten zijn onder meer ACVR1 (betrokken bij FOP) die de transformatie van de cel naar een osteogeen fenotype veroorzaakt. Inactiverende mutaties in de fosfaattransporter SLC20A2 veroorzaken een accumulatie van Pi in de ECM. Samen met

PDGFB en PDGFRB geven zij aanleiding tot de ziekte PFBC. Intracellulair zorgt glycosylatie van FGF23 door GALNT3 voor een complexvorming van FGF23 met KL, wat finaal aanleiding geeft tot een verhoogde renale Pi-excretie. SAMD9 (oorzaak van NFTC) is betrokken bij de regulatie van apoptose. Carboxylatie van ucMGP naar cMGP gebeurt door het GGCX-enzym met vitamine K als cofactor. Inactiverende mutaties in GGCX veroorzaken PXE-like syndroom, terwijl mutaties in MGP aanleiding geven tot het syndroom van Keutel.

(u)cMGP: (on)gecarboxyleerd matrix gla-proteïne; ABCC6: ATP-binding cassette subfamily C member 6; ACDC: arteriële calcificatie ten gevolge van een CD73-deficiëntie; ACVR1: activin A receptor, type1; AMP: adenosinemonofosfaat; ATP: adenosinetrifosfaat; ENPP1: ectonucleotidepyrofosfatase/fosfodiësterase 1; FGF23: fibroblast growth factor 23; FOP: fibrodysplasia ossificans progressiva; G: glycosylatie; GACI: veralgemeende arteriële calcificatie bij zuigelingen; GALNT3: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3; GGCX: gamma-glutamylcarboxylase; HFTC: hyperfosfatemische familiale tumorale calcinose; KL: klotho; NFTC: normofosfatemische familiale tumorale calcinose; PDGF(R)B: platelet derived growth factor (receptor) B; PFBC: primaire familiale calcificaties van de basale ganglia; Pi: inorganisch fosfaat; PPi: inorganisch pyrofosfaat; PXE: pseudoxanthoma elasticum; SAMD9: sterile alpha motif domain-containing protein 9; SLC20A2: solute carrier family 20 member 2; TNAP: tissue non-specific alkaline phosphatase.

TABEL 1

Differentiaaldiagnose van ectopische mineralisatieaandoeningen.

ZIEKTE	VERSCHILLEN MET VERMELDE AANDOENING
<i>Pseudoxanthoma elasticum (PXE)</i>	
Beta-thalassemie (PXE fenokopij)	Ernstige anemie, verminderde hemoglobineproductie
PXE-like syndroom met deficiëntie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren (AR; <i>GGCX-gen</i>)	Ernstiger cutaan fenotype, niet enkel beperkt tot de huidplooien Vitamine K-afhankelijke stollingsfactordeficiëntie
Veralgemeende arteriële calcificatie bij zuigelingen (GACI) (AR; <i>ENPP1-gen</i>)	Optreden in de vroege kindertijd met hoge mortaliteitsgraad Arteriële stenose Vroeg optreden van myocardiale ischemie
Fibro-elastolytische papulose, behandeling met D-penicillamine	Geen oftalmologisch of cardiovasculair fenotype
Zonne/Actinische elastose	Dermatologische kenmerken (lentigines, gevlekte pigmentatie, actinische keratosen, teleangiëctastieën, xerotische textuur) Geen oftalmologisch of cardiovasculair fenotype Geen mineralisatie
Leeftijdsgebonden maculaire degeneratie (ARMD)	Geen dermatologisch of cardiovasculair fenotype Geen angioïde strepen Minder unieke laesies (ORT: outer retinal tubulation of Bruch's membrane undulation)
<i>PXE-like syndroom met deficiëntie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren</i>	
Pseudoxanthoma elasticum (AR; <i>ABCC6-gen</i>)	Ernstigere cardiovasculaire en oftalmologische manifestaties Huidlaesies zijn minder ernstig en beperkt tot de huidplooien Geen stollingsfactordeficiëntie Mineralisatie in de kern van de elastinevezel (elektronenmicroscopie)
Cutis laxa	Geen retinopathie Atherosclerose en cerebrale aneurysmata zijn niet frequent Histopathologie: zeer weinig en gefragmenteerde elastinevezels, geen mineralisatie
<i>Veralgemeende arteriële calcificatie bij zuigelingen (GACI)</i>	
Pseudoxanthoma elasticum (AR; <i>ABCC6-gen</i>)	GACI-fenotype mogelijk, hoewel niet frequent Cardiovasculair fenotype meestal minder ernstig Geen symptomen bij zeer jonge kinderen Dermatologische en oftalmologische fenotypen prominenter aanwezig
Syndroom van Singleton-Merten (AD; <i>IFIH1- of DDX58-gen</i>)	Tandanomalieën (uitgestelde eruptie en vroeg verlies van permanente tanden, erosie van het alveolair bot) Osteopenie Acro-osteolyse
Metastatische calcificaties door hypervitaminose D, hyperparathyreoïdie of terminaal nierfalen	Verschillende distributie van extravasculaire calcificatie (renale tubuli, bronchiale wanden en de basale mucosa en muscularis mucosae van de maag) Microscopische vasculaire veranderingen in de tunica media in plaats van de intima
Congenitale syfilis	Enkel calcificaties in de aorta (ascendens) Voornamelijk gediagnosticeerd bij volwassenen Hutchinson-tanden, interstitiële keratitis, zwaardvormige tibiae, zadelvormige neus Histopathologisch: endarteritis obliterans van de vasa vasorum met perivasculaire plasmacellen, lymfocytische cuffing en fibrose van de adventitia
Calcificatie van de Aa. iliacae bij gezonde kinderen	Enkel calcificaties in de Aa. iliacae communes en internae
<i>Syndroom van Keutel</i>	
X-gebonden chondrodysplasie punctata (XL, <i>ARSE-gen</i>)	Ichthyose Cataract Microcefalie, verstandelijke beperking Atriaal/ventriculair septumdefect (ASD/VSD), persisterende ductus arteriosus (PDA) Onvoldoende groei tijdens de kindertijd Diagnose vaak tijdens de kindertijd
Warfarine embryopathie	Kippenborst Andere hartdefecten dan bij syndroom van Keutel (ASD, PDA, ventriculomegalie)
Recidiverende polychondritis	Leeftijd bij diagnose: 40-60 jaar Inflammatie van het kraakbeen met mogelijke destructie na verloop van tijd

