

Diagnostyka, leczenie i monitorowanie dorosłych pacjentów
z wrodzonymi wadami metabolizmu
część 2, Warszawa 1-2.12.2020

Hypofosfatazja (HPP) – obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie i monitorowanie

Jolanta Sykut-Cegielska

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu

Definicja

Hipofosfatazja (HPP) to postępująca choroba z manifestacją wielonarządową, może dotyczyć pacjentów **w każdym wieku**

HPP to rzadka wrodzona wada metabolizmu spowodowana mutacją genu *ALPL*, kodującego tkankowo-niespecyficzną fosfatazę alkaliczną

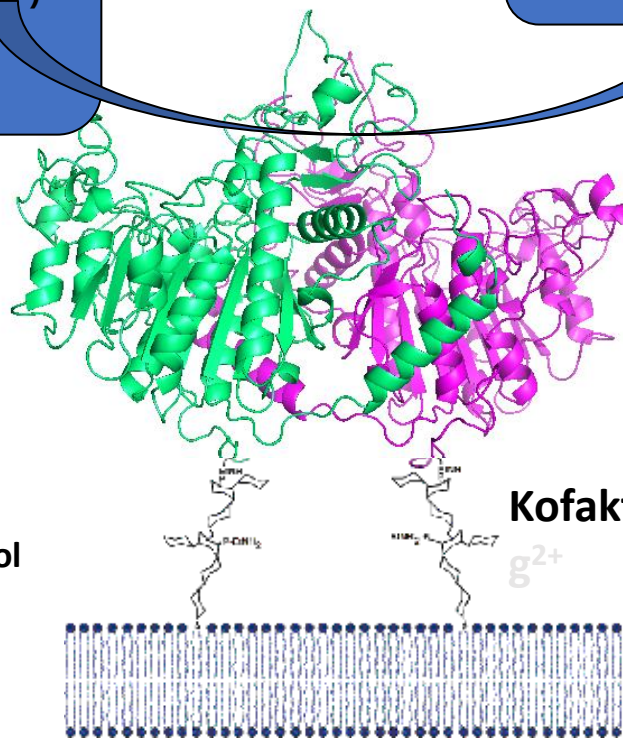
Biologiczną cechą HPP jest niska aktywność TNSALP (w wątrobie, nerkach, kościach)



Substraty

Nieorganiczny pirofosforan (PPi)
Fosforan 5-pirydoksalu (PLP)
Fosfoetanoloamina (PEA)
Osteopontyna (OPN)
Lipopolisacharyd (LPS)

Nieorganiczny fosforan (Pi) + Pi
Pirydoksal (PL) + Pi
Etanoloamina (EA) + Pi



Homodimer
fosfatazy alkalicznej

Kofaktory: Zn^{2+} , Mg^{2+}

Glikozylfosfatydylinozytol
Kotwica (GPI)

Błona komórkowa

Mutacje w domenie katalitycznej lub innych miejscach w obrębie białka TNSALP mogą prowadzić do obniżenia aktywności TNSALP, a więc do HPP

Postacie HPP

Postać choroby	Wiek ujawnienia się objawów
Perinatalna	<i>In utero</i> i po urodzeniu
Niemowlęca	< 6 miesięcy życia
Dziecięca/młodzieńcza	≥ 6 miesięcy – 18 lat
Wiek dorosłego	≥ 18 lat
Odontohipofosfatazja	W każdym wieku Jedynie objawy ze strony uzębienia
Łagodna prenatalna	<i>In utero</i> Przebieg postnatalny od fenotypu niemowlęcego do odontohipofosfatazji

Obraz kliniczny HPP

wieloukładowa manifestacja

SZKIELETOWA

- Hypomineralizacja
- Kraniosynostoza
- Krzywica, deformacje kostne
- Osteomalacja
- Złamania
 - Nieurazowe
 - Nawracające
 - Niegojące się
- Niski wzrost

MIĘŚNIOWA

- Hipotonia
- Niepostępująca miopatia proksymalna
- Bóle mięśniowe
- Trudności w poruszaniu się
- Opóźnione lub nieobecne kamienie milowe w rozwoju ruchowym dziecka

REUMATOLOGICZNA

- Chondrokalcynoza
- Zwapnienia okołostawowe
- *Pseudogout*
- Bóle stawowe

NERKOWA

- Nefrokalcynoza

NEUROLOGICZNA

- Drgawki
- Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe

ODDECHOWA

- Niewydolność oddechowa (często wymagająca wsparcia oddechowego)

ZĘBOWA

- Przedwczesna utrata zębów
- Braki w uzębieniu
- Nieprawidłowe zęby

73% śmiertelność u nieleczonych pacjentów z HPP od urodzenia do lat 5

Układowe manifestacje mogą zwiększać ryzyko śmierci u dzieci z HPP

- Niewydolność oddechowa jest najczęstszą przyczyną śmierci u niemowląt z HPP
- Drgawki odpowiadające na witaminę B₆ jako prognostyk fatalnego przebiegu HPP u niemowląt

Obraz kliniczny postaci dziecięcej i młodzieńczej HPP (≥ 6 mż – 18 l.)

