

# 104

## HIPOFOSFATAZIJA (HPP)

Hipofosfatazija je rijetka genetska metabolička bolest karakterizirana smanjenom aktivnošću enzima tkivno nespecifične alkalne fosfataze (u dalnjem tekstu: ALP) u tijelu. Smanjena aktivnost ALP dovodi do smanjene mineralizacije kostiju i različitih simptoma poput slabosti mišića, kraniosinostoze (preranog sraštanja kostiju lubanje), ispadanja Zubiju, čestih frakturna kostiju, nefrocalcinoze (taloženja kalcijevih soli u bubregu i posljedičnog oštećenja bubrega), mogućih epileptičnih napadaja, zastoja u rastu i bolova u kostima i mišićima. Ozbiljnost simptoma varira od osobe do osobe i izravno je povezana s razinom aktivnosti i funkcionalnosti same ALP te postoje različiti fenotipi (klinički tipovi) hipofosfatazije koji se razlikuju prema dobi početka, težini simptoma i očekivanom ishodu.

### EPIDEMIOLOGIJA BOLESTI

Različiti izvori navode različite podatke – smatra se da prevalencija bolesti u Europi iznosi 1:300 000 za teške oblike bolesti te 1:6370 za blage oblike bolesti.

### PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI

Tkvno nespecifična alkalna fosfataza (TNS ALP, ili jednostavno ALP) je enzim koji ima funkciju hidrolize (razgradnje) različitih molekula čime se s tih molekula uklanja fosfat. Jedni od glavnih supstrata ALP su anorganski pirofosfat (u dalnjem tekstu: PPi) i piridoksal fosfat (u dalnjem tekstu: PLP). Anorganski pirofosfat je iznimno potentan inhibitor mineralizacije kostiju te manjkom normalne aktivnosti ALP enzima dolazi do nakupljanja PPi i posljedično smanjene mineralizacije kostiju. Klinički se to očituje rahitisom u djece, odnosno osteomalacijom u odraslih.

PLP je aktivni oblik vitamina B6 koji služi kao kofaktor brojnim enzimima; uključujući i one koji stvaraju neurotransmitere u središnjem živčanom sustavu. Tako manjak aktivnosti ALP dovodi do nemogućnosti prelaska PLP-a u središnji živčani sustav što može dovesti do epileptičnih napadaja.

Tkvno nespecifična ALP je kodirana ALPL genom na prvom kromosomu. Mutacijama gena posljedično dolazi do manjka ALP ili poremećaja funkcije ALP te tako dolazi do smanjene aktivnosti enzima. Bolest se može naslijediti i autosomalno recessivno (teži oblici bolesti) i autosomalno dominantno (blaži oblici).

### SIMPTOMI

Simptomi bolesti ovise o razini preostatne aktivnosti enzima te se zapravo radi o spektru – što je aktivnost enzima ALP manja, simptomi se očituju u ranijoj dobi i jačeg su intenziteta. Tako se bolest očituje različitim fenotipovima – najčešće se navodi sljedećih 6 fenotipova:

#### 1) PERINATALNI LETALNI OBLIK

Ovo je najteži oblik bolesti. Gotovo nema aktivnosti ALP te se bolest očituje već u trudnoći ili odmah po rođenju. Novorođenčad se nažalost može roditi mrtvorodena ili umire ubrzo nakon rođenja zbog zatajenja disanja uzrokovano smanjenim kapacitetom rahitično promijenjenog prsnog koša i hipoplazije pluća. Dodatni čimbenici koji pridonose lošem ishodu su mišićna hipotonija i mogući epileptični napadaji. Prisutna je generalizirana hipomineralizacija skeleta što se očituje kratkim, savijenim i deformiranim udovima, prividnim nedostacima kralježaka ili kostiju udova te mekanim kostima svoda lubanje. Često su prisutni višestruki prijelomi. Radiološki, osim vidno smanjene hipomineralizacije i prijeloma, se nalaze i karakteristične dijafizne ostruge. Djeca su iritabilna i javljaju se cijanoze, bradikardije, intrakranijalna krvarenja te nefrocalcinoze i posljedična zatajenja bubrežne funkcije. Može se javiti i kraniosinostoza radi funkcionalnog zatvaranja šavova lubanjskih kostiju s posljedičnim povećanjem intrakranijalnog tlaka koje se najčešće očituje povraćanjem,

poremećajem disanja i poremećajem svijesti. Bez liječenja je krajnji ishod bolesti letalan.

#### 2) PERINATALNI BENIGNI OBLIK

U ovom obliku bolesti su perinatalno prisutni znaci bolesti, ali dolazi do spontanog poboljšanja mineralizacije kostiju u posljednjem tromjesečju trudnoće (praćeno ultrazvučno) ili nakon rođenja. Javljuju se deformiteti kostiju i karakteristične dijafizne ostruge, ali je hipomineralizacija blaža spram perinatalnog letalnog oblika. Mogu se javiti frakture, deformiteti kostiju, rahitične promjene i respiratorna insuficijencija, ali je prognoza puno bolja i pacijenti mogu s vremenom kroz dojenačku i dječju dob postići uredan rast i razvoj te uredno mineralizirane kosti.

