

## Hypofosfatázie – epidemiologie a dědičnost

Hypofosfatázie (HPP) je vzácná a v případě perinatální či infantilní formy též fatální genetická porucha. V Evropě je incidence těžkých forem HPP 1 : 300 000, mírnějších forem 1 : 6 300, v Kanadě v populaci Menonitů je díky konsanguinním sňatkům incidence těžkých forem až 1 : 2 500 (1–13).

HPP je způsobená mutací (mutacemi) genu TNSALP (lokalizovaného na chromozómu 1, lokus 1p36.12) obsahujícího 12 exonů a kódujícího tkáňově nespecifickou ALP. Mutace vede ke ztrátě funkce tkáňově nespecifické ALP. Je popsáno přes 400 mutací uvedeného genu. Dědičnost je u těžkých forem HPP autozomálně recesivní, u lehkých forem autozomálně dominantní. Existují též mutace de novo (1–13).

## Patofyziologie HPP

Při nedostatečné tvorbě ALP dochází k akumulaci anorganického pyrofosfátu, který potlačuje růst krystalů hydroxyapatitu a brání tak mineralizaci skeletu. Kost má primitivní strukturu, není přestavována a obraz připomíná těžkou křivici. Osifikace kostí je omezena (1–12). Při snížené mineralizaci skeletu není dostatečné množství vápníku integrováno do kostní tkáně a dochází k rozvoji hyperkalcemie a hyperkalcieurie. V důsledku snížené defosforylace vitamínu B6 a jeho absenci v mozkových buňkách se objevují křeče. Je snížena renální exkrece fosfátů s následnou hyperfosfatemií (1–11).

## Klinické projevy HPP

HPP je dle formy a s tím souvisejícím stupněm závažnosti spojena s řadou klinických projevů: mnohočetným kostním postižením upomínajícím na rachitidu či osteomalacii, frakturami, porušeným metabolismem kalcia a fosfátů (hyperkalcemie, hyperkalcieurie, urolitiáza), poruchou růstu a pohyblivosti, s respiračními potížemi, které mohou vyžadovat ventilaci, a záchvaty reagujícími na vitamin B6 (1–11).

## Hypofosfatázi dělíme na:

**Perinatální (letální) formu HPP**, která neléčena, má takřka stoprocentní mortalitu. Dědí se autozomálně recesivně. Skelet je významně demineralizován s deformovanými zkrácenými končetinami a četnými frakturami. Lebni

kryt je měkký, s výrazně zvětšenou velkou a malou fontanelou. Hrudník je měkký, nedostatečně mineralizovaný. Záhy po narození se projeví akutní respirační tíseň. Postižení mívají křeče, apnoické pauzy s cyanózou a intrakraniálním krvácením. Na rentgenovém snímku je patrná významná celková demineralizace skeletu, tenká žebra, na rentgenogramu dlouhých kostí metafyzární „rachitické pohárky“. Bez léčby je prognóza infaustní, děti zmirávají v prvních týdnech či měsících života na respirační selhání (1–11).

**Prenatální benigní**, která je extrémně vzácná, charakterizována prenatální ultrazvukovou detekcí zkrácených končetin a jejich sníženou mineralizací, postnatálně však náleza a další vývoj odpovídají mírnějším fenotypům HPP (1).

**Infantilní formu HPP**, která vykazuje též závažné deformity skeletu. Manifestuje se během prvního půlroku života a připomíná progredující demineralizaci skeletu křivici. Dítě je hypotonické, neprospívá, má široce otevřenou fontanelu. Hrudník má rachitický růženec a Harrisonovu rýhu. Rozvíjí se kraniosynostóza. Charakteristická je svalová slabost a psychomotorická retardace. U postižených někdy bývá hyperkalcemie s hyperkalciurií. Objevují se pyridoxin-responzivní křeče. Rentgenový náleza na skeletu je podobný jako u perinatální formy, je patrná výrazná demineralizace kostní tkáně, náleza může být zaměněn s rachitidou. Přítomna bývá též tracheomalacie. Dechové obtíže při demineralizaci skeletu hrudníku vedou posléze k úmrtí až poloviny postižených (1–11).

**Dětskou (juvenilní) formu HPP**, která je patrná po 6. měsíci věku. Pro tuto formu je typická předčasná ztráta mléčného chrupu před pátým rokem s intaktními kořeny zubů a hypoplazie až aplázie dentinu. Nemocní mají malou postavu, dolichocefalii, chůze je obtížná a kolébavá, udávají bolesti končetin a trpí na opakované stresové zlomeniny (1–12).

**Adultní formu HPP**, manifestující se až ve středním věku a později následujícími příznaky: bolestmi hlavy (až 55 %), bolestivými nízkozátěžovými frakturami a pseudofrakturami (u 40–90 % postižených), bolestmi svalstva a končetin (60–95 %) a předčasnou ztrátou chrupu (47 %). Přítomna může být též svalová slabost (62 %) a snížená tolerance fyzické aktivity (11 %) a bolestivé periartikulární kalcifikace (13–25). V anamnéze bývá údaj

o prodělané „křivici“ v dětství (1–11, 13–25). Čtvrtina pacientů udává víc než 10 prodělaných fraktur (15). Denzita kostního minerálu