SZKIELETOWA

- Hypomineralizacja
- Kraniosynostoza
- Krzywica, deformacje kostne
- Osteomalacja
- Złamania
 - Nieurazowe
 - Nawracające
 - Niegojące się
- Niski wzrost

MIĘŚNIOWA

- Niepostępująca miopatia proksymalna
- Bóle mięśniowe
- Trudności w poruszaniu się/unieruchomienie
- Opóźnione lub nieobecne kamienie milowe w rozwoju ruchowym dziecka

REUMATOLOGICZNA

- Bóle stawowe

NERKOWA

- Nefrokalcynoza

NEUROLOGICZNA

- Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe

ODDECHOWA

ZĘBOWA

- Przedwczesna utrata zębów
- Braki w uzębieniu
- Nieprawidłowe zęby

Obraz kliniczny postaci wieku dorosłego HPP (>18 lat)

SZKIELETOWA

- Hypomineralizacja
- Osteomalacja
- Złamania
 - Nieurazowe
 - Nawracające
 - Niegojące się

MIĘŚNIOWA

- Niepostępująca miopatia proksymalna
- Bóle mięśniowe
- Trudności w poruszaniu się

REUMATOLOGICZNA

- Chondrokalcynoza
- Zwapnienia okołostawowe
- *Pseudogout*
- Bóle stawowe

NERKOWA

- Nefrokalcynoza

NEUROLOGICZNA

ODDECHOWA

ZĘBOWA

- Przedwczesna utrata zębów
- Braki w uzębieniu
- Nieprawidłowe zęby

Obraz kliniczny odontohipofosfatazji

- Izolowane objawy ze strony uzębienia
- Typowe przedwczesne wypadanie zębów
 - Przednie zęby mleczne (siekacze) najczęściej wypadają
 - **Zęby stałe także mogą wypadać**
- Dodatkowe cechy to:
 - Powiększone komory miazgi zęba i kanały korzenia zębowego
 - Nietypowy rozrost szkliwa i zębiny
 - Nieprawidłowości w kształcie, strukturze zębów oraz podczas wyrzynania się zębów
 - Słaby ogólny stan uzębienia, w tym zaawansowana próchnica

- W historii naturalnej HPP u pacjentów ≤ 5 lat (N=48):
 - 64% (29/45) pacjentów z HPP wymagało wsparcia oddechowego, zwykle inwazyjnej wentylacji (mechanicznej wentylacji *via* intubację lub tracheostomię)
 - 95% (18/19) pacjentów wymagających inwazyjnej wentylacji, zmarło

Dane z wywiadu + objawy kliniczne

SZKIELETOWE

I/LUB

UZĘBIENIA

Początkowe objawy mogą również być:

