Hypofosfatázie: Kdy na ni myslet a jak ji léčit

doc. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D., MUDr. Ondřej Souček, Ph.D., prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Hypofosfatázie (HPP) je vzácné onemocnění způsobené nedostatečnou produkcí alkalické fosfatázy (ALP). V důsledku toho dochází k demineralizaci skeletu a objevují se závažné extraskeletální symptomy: respirační insuficience, křeče, opoždění v psychomotorickém vývoji, kraniosynostóza, nefrokalcinóza. Diagnostika je založena na nízké koncentraci ALP v séru v kombinaci s charakteristickými klinickými známkami. Od roku 2015 je dostupná substituční enzymatická terapie pomocí rekombinantní ALP, která změnila životní prognózu těchto pacientů. Článek shrnuje současné poznatky o etiologii, formách, diagnostice a terapii HPP s důrazem na úlohu pediatrii při rozpoznávání tohoto onemocnění.

Klíčová slova: hypofosfatázie, alkalická fosfatáza, děti, fraktury.

How to diagnose and treat hypophosphatasia

Hypophosphatasia (HPP) is a rare disease caused by insufficient production of alkaline phosphatase (ALP). Main symptoms of HPP are skeletal demineralisation and severe extraskeletal complications, i.e. respiratory failure, seizures, craniosynostosis, nephrocalcinosis or developmental delay. Diagnostics of HPP is simple, based on low serum ALP accompanied by clinical symptoms. Enzymatic substitution with recombinant ALP, which completely changed life prognosis of the most severe patients, is available since 2015. This review summarizes current knowledge on aetiology, forms, diagnostics and therapy with a special attention on the role of paediatrician in recognition of this disorder.

Key words: hypophosphatasia, alkaline phosphatase, children, fractures.

Úvod

Hypofosfatázie (HPP) je vzácné onemocnění charakterizované dominujícím skeletálním postižením a mnohočetnými systémovými projevy v důsledku **snížené koncentrace tkáňové nespecifické alkalické fosfatázy (ALP) v séru**.

První zmínky o tomto onemocnění se datují do období těsně po 2. světové válce, kdy v roce 1948 kanadský pediatr John C. Rathbun popsal kazuistiku chlapce s klinickými známkami připomínajícími rachitidu, ale paradoxně nízkou koncentrací ALP v krvi (1). Chlapec exitoval ve věku dvou měsíců v důsledku těžké respirační insuficience a post mortem byla zjištěna nízká aktivita ALP nejen v kostech, ale v řadě jiných tkání. Novou chorobu nazval hypofosfatázií. O pět let později byla ke klasickému obrazu HPP přidána předčasná ztráta dentice jako důležitý klinický

marker. Objev genu kódujícího ALP (*ALPL*) a jeho prvních mutací v 80. letech přispěl zásadním způsobem k našemu pochopení etiologie a patogeneze HPP (2).

Epidemiologie

HPP patří mezi vzácná onemocnění. Incidence závažných forem v evropských populacích činí 1 : 300 000, přibližný výskyt mírnějších forem se pohybuje okolo 1 : 6 300. Hypofosfatázie je výrazně častější v některých mimoevropských populacích, nejvíce u kanadských Menonitů, kde se perinatální formy vyskytují s frekvencí 1 : 2 500 (3).

Genetika

HPP vzniká v důsledku **mutace v genu *ALPL*** lokalizovaného na 1. chromozomu (lokus

1p36.12) a obsahujícího 12 exonů. Dosud bylo popsáno více než 300 mutací tohoto genu (4), přičemž korelace mezi genotypem a fenotypem je poměrně nízká. HPP se dědí nejčastěji autosomálně recesivně (těžší formy) nebo autosomálně dominantně (lehčí formy onemocnění) může se jednat i o mutace de novo. V nedávné době byly popsány dvě kazuistiky dětí s těžkou formou HPP v důsledku zvláštního typu dědičnosti, tzv. uniparentální isodisomie, kdy dochází k duplikaci genetického materiálu od jednoho z rodičů (5, 6). Pokud tento rodič nese mutaci pro HPP, vzniká obraz podobný AR dědičnosti s plně vyjádřenými znaky choroby.

Jaká je funkce ALP v organizmu?