	Aantasting van de aorta- of mitralisklep Gezicht: zadelvormige neus, multifocale milde chondritis met variabel slappe of gecalcificeerde oorschelpen Craniale neuropathieën, hemiplegie
Primaire familiale calcificaties van de basale ganglia (PFBC)	
Calcificaties van de basale ganglia (toevallige vondst op CT-scan)	Aanwezig in 1% van de CT-scans Vaak goedaardig Geen duidelijke etiologie, voornamelijk bij oudere patiënten Asymptomatisch
Hypoparathyreoïdie	Vroeg optreden: kindertijd tot adolescentie Hypoparathyreoïdie, hypocalciëmie, hyperfosfatemie Haaruitval, droog haar Tanddysplasie, cariës Candidiasis Symptomen van Albright's osteodystrofie (kleine gestalte, rond gezicht, obesitas, korte metatarsalen en metacarpalen)
Pseudohypoparathyreoïdie (PHP) (AD/maternale imprinting; <i>GNAS</i> -, <i>GNASAS1</i> - en <i>STX1A</i> -gen)	Vroeg optreden: kindertijd tot adolescentie Hyperparathyreoïdie, hypocalciëmie, hyperfosfatemie cAMP in urine laag na een subnormale Ellsworth-Howard-test Verstandelijke beperking Symptomen van Albright's osteodystrofie
Hyperfosfatemische familiale tumorale calcinose (HFTC)	
Calcinosis universalis	Calciumafzettingen in pezen en spierweefsel Normale fosfatemie Hoge sedimentatie (ESR) Microcytaire en hypochrome anemie
Fibrodysplasia ossificans progressiva (AD; <i>ACVR1</i> -gen)	Hallux valgus, monofalangisme en/of misvorming van de 1 ^{ste} metatarsaal Sporadische episoden van pijnlijke zwellingen in weke weefsels (opflakkingen) tijdens het 1 ^{ste} levensdecennium
Jicht met tofi	Ernstige vorm van jicht Ernstige botmisvormingen, chronische pijn en functionele achteruitgang Prominent in de Aziatische populatie en bij jonge mannen met een sterke erfelijke predispositie
Normofosfatemische familiale tumorale calcinose (NFTC) (AR; <i>SAMD9</i> -gen)	Rode tot hyperpigmenteerde huidletsels tijdens het eerste levensjaar (beginnende verkalkte nodulen) Ernstige conjunctivitis en gingivitis Normale fosfatemie
Secundaire tumorale calcinose	Chronische nierinsufficiëntie, hyperparathyreoïdie of hypervitaminose D aanwezig
Reumatologische aandoeningen	Meestal normale fosfatemie en calciëmie Positieve antinucleaire, anti-smith, anticentromeer- of antisclerodermie-antistoffen

ABCC6: adenosine triphosphate-binding cassette, subfamily C, member 6; ACVR1: activine A-receptor, type 1; AD: autosomaal dominant; AR: autosomaal recessief; A(R)MD: leeftijdsgebonden maculaire degeneratie; ARSE: arylsulfatase E; ENPP1: ectonucleotide pyrofosfatase/fosfodiësterase 1; GACI: veralgemeende arteriële calcificatie bij zuigelingen; GGCX: gamma-glutamylcarboxylase; GNAS: GNAS complex locus; GNASAS1: GNAS complex locus, antisense transcript 1; HFTC: hyperfosfatemische familiale tumorale calcinose; PHP: pseudohypoparathyreoïdie; PXE: pseudoxanthoma elasticum; STX1A: syntaxine 1A; SAMD9: sterile alpha motif domain-containing protein 9; XL: X-linked.