MIĘŚNIOWE

NERKOWE

ODDECHOWE

REUMATOLOGICZNE

NEUROLOGICZNE

WYSOKI STOPIEŃ PODEJRZENIA HPP

Badanie aktywności ALP

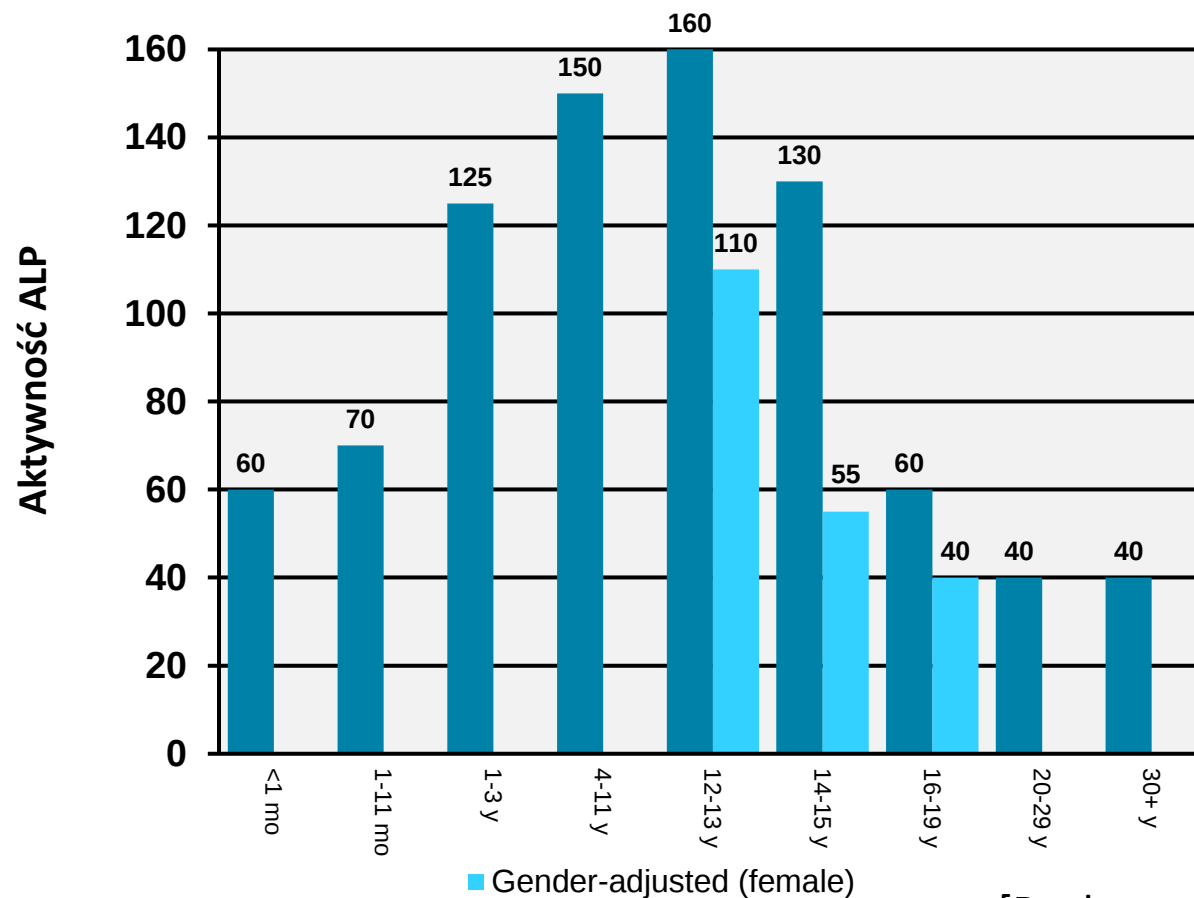
Niska aktywność ALP (w zależności od wieku)

Rozpoznanie HPP

Aktywność ALP (U/L)

Dolna granica normy

jest znacznie wyższa u dzieci niż u dorosłych



[Rockman-Greenberg C, 2013]

Podsumowanie:

- HPP to rzadka dziedziczna wrodzona wada metabolizmu, spowodowana inaktywującą mutacją genu kodującego tkankowo-niespecyficzną fosfatazę alkaliczną (TNSALP)
- Biologiczną cechą HPP jest niska aktywność ALP

Prawidłowy zakres dla ALP różni się w zależności od wieku i płci

- Objawy kliniczne:

- **Wadliwa mineralizacja (kości i zęby)**

- Deformacje kostne, zmiany krzywiczo-podobne, złamania (liczne, nawracające, słabo gojące się, nieurazowe), bóle kości, kraniosynostoza
- Przedwczesna utrata zębów mlecznych, utrata zębów stałych, ogólnie braki i zmiany w uzębieniu

- **Objawy spoza układu kostnego**

- Utrudnione oddychanie, drgawki, wzrost ciśnienia śródczaszkowego
- Niepostępująca miopatia proksymalna, bóle mięśni, opóźnione lub nieobecne kamienie milowe w ruchowym rozwoju dziecka, trudności w poruszaniu się
- Chondrokalcynoza, zwapnienia okołostawowe, *pseudogout*, nefrokalcynoza, powikłania nerkowe

Najczęstsze błędne rozpoznania w HPP

- Krzywica niedoborowa
- Rodzinna krzywica hipofosfatemiczna
- Wrodzona łamliwość kości
- Osteomalacja
- Osteopenia/osteoporoza
- Chondrodysplazja z zaburzeniem mineralizacji
- *Osteoarthritis/ Arthritis*
- Choroba przyzębia



Przyczyny wtórnej hipofosfatazji

- Wczesna ciąża
- Niedoczynność tarczycy lub przytarczyc
- Anemia ciężka
- Celiakia
- Niedobór cynku
- Niedobór magnezu
- Niedobór witaminy C, B12, B6, kw. foliowego
- Nadmiar witaminy D3
- Po LTx, operacjach KCh

Nowe możliwości terapeutyczne

- Enzymatyczna terapia substytucyjna asfotaza alfa (Strensiq®)
- Desygnacja w EMA jako *orphan drug* od sierpnia 2015
- Wyniki badań klinicznych - obiecujące