ALP se exprimuje v kostech, zubech, játrech, CNS, placentě a nadledvinách. Základní

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.
zdenek.sumnik@lfmotol.cuni.cz, Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2016; 17(3): 146–149
Článek přijat redakcí: 10. 4. 2016
Článek přijat k publikaci: 16. 5. 2016

biochemickou funkcí ALP je **odštěpování fosfátů** z různých molekul pomocí hydrolýzy. Zatímco přesná funkce ALP v játrech nebyla dosud zcela vysvětlena, význam ALP pro mineralizaci kostí je naprosto zásadní. Konverzí anorganického pyrofosfátu (významného inhibitoru mineralizace) na fosfát umožňuje tvorbu hydroxyapatitu, základní látky podmiňující pevnost kostní tkáně. Nezbytným předpokladem procesu mineralizace je přítomnost kolagenu v místě působení ALP, což vysvětluje, proč nedochází ke zvápenatění ve fyziologicky nemineralizovaných tkáních, kde se přesto ALP exprimuje, tedy například v játrech, mozku či v placentě. Zvláštní místo má ALP pro fyziologii mozkových buněk. Defosforylací **vitaminu B6** usnadňuje jeho transport přes hema-

toencefalickou membránu, čímž mu umožní vykonávat funkci neurotransmiteru v mozkových buňkách. Není tedy příliš překvapivé, proč se někteří pacienti s těžkými formami HPP manifestují křečemi, které jsou v některých případech pyridoxin senzitivní. V ledvinách ALP stimuluje exkreci fosfátů, v případě HPP se proto typicky setkáváme s hyperfosfatémií. Na druhé straně přítomnost ALP v séru nemá podle dostupných dat žádnou relevanci. Úloha ALP pro metabolismus svalstva dosud nebyla dostatečně objasněna.

Klinický obraz HPP

Hypofosfatázie je klinicky heterogenní choroba, rozlišujeme pět základních forem HPP (3). Jejich základní charakteristiku ukazuje tabulka 1.

Tab. 1. Klinické formy hypofosfatázie

1. Perinatální
■ extrémní demineralizace, asfyxie, bez terapie letální v novorozeneckém období
2. Infantilní
■ diagnóza do 6 měsíců – rachitida, hypotonie, neprospívání, deformity skeletu, kraniosynostóza
3. Dětská
■ diagnóza nejčastěji 6 měsíců až 5 let – hypotonie, předčasné vypadávání zubů, deformita hrudníku, porucha růstu
4. Adultní
■ střední věk – osteomalacie, fraktury, myopatie, předčasné vypadávání zubů
5. Odontohypofosfatázie
■ předčasné vypadávání zubů bez resorpce kořenů

Obr. 1. Řada rtg snímků hrudníku u pacienta s perinatální formou hypofosfatázie – výrazné zlepšování mineralizace na substituční terapii asfotázou alfa **a)** 3 dny **b)** 3 měsíce **c)** 6 měsíců **d)** 12 měsíců

1. Perinatální forma HPP

Jde o klinicky nejtěžší formu, která byla v éře před zavedením rekombinantní ALP vždy fatální. Příznaky této formy HPP je možné odhalit již prenatálně pomocí sonografie. Obraz celkové demineralizace skeletu, zvonovitý hrudník a zkrácení končetin není specifický pro HPP, může připomínat těžké formy osteogenesis imperfecta nebo některou z kostních dysplazií. Nemožnost dosažení adekvátního negativního inspiračního tlaku v důsledku měkkého, nedostatečně mineralizovaného skeletu hrudního koše způsobí, že záhy po narození se u těchto dětí objevuje **akutní respirační tíseň** většinou s nutností ventilační podpory (obrázek 1). Objektivně nacházíme zkrácení končetin, měkké záhlaví, extrémní velikou fontanelu a otevřenou fontanelu malou, již při narození mohou být přítomny fraktury. Tito novorozenci mají typicky vysoký hlas, jsou velmi dráždiví, v prvních dnech života se rozvíjejí křeče. K dalším vzácnějším komplikacím patří febrilie, anémie a intrakraniální krvácení. Radiologicky nacházíme známky generalizované demineralizace, lebeční kosti jsou mineralizovány pouze centrálně (obrázek 2). Bez terapie se celkový stav těchto dětí progresivně horší a umírají nejčastěji v důsledku respirační insuficience v prvních týdnech či měsících života.

2. Infantilní forma HPP

Infantilní HPP diagnostikujeme do 6 měsíců života. Bezprostřední postnatální adaptace nebývá u těchto dětí alterována, v následujících týdnech se objevují nespecifické příznaky – **neprospívání, problémy s krmením, svalová slabost, opoždění v psychomotorickém vývoji**. V objektivním nálezů jsou nápadné **deformity hrudníku**, široce otevřená velká fontanela a hypertelorismus. Rozvíjí se **porucha růstu**, vzhledem k nízkému kostnímu obratu se předčasně uzavírají lebeční švy za vzniku **kraniosynostózy**. K častým projevům infantilní formy HPP dále patří tracheomalacie s tendencí k respiračním infekcím, včetně recidivujících bronchopnemonií s leckdy protražovaným průběhem. Prognosticky nepříznivým příznakem jsou pyridoxin rezpozivní křeče. Radiologický obraz se podobá infantilní formě, demineralizace skeletu je však vyjádřena méně. Nález 3D CT odpovídá kraniosynostóze. Prognóza těchto dětí je bez terapie velmi vážná, přibližně 50 % z nich umíralo v kojeneckém věku.

