

Hypofosfatázie a její diferenciální diagnóza

doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.

Dětské oddělení a Osteocentrum Klatovské nemocnice, a. s., Klatovy

Hypofosfatázie (HPP) je vzácné, geneticky podmíněné onemocnění skeletu charakterizované sníženou mineralizací kostní tkáně, poruchou metabolismu kalcia a fosforu, kostními deformitami, ztrátou chrupu, opakovanými frakturami, opožděním růstu. HPP je způsobená mutací (mutacemi) genu kódujícího tkáňově nespecifickou alkalickou fosfatázou (TNSALP), lokalizovaného na chromozómu 1, lokus 1p36.12. Je popsáno přes 400 mutací uvedeného genu. Mutace vede ke ztrátě funkce TNSALP a tím k nedostatečné mineralizaci kostní tkáně. Rozlišujeme formu perinatální a infantilní, které bez léčby mají infaustní prognózu, a dále formy juvenilní, adultní a odontohypofosfatázi s příznivějším průběhem. Dědičnost je u těžkých forem HPP autozomálně recesivní, u lehkých forem autozomálně dominantní. Existují též mutace de novo. Klinické projevy mutace genu pro TNSALP jsou velmi variabilní, od těžkých život ohrožujících stavů přes skeletální deformity, mnohočetné fraktury či bolesti končetin, vzácně může být i HPP asymptomatická. Vždy je nutné diferenciálně diagnosticky odlišit hypofosfatázi od jiných onemocnění skeletu (rachitis, osteogenesis imperfecta, osteopatie nedonošených, kleidokraniální dysplazie, thanatoforická dysplazie, achondrogeneze/hypochondrogeneze, kampakelická dysplazie a u juvenilní a dospělé formy zcela jistě osteoporóza).

Klíčová slova: alkalická fosfatáza, kost, asfotáza, hypofosfatázie.

Hypophosphatasia and its differential diagnosis

Hypophosphatasia (HPP) is a rare, inherited, metabolic disease characterized by disorders of calcium and phosphate metabolism, bone deformities, loss of teeth, recurrent fractures, growth retardation. HPP is caused by mutations of gene encoding tissue-non-specific alkaline phosphatase (TNSALP). Over 400 TNSALP mutations have been documented so far. The mutation results in TNSALP deficiency and leads to defective skeletal mineralization. There are six subtypes of HPP: Perinatal lethal HPP and Infantile HPP, both of which are lethal; Benign prenatal HPP, Childhood-onset HPP, Adult HPP and OdontoHPP with a better prognosis. Clinical manifestations of HPP are very diverse, ranging from severe skeletal deformities to asymptomatic course. It is essential to establish a proper diagnosis and distinguish from other skeletal disorders (rickets, osteogenesis imperfecta, osteopathy of prematurity, cleidocranial dysplasia, thanatoforic dysplasia, achondrogenesis/hypochondrogenesis, campomelic dysplasia, osteoporosis).

Key words: alkaline phosphatase, bone, asfotase, hypophosphatasia.

Úvod

Hypofosfatázie (HPP) je vzácná genetická porucha, která je spojena s mnohočetnými kostními projevy, s projevy porušeného metabolismu kalcia a fosfátů, poruchami růstu a pohyblivosti, předčasnou ztrátou dentice, respiračními potížemi a křečemi. Příčinou je mutace genu pro tkáňově nespecifickou alkalickou fosfatázou (TNSALP) (1–12).

Alkalická fosfatáza

Alkalická fosfatáza (EC 3.1.3.1., ALP) je membránovým metaloenzymem, který je

tvořen v řadě orgánů (kost, játra, mozek, placenta, střevo, ledviny, nadledviny). Struktura ALP je určena geneticky a posttranslační modifikací. Existují 3 „tkáňově specifické“ izoenzymy (intestinální, placentární a placentárnímu podobný „placental-like“) a jeden „tkáňově nespecifický“, ubikvitní izoenzym, zahrnující izoformy jaterní, kostní a renální. ALP má nezastupitelnou úlohu při mineralizaci kostní tkáně, neboť hydrolyzou z řady molekul odštěpuje fosfor a přeměňuje anorganický pyrofosfát, který je inhibitorem mineralizace, na fosfát s následnou

tvorbou hydroxyapatitu. Hydroxyapatit je zodpovědný za mechanickou odolnost kostní tkáně. Podmínkou mineralizace kostní tkáně je přítomnost kolagenu (1–12). ALP se vyskytuje a je aktivní též v tkáních, kde k mineralizaci nedochází (střevo, placenta, ledviny, játra) a má nezastupitelnou úlohu při transportu iontů a hydrolyze, defosforyluje vitamin B₆ a tím usnadňuje jeho transport hematoencefalickou bariérou. Vitamin B₆ poté působí jako neurotransmitter. ALP se rovněž podílí na renální exkreci fosfátů (1–12).

doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.

Dětské oddělení Klatovské nemocnice, a. s., Klatovy
kutilek@nemkt.cz

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2023;24(5):299-303

Článek přijat redakcí: 25. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 3. 10. 2023