

Projekt POWER

„Choroby genetycznie uwarunkowane– edukacja i diagnostyka”

Diagnostyka, leczenie i monitorowanie dorosłych pacjentów

z wrodzonymi wadami metabolizmu

Podłoże metaboliczne różnych objawów klinicznych u dorosłych

10.12.2021 *on line*

Hypofosfatazja wrodzona obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie i monitorowanie

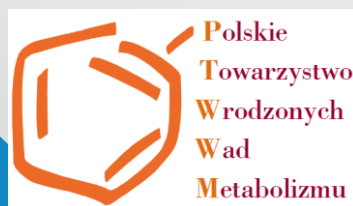
Jolanta Sykut-Cegielska

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Polskie Towarzystwo

Wrodzonych Wad Metabolizmu



www.edu-metgen.imid.med.pl

„Soft bone disease”

Hypofosfatazja

- Hipofosfatazja (HPP) to rzadka wrodzona wada metabolizmu spowodowana mutacją genu kodującego tkankowo-niespecyficzną fosfatazę alkaliczną (*ALPL*)
- Biologiczną cechą HPP jest niska aktywność TNSALP (w wątrobie, nerkach, kościach)

Genetyka HPP



- Gen kodujący TNSALP znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 1 (1p36.1-34, 12 eksonów)
- Opisano ok. 300 różnych mutacji (gł. heterozygoty złożone)

– Mutacje typu missense	75%	– Mutacje nonsensowne	4%
– Małe delecje	11%	– Małe insercje	2%
– Mutacje splicingowe	6%	– Inne	2%

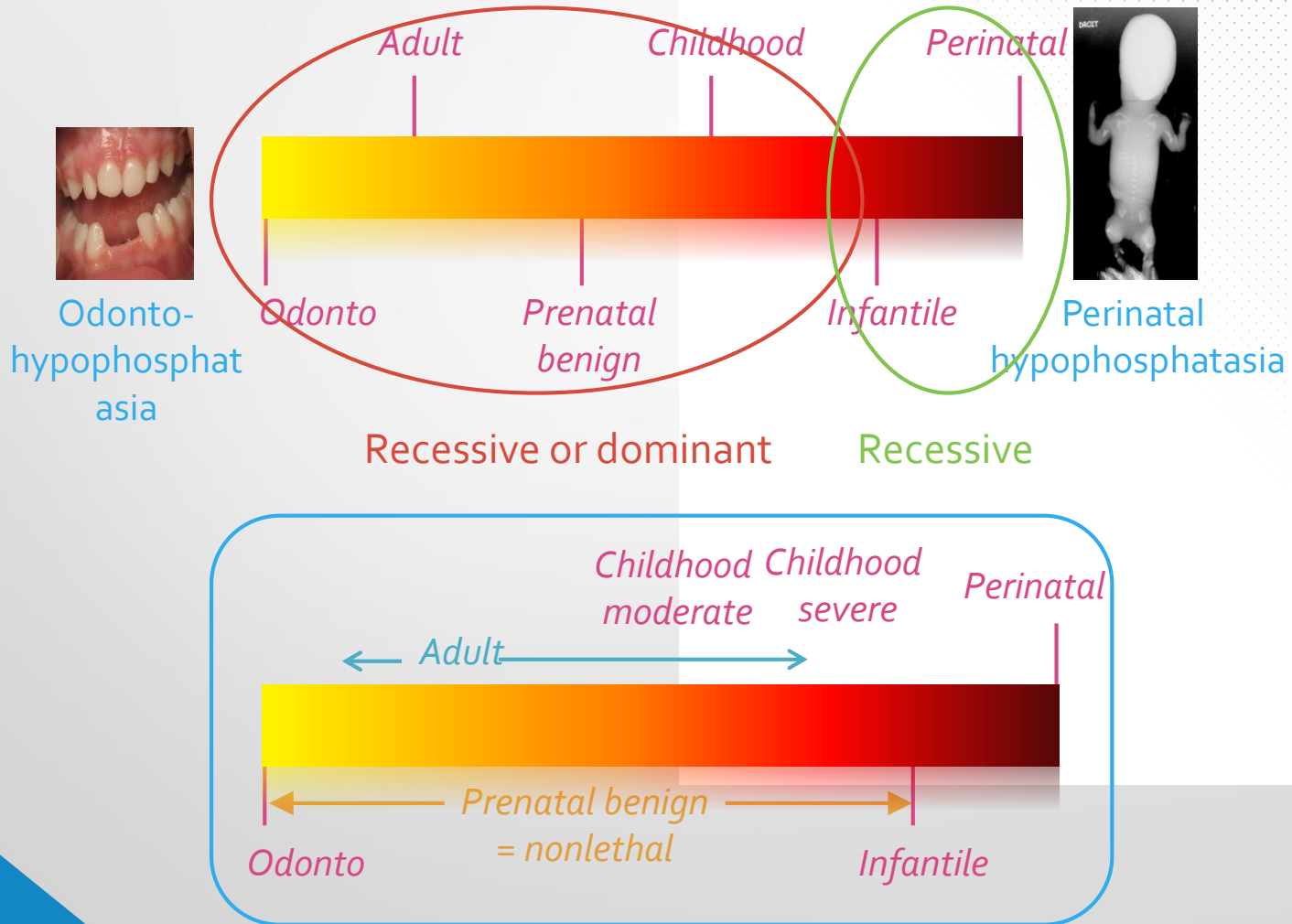
– Kanada (Manitoba Mennonites) – c.1001G >A	– Europa – c.571G >A
– Stany Zjednoczone – c.1133A >T	– Japonia – c.1559delT
- Dziedziczenie autosomalne recesywne albo autosomalne dominujące
 - Postaci: perinatalna i niemowlęca - prawie zawsze autosomalne recesywne
 - Postaci: dziecięca, dorosłych i odontohipofosfatazja - autosomalne dominujące lub autosomalne recesywne
- Heterogenność kliniczna nawet w obrębie tej samej rodziny