3. Dětská forma HPP

Děti s touto formou HPP jsou diagnostikovány po 6 měsících věku. Symptomaticky se jedná o heterogenní skupinu, od mírných forem až po případy klinicky imitující infantilní HPP. Nápadná je předčasná **ztráta primární dentice**, děti ztrácejí mléčné zuby většinou již v předškolním věku, kvalita permanentní dentice je nízká a vykazuje známky demineralizace. Nálezy na skeletu připomínají **rachitické změny**. Typická je deformita hrudníku (obrázek 3), rozšíření metafýz dlouhých kostí a genua vara. Vývoj motoriky je celkově opožděn, snižuje se růstová rychlost a rozvíjí se porucha růstu. Radiograficky jsou pro HPP typické radiolucenční „jazyky“ ukazující na demineralizaci skeletu zasahující od růstové ploténky do metafýz. Růstové štěrby jsou nepravidelné, mohou být přítomna ložiska osteosklerózy. Mezi komplikace kraniosynostózy patří zvýšení intrakraniálního tlaku se známými důsledky. Na snímku lbi můžeme nalézt tzv. „beaten-copper“ nález jako známku sagitální kraniosynostózy, dřeňové kanálky zubů jsou rozšířené (shell-teeth). Riziko fraktur není nápadně zvýšené; pokud ale k fraktuře dojde, hojí se velmi pomalu s vysokým rizikem refraktury ve stejném místě.

4. Adultní forma HPP

V dospělosti se HPP typicky manifestuje ve středním věku, nejčastěji **předčasnou ztrátou dentice** nebo opakovanými, **těžko se hojícími stresovými frakturami** metatarzů nebo subtrochanterickou pseudofrakturou femuru (naštípnutí kortexu femuru v oblasti Looserových zón). Hojení těchto fraktur výrazně zpomaluje předchozí antiresorbční terapie, zejména bisfosfonáty, kterou jsou u HPP z tohoto důvodu kontraindikovány. Na rozdíl od běžných osteoporotických fraktur staršího věku se u HPP vyskytuje velmi vzácně fraktura krčku femuru. Nehojící se fraktury významně zhoršují kvalitu života těchto pacientů. Extracelulární akumulace anorganického pyrofosfátu mohou způsobovat vznik pyrofosfátové arthropatie, depozice krystalů hydroxyapatitu v blízkosti kloubů periartritidu, může docházet i k osifikaci ligament. U dospělých nacházíme svalovou slabost, bolesti kostí a kloubů.

5. Odontohypofosfatázie

Jde o symptomaticky nejmírnější formu HPP, která se projevuje výhradně **stomatologický-**

Obr. 2. Rentgenové snímky lebky pacienta s perinatální formou hypofosfatázie: A) při narození – těžká demineralizace s osifikací přítomnou pouze centrálně, B) v 6 měsících věku na léčbě asfotázou alfa – výrazné zlepšení stupně mineralizace

Tab. 2. Diferenciální diagnostika hypofosfatázie

	HPP	Rachitida	Osteogenesis imperfecta
Kalcium	N or ↑	N or	N
Fosfát	N or ↑	↓	N
ALP	↓ ↑	↑ ↑	N
Parathormon	N or ↓	↑ ↑	N

Poznámka: or = nebo

mi příznaky – předčasnou ztrátou mléčných zubů, které velmi nápadně vypadávají včetně kořenů – tedy bez jejich resorpce, jak je běžné u zdravých dětí.

Diagnostika

Pokud se na HPP myslí, je diagnostika této choroby jednoduchá: **kombinace nízké koncentrace ALP v séru doprovázené typickými klinickými symptomy je patognomonická** (obrázek 4). Při hodnocení sérové koncentrace ALP mějme na paměti, že normální hodnoty ALP kolísají v důsledku fyziologických změn růstové rychlosti (7). V období rychlého růstu, tedy v kojeneckém a částečně v batolecím věku a dále v době pubertálního růstového výšvihů koncentrace ALP fyziologicky stoupá. Je proto třeba používat věkově specifické normy. V diferenciální diagnostice zvažujeme jiné metabolické kostní poruchy, zejména jednotlivé formy rachitidy a osteogenesis imperfecta. U těch však prakticky vždy nacházíme zvýšenou, nikoli nízkou koncentraci ALP v séru (tabulka 2). Hyperkalcémie a sekundární hypoparatyreóza jsou typickými nálezy pro perinatální a infantilní formu - tyto nálezy odrážejí insuficientní mineralizaci skeletu.

