

## Rozszerzony opis choroby

**Nazwa choroby:** Hipofosfatazja

**Synonimy:** Choroba Rathburn, Fosfoetanololaminuria, HPP

**OMIM:** 241500, 241510, 146300

**ORPHA kod:** 436

**ICD-10:** E83.3

### Definicja choroby

Hipofosfatazja jest rzadką chorobą o podłożu genetycznym, spowodowaną mutacją w genie tkankowo niespecyficznej fosfatazy zasadowej (TNSALP). Prowadzi to do obniżenia aktywności enzymu w różnych tkankach docelowych, co powoduje objawy o różnym stopniu nasilenia. Spektrum objawów klinicznych jest bardzo szerokie i zależy od postaci choroby.

### Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Gen ALPL dla TNSALP zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 1 (1p36.1-34). Dotychczas opisano ponad 400 punktowych mutacji dla tego genu. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny lub autosomalny dominujący. Dominujące formy hipofosfatazji często wiążą się z łagodnym fenotypem. Postacie: perinatalna i niemowlęca są najczęściej dziedziczone autosomalnie recesywnie.

### Epidemiologia

Częstość występowania hipofosfatazji jest trudna do oceny z uwagi na brak badań populacyjnych. W większości publikacji przytacza się dane kanadyjskie, gdzie częstość występowania ciężkich postaci ocenia się na 1 do 100000 żywych urodzeń oraz dane z Francji - 1:300000 dla postaci perinatalnej i dziecięcej.

### Opis kliniczny

W zależności od ciężkości można wyróżnić 6 postaci hipofosfatazji: perinatalną, niemowlęcą, dziecięcą, dorosłych, odontohipofosfatazję i łagodną postać perinatalną.

Postać perinatalna jest najcięższą postacią, charakteryzująca się głęboką hipomineralizacją szkieletu, prowadzącą najczęściej do śmierci wewnątrzmacicznej płodu. Głęboka demineralizacja szkieletu w połączeniu z niewydolnością mięśni klatki piersiowej i hipoplazją płuc, prowadzi do niewydolności oddechowej. Częste są także drgawki zależne od witaminy B6, śmiertelność w tej postaci wynosi od 50 do 90% przy braku enzymatycznej terapii zastępczej.

Postać niemowlęca ujawnia się w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia dziecka. Pierwsze objawy to zaburzenia przyrostu masy i wysokości ciała, deformacje kostne krzywiczopodobne.

Charakterystyczne jest przedwczesne zarastanie szwów czaszkowych – kraniosynostoza.

Postępującej demineralizacji szkieletu towarzyszą złamania niskoenergetyczne, których czas gojenia jest wydłużony. Śmiertelność w pierwszym roku życia wynosi w tej postaci 50%.

Postać dziecięca jest najbardziej różnorodna pod względem objawów, od łagodnej do ciężkiej. Objawy pojawiają się po 6 miesiącu życia. Charakterystyczna jest przedwczesna utrata zębów mlecznych, najczęściej w kilka miesięcy po wyrżnięciu. Kolejnym objawem jest opóźnienie rozwoju ruchowego - opóźnione rozpoczęcie chodzenia, chwiejny chód, sztywność i bóle stawów oraz osłabienie siły mięśniowej. Konsekwencją postępującej demineralizacji szkieletu są częste złamania niskoenergetyczne.

Postać dorosłych rozpoznajemy gdy choroba ujawnia się po ukończeniu 18 rż. Obserwuje się przedwczesną utratę zębów stałych, częste są złamania stresowe, przeciążeniowe, zwłaszcza u obrębie stóp, złamania patologiczne, zwłaszcza kości udowych, zapalenia stawów, zwyrodnienia chrząstek stawowych spowodowane odkładaniem się w nich nieorganicznych pirofosforanów.

Niespecyficzne objawy choroby to: przewlekłe zmęczenie, bóle stawowe, bóle mięśni, bóle głowy, zawroty głowy, obniżenie nastroju, epizody depresyjne, zaburzenia słuchu. Możliwy jest również przebieg bezobjawowy, wykrywany przypadkowo.

Odontohipofosfatazja jest najłagodniejszą formą hipofosfatazji. Charakteryzuje się głównie objawami stomatologicznymi z przedwczesną spontaniczną utratą jednego lub kilku zębów mlecznych.

Łagodna postać perinatalna rozpoznawana in utero, ale dochodzi do spontanicznej poprawy w trzecim trymestrze ciąży lub w pierwszych miesiącach życia.

### **Diagnostyka**

Rozpoznanie hipofosfatazji opiera się na badaniach biochemicznych, radiologicznych oraz badaniach genetycznych.

Kluczowym markerem biochemicznym jest obniżona aktywność fosfatazy zasadowej (ALP) w surowicy. Interpretacja wyników ALP wymaga znajomości zakresów referencyjnych w danym wieku. Markerami HPP są także podwyższone wartości substratów, a więc 5-fosforanu pirydoksalu (PLP) w surowicy i podwyższone stężenie nieorganicznych pirofosforanów i fosfoetyloaminy w moczu, jednak w chwili obecnej nie jest możliwe ich oznaczenie w Polsce. W badaniach biochemicznych, w ciężkich postaciach, stwierdza się hiperkalcemię, hiperfosfatemię, hiperkalciurię oraz wtórne obniżenie stężenia parathormonu.

Potwierdzeniem rozpoznania jest stwierdzenie mutacji w genie ALPL.

### **Leczenie**

Pacjent z HPP wymaga opieki wielospecjalistycznej, okresowej kontroli gospodarki wapniowo-fosforanowej i wyrównywania zaburzeń biochemicznych oraz indywidualnie prowadzonej profilaktyki niedoboru witaminy D, wykonywania kontrolnych badań USG nerek celem wczesnego wykrywania kamicy układu moczowego. W przypadku wystąpienia złamań konieczna jest opieka ortopedyczna, niezbędne jest monitorowanie przedwczesnego zarastania szwów czaszkowych (kraniosynostozy), a w przypadku wystąpienia interwencja neurochirurgiczna. Stała opieka stomatologiczna z uwagi na objawy dotyczące zębów. Istotnym elementem opieki i leczenia jest rehabilitacja. Przełomowym momentem w terapii pacjentów z HPP było wprowadzenie enzymatycznej terapii substytucyjnej dedykowanej ciężkim postaciom, ujawniającym się w wieku noworodkowym, niemowlęcym i dziecięcym (asfotase alfa).

### **Szczepienia ochronne**

Brak przeciwwskazań do szczepień ochronnych.

### Zalecenia szczególne

Konieczność poradnictwa rodzinnego.

Przeciwwskazane leczenie bisfosfonianami.

### Rokowanie

Rokowanie zależy od postaci choroby. W postaci perinatalnej śmiertelność sięga 100% bez leczenia enzymatycznego. Powikłania, niekorzystne rokowanie, śmiertelność około 50% są opisywane dla postaci niemowlęcej. Choroba nie ma wpływu na długość pacjentów z postacią dorosłych i odontohipofosfatazją.

### Organizacje pacjenckie

Fundacja Hypogenek <https://hypogenek.pl/>

### Ważne strony internetowe

<https://rarediseases.org/rare-diseases/hypophosphatasia/>

<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6734/hypophosphatasia>

[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Expert=436](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=436)

**Autor/autorzy opisu:** Izabela Michałus, Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych ICZMP w Łodzi, 25.05.2023

---

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.