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

Hypophosphatasia (HPP):

6 clinical forms – a continuum of severity



Obraz kliniczny HPP

wieloukładowa manifestacja

SZKIELETOWA

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

NEUROLOGICZNA

- Drgawki
- Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe

MIĘŚNIOWA

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

ODDECHOWA

- Niewydolność oddechowa (często wymagająca wsparcia oddechowego)

REUMATOLOGICZNA

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

NERKOWA

- Nefrokalcynoza

ZĘBOWA

- Przedwczesna utrata zębów
- Braki w uzębieniu
- Nieprawidłowe zęby

Obraz kliniczny postaci perinatalnej i niemowlęcej HPP (< 6mż)

SZKIELETOWA

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

NEUROLOGICZNA

- Drgawki
- Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe

MIĘŚNIOWA

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

ODDECHOWA

- Niewydolność oddechowa (często wymagająca wsparcia oddechowego)

REUMATOLOGICZNA

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

NERKOWA

- Nefrokalcynoza

ZĘBOWA

- Przedwczesna utrata zębów
- Braki w uzębieniu
- Nieprawidłowe zęby

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

NEUROLOGICZNA

- Drgawki
- Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe

MIĘŚNIOWA

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

ODDECHOWA

- Niewydolność oddechowa (często wymagająca wsparcia oddechowego)

REUMATOLOGICZNA

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

NERKOWA

- Nefrokalcynoza

ZĘBOWA

- Przedwczesna utrata zębów
- Braki w uzębieniu
- Nieprawidłowe zęby

Obraz kliniczny postaci wieku dorosłego HPP (≥ 18 lat)

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 miłowe 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)