Pomocnými biochemickými diagnostickými markery jsou fosfoetanolamin (PEA) a pyridoxal 5'-fosfát (PLP), které se akumulují v krvi v důsled-

ku malfunkce ALP. Definitivním potvrzením diagnózy HPP je **molekulárně genetická analýza**, která je dostupná již v několika laboratořích v ČR, včetně Ústavu biologie a lékařské genetiky FN v Praze – Motole, a to včetně prenatální a neimplantační diagnostiky.

Terapie

Do roku 2015 byla léčba těchto pacientů symptomatická. Nyní je i v ČR k dispozici **rekombinantní ALP** (genericky asfotáza alfa, obchodní název Strensiq®), která zásadním způsobem změnila prognózu těchto pacientů. Preparát se podává 3x týdně subkutánní injekcí. Schválenou indikací zahájení této terapie je hypofosfatázie, u níž se první příznaky onemocnění objevily do 18 let věku, za účelem léčby

Obr. 3. Detail deformity hrudníku u chlapce s dětskou formou hypofosfatázie

Obr. 4. Symptomatologie hypofosfatázie (HPP). Nález nízké ALP ve spojení s uvedenými symptomy je velmi suspektní z HPP

Hlavní klinické symptomy	
KOSTNÍ Demineralizace kostí, deformity, kraniosynostóza, rachitický hrudník, rachitida, angulace končetin, malý vzrůst, osteomalacie, bolesti kostí, fraktury	
a/nebo	
ZUBNÍ Předčasná či netraumatická ztráta zubů s nepoškozeným kořenem	SVALOVÉ Svalová slabost, hypotonie, svalová/kloubní bolest, kolébavá (kachní) chůze
Pomocné klinické symptomy	
RESPIRAČNÍ Respirační insuficience	NEUROLOGICKÉ Vitamin B6 – responzivní křeče, zvýšený intrakraniální tlak
RENÁLNÍ Hyperkalciurie, nefrokalcinóza	RŮST/VÝVOJ Neprospívání, opožďování psychomotorického vývoje, malý vzrůst

kostních projevů tohoto onemocnění. Klinické zkušenosti jsou zatím omezené, nicméně **studie z posledních let ukazují jasné zlepšení stavu dětí s HPP ve všech hodnocených parametrech**, tedy muskuloskeletální, respirační, psychomotorické i neurologické symptomatologii (8). Největší profit ze substituce ALP

mají děti s nejtěžšími formami HPP (zejména infantilní formou), pro které je tato možnost život zachraňující (9). Otázkou zůstává dlouhodobý vývoj dětí s perinatální formou HPP – řada z nich i přes zavedenou terapii zůstává polymorbidní se spornou prognózou budoucího zapojení do běžného života. Podobně otevřená

je otázka substituce ad hoc u pacientů s obtížným hojením fraktur. Pozdní diagnostika může zhoršovat prognózu pacientů s HPP.

Vzhledem ke komplexní problematice péče o děti s HPP, je nutné tyto děti sledovat a léčit v centrech se zkušeným multidisciplinárním týmem, který zahrnuje kromě dětského endokrinologa též neurochirurga, neurologa, otorinolaryngologa, dětského pneumologa, ortopeda a anesteziologa. Prenatální a neimplantační poradenství je v rukou klinických genetiků v těchto centrech.

Závěr

Hypofosfatázie je závažné, ale v současné době již léčitelné onemocnění. Včasné stanovení správné diagnózy je naprosto zásadní pro zlepšení prognózy těchto dětí. Úloha pediatrii spočívá ve vyhledávání dosud nediagnostikovaných pacientů prostřednictvím pečlivého zhodnocení biochemických nálezů u dětí se suspektními klinickými symptomy. Nejen vysoké, ale i nízké sérové hodnoty ALP jsou patologické.

LITERATURA

1. Rathbun JC. Hypophosphatasia: a new developmental anomaly. *Am J Dis Child* 1948; 765: 822–831.
2. Weiss MJ, et al. Structure of the human liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene. *J Biol Chem* 1988; 218: 12002–12010.
3. Whyte MP. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 233–246.
4. Mornet E. The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutations Database (online), dostupný na http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php.
5. Watanabe A, et al. Perinatal hypophosphatasia caused by uniparental isodisomy. *Bone* 2014; 60: 93–97.
6. Hancarová M, et al. Hypophosphatasia due to uniparental disomy. *Bone* 2015; 81: 765–766.
7. Turan S, et al. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z-score

- res in different types of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3: 7–11.
8. Whyte MP, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366: 904–913.
9. Whyte MP, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 334–342.