

Hipofosfatazja

ORPHA436

Definicja choroby:

Hipofosfatazja (Hypophosphatasia, HPP) to rzadka, dziedziczna choroba metaboliczna charakteryzująca się nieprawidłową mineralizacją kości i(lub) zębów oraz obniżoną aktywnością niefrakcjonowanej fosfatazy zasadowej (ALP) w osoczu. Spektrum objawów klinicznych jest bardzo szerokie, od martwych urodzeń do złamań kończyn dolnych u dorosłych lub nawet braku objawów kostnych (odontohipofosfatazja).

Epidemiologia:

Dane dotyczące zachorowalności i rocznej częstości występowania nie są dostępne. Częstość występowania ciężkiej postaci choroby w Europie została oszacowana na 1/300000 urodzeń.

Obraz kliniczny:

Opisano sześć różnych postaci klinicznych HPP. Łagodna hipofosfatazja prenatalna obejmuje objawy szkieletowe, które powoli ustępują do łagodniejszej postaci dziecięcej lub dorosłej. Śmiertelna hipofosfatazja perinatalna objawia się znaczną hipomineralizacją oraz prowadzi do hiperkalcemii i niewydolności oddechowej. Hipofosfatazja niemowlęca charakteryzuje się krzywicą rozwijającą się pomiędzy narodzinami a szóstym miesiącem życia. W hipofosfatazji dziecięcej występuje różny stopień zaawansowania objawów od niskiej gęstości kości, prowadzącej do złamań patologicznych, do krzywicy. Hipofosfatazja dorosłych obejmuje wczesną utratę zębów stałych oraz złamania przewlekłe kończyn dolnych w średnim wieku. Odontohipofosfatazja objawia się przedwczesnym wyrzynaniem się zębów mlecznych i(lub) zaawansowaną próchnicą. Rzadkie przypadki hipofosfatazji niemowlęcej, w których występuje prawidłowy poziom fosfatazy zasadowej w osoczu, uznawane są za „hipofosfatazję rzekomą”.

Etiologia:

Za hipofosfatazję odpowiedzialnych jest ponad 250 mutacji genu *ALPL* (1p36.12). Gen koduje fosfatazę zasadową, tkankowo niespecyficzny izoenzym (TNSALP) zaangażowany w mineralizację szkieletu.

Metody diagnostyczne:

Rozpoznanie stawia się na podstawie badań laboratoryjnych i molekularnych badań genetycznych genu *ALPL* pozwalających wykryć mutacje. Aktywność fosfatazy zasadowej w osoczu jest znacznie obniżona podczas gdy poziom fosfoetanolaminy (PEA) w moczu jest podwyższony, jednakże nie są to objawy patognomiczne. Badanie ultrasonograficzne wykorzystywane jest w postaciach prenatalnych i



perinatalnych. Badanie kliniczne i radiologiczne pozwala ustalić rozpoznanie w postaci niemowlęcej, dziecięcej i dorosłej.

Rozpoznanie różnicowe:

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić wrodzoną łamliwość kości oraz dysplazję kempomeliczną w diagnostyce wczesnej oraz krzywicę hipofosfatemiczną i achondrogenerzę w diagnostyce późnej.

Diagnostyka prenatalna:

Badanie prenatalne można przeprowadzić dzięki analizie mutacji w próbkach pobranych z kosmówki.

Poradnictwo genetyczne:

Postać perinatalna oraz ciężka postać noworodkowa dziedziczone są w sposób autosomalny recesywny. Łagodna postać prenatalna, umiarkowana niemowlęca, HPP dziecięca, HPP dorosłych oraz odontohipofosfatazja mogą być dziedziczone w sposób autosomalny recesywny lub autosomalny dominujący w zależności od wpływu konkretnej mutacji na aktywność TNSALP. Im łagodniejszy przebieg choroby tym bardziej prawdopodobny dominujący model dziedziczenia. Zmienność szlaków dziedziczenia częściowo tłumaczy zróżnicowanie kliniczne. W autosomalnej recesywnej hipofosfatazji odnotowano rzadkie mutacje powstające *de novo*. W autosomalnej dominującej hipofosfatazji chorzy pacjenci mogą mieć chorego rodzica, ale penetracja wydaje się niska i nie odnotowano mutacji *de novo*. W HPP występuje bardzo zmienna ekspresja. Przez wymienione czynniki udzielenie porady genetycznej jest skomplikowane, ale powinno zostać zaoferowane rodzinom dotkniętym chorobą.

Postępowanie i leczenie:

Wspomagane leczenie objawowe w postaci dziecięcej i dorosłej obejmuje niesteroidowe leki przeciwzapalne (dzieci), teryparatyd (dorośli) oraz postępowanie ortopedyczne. Niezbędne są kontrole i opieka stomatologiczna. Można rozważyć stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej. Bisfosfoniany są najczęściej przeciwwskazane w hipofosfatazji.

Rokowanie:

Postać okołoporodowa prawie zawsze kończy się śmiercią w ciągu dni lub tygodni. Powikłania ze strony układu oddechowego przyczyniają się do wysokiej śmiertelności w postaci noworodkowej. Choroba nie ma wpływu na długość życia w postaci dorosłej lub odontohipofosfatazji.



Recenzent-ekspert: Prof. Etienne MORNET

Aktualizacja: Kwiecień 2015

Tłumaczenie: Styczeń 2017

This publication is part of the project / joint action '677024 / RD-ACTION' which has received funding from the European Union's Health Programme (2014-2020).



Ten dokument jest prezentowany wyłącznie w celach informacyjnych. Zawarte w nim informacje w żadnym przypadku nie mogą zastąpić fachowej opieki medycznej wykwalifikowanych specjalistów i nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub leczenia.