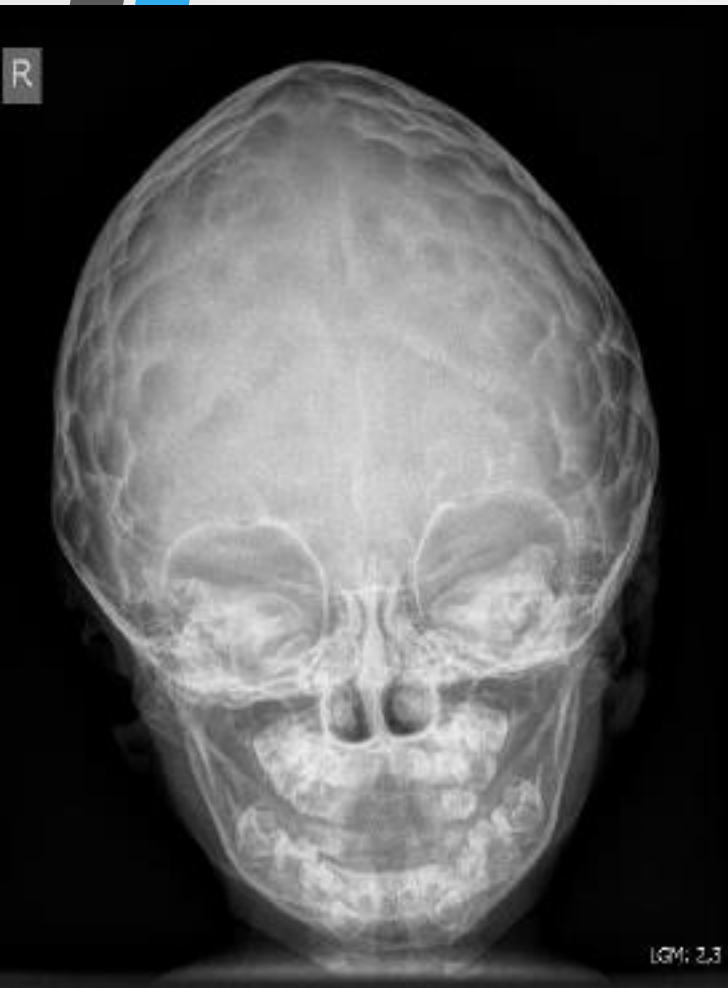
ZĘBOWA

- Przedwczesna utrata zębów
- Braki w uzębieniu
- Nieprawidłowe zęby

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

Copper beaten skull



Dane z wywiadu + objawy kliniczne

SZKIELETOWE

I/LUB

UZĘBIENIA

Początkowe objawy mogą również być:

MIĘŚNIOWE

NERKOWE

ODDECHOWE

REUMATOLOGICZNE

NEUROLOGICZNE

WYSOKI STOPIEŃ PODEJRZENIA HPP

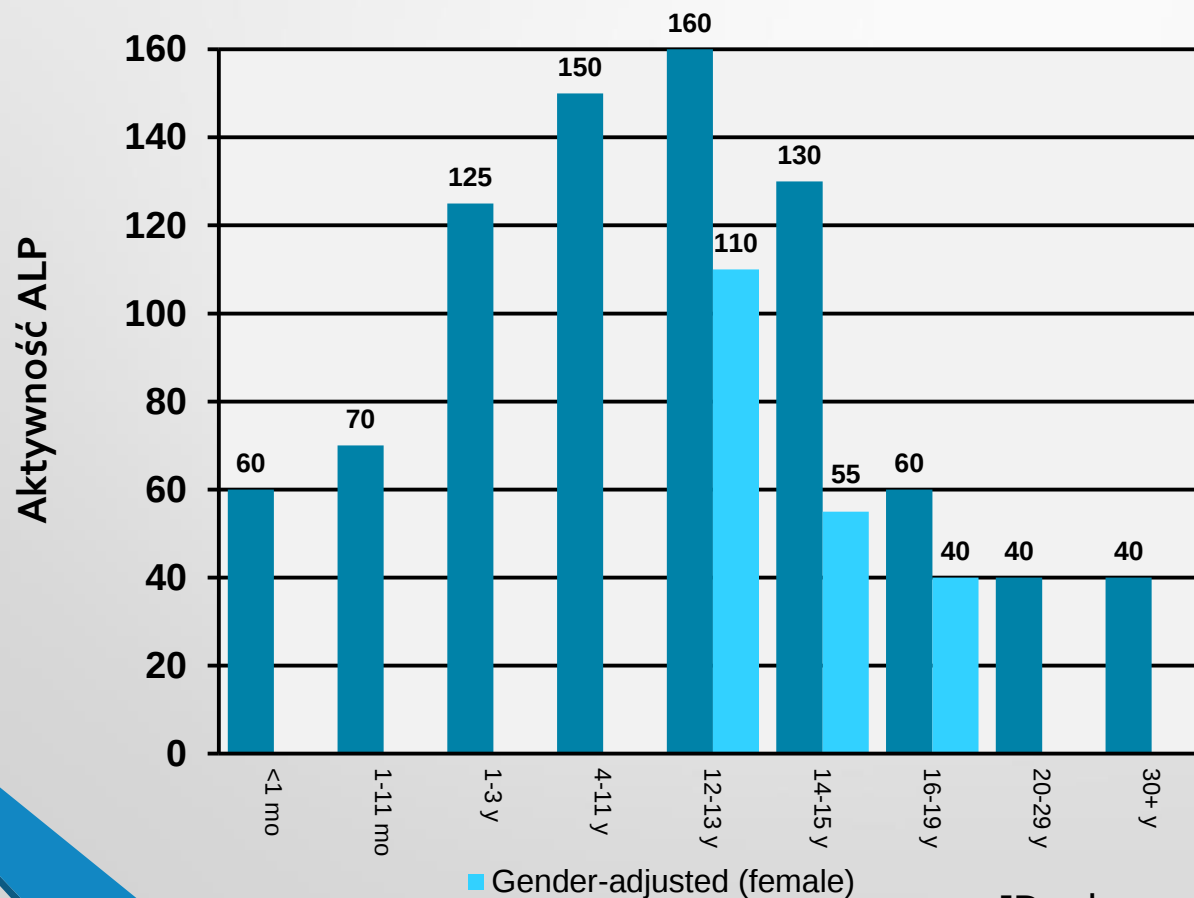
Badanie aktywności ALP

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, powiktania 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