#### 3) INFANTILNI OBLIK

Simptomi i znakovi infantilnog oblika hipofosfatazije se javljuju se nakon rođenja, ali unutar prvih 6 mjeseci života. Očituje se zastojem u rastu i razvoju, rahitičnim promjenama skeleta (rahitičnom krunicom, deformitetima udova, proširenjima metafiza zglobova, hipomineralizacijom, zvonolikim prsnim košem, skoliozom, mekanim kostima lubanje), hipotonijom mišića, mogućim konvulzijama, nefrocalcinozom i zatajenjem bubrega, kraniosinostozom i povećanjem intrakranijalnog tlaka s teškim povraćanjem. Javlja se hiperkalcemija i hiperfosfatemija što se očituje iritabilnošću, anoreksijom, hipotonijom i poliurijom. Mogu se javiti i anemija, nejasne vrućice i intrakranijalna krvarenja. Neliječen, ovaj oblik bolesti dovodi do letalnog ishoda u polovice zahvaćenih bolesnika.

#### 4) DJEČJI OBLIK

Ovaj oblik bolesti se očituje nakon 6. mjeseca života do 18. godine života. Gotovo svi pacijenti pretrpe atraumatski gubitak mlječnih zubi, bezbolno i bez krvarenja. Prisutni su znakovi zastoja u rastu te znaci rahitisa – asimetrični donji udovi uz otok zglobova, kao i rahitična krunica i čeone izbočine. Moguća je kraniosinostoza. Javlja se mišićna slabost i zastoj u razvoju grube motorike – specifičan je gegav hod.

# HIPOFOSFATAZIJA (HPP)

---

Djeca se žale na bolove u kostima i mišićima i često su teže pokretna. Radi rahitisa su također skloni različitim frakturnama kostiju.

## 5) ADULTNI OBLIK

Ovaj se oblik bolesti očituje klinički i radiološki osteomalacijom u odraslih pacijenata. Simptomi se najčešće javljaju u srednjoj životnoj dobi u obliku muskuloskeletnih tegoba – javljaju se bolovi u donjim udovima, značajan umor i mišićna slabost uz povećanu sklonost frakturnama kostiju. Česti su atipični prijelomi metatarzalnih kostiju i atipični subtrohanterični prijelomi femura. Moguće su i artropatije i entezopatije.

## 6) ODONTOHIPOFOSFATAZIJA

Odontohipofosfatazija je klinički najblaži oblik hipofosfatazije u kojem su simptomi ograničeni na zube, bez ikakvih kliničkih ili radioloških znakova zahvaćenosti kostiju. Javlja se atraumatski, bezbolni gubitak Zubiju te strukturne promjene Zubiju uz povećanu sklonost razvitka karijesa.

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza hipofosfatazije ovisi o dobi i javljanju simptoma, ali uključuje:

### 1) U NOVOROĐENČADI/DOJENČADI:

kleidokranijalna displazija, rahičis uzrokovan manjkom vitamina D, rezistencija na vitamin D, osteogenesis imperfecta, Stuve-Wiedemannov sindrom

### 2) U DJECE:

kleidokranijalna displazija, idiopsatska juvenilna osteoporozra, rahičis uzrokovan manjkom vitamina D, osteogenesis imperfecta, renalna osteodistrofija, X-vezani hipofosfatemični rahičis, Cole-Carpenterov sindrom

### 3) U ODRASLIH:

fibromialgija, osteoarthritis, pseudogicht, reumatoidni artritis, peridontitis

## DIJAGNOSTICIRANJE I POTVRDA DIJAGNOZE

U svakodnevnoj laboratorijskoj dijagnostici ističe se snižena vrijednost ALP u serumu prema referentnim vrijednostima za spol i dob. Vrijednost ALP je glavni biološki marker bolesti. Također je moguće je uočiti hiperkalcemiju i hiperfosfatemiju u krvi.

U slikovnoj dijagnostici se na rendgenskim snimkama udova mogu uočiti različiti znakovi rahičisa – smanjena mineralizacija kostiju, dijafizne ostruge, nepravilne ploče rasta, osteosklerotična područja, stres frakture, širenje metafiza kostiju i komplikacije frakture – atipične frakture, pseudoartoze, neadekvatna cijeljenja frakturna.

Moguće je mjeriti supstrate ALP enzima u specijaliziranim laboratorijima ili većim kliničkim centrima gdje se tada uočavaju povišene vrijednosti PEA u urinu i PLP u serumu. Snižena aktivnost ALP se također može pronaći u kulturama fibroblasta.

Genetsko testiranje ALPL gena nije uvijek nužno za dijagnozu, ali dokazom patogene mutacije se potvrđuje bolest, a u nejasnim ili dvojbenim slučajevima genetsko testiranje može olakšati dijagnozu bolesti.

## LJEĆENJE

Jedna od mogućnosti liječenja je nadomještanje enzima koji pacijentima nedostaje.

Također, osnova liječenja je i fizikalna terapija, ortopedsko operativno liječenje, analgetska terapija i ostala suportivna potpora.

## PRAĆENJE BOLESTI

Pacijente koji boluju od HPP je nužno redovito pratiti, što osim fizičkog pregleda uključuje i laboratorijsku dijagnostiku (ALP, kalcij, fosfat, testovi bubrežne funkcije). Po potrebi se može učiniti radiološka dijagnostika (ultrazvuk bubrega, rendgenske snimke kostiju), a preporuča se činiti i česte procjene bolova i opće kvalitete života u odraslih te dodatne procjene rasta i razvoja u djece.

## REFERENCE

- 1) Mornet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet.* 2011;75(3):439-445.
- 2) Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233-246. Pritchard AB, Strong A, Ficicioglu C. Persistent dyslipidemia in treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):58.
- 3) Salles JP. Hypophosphatasia: Biological and Clinical Aspects, Avenues for Therapy. *Clin Biochem Rev.* 2020;41(1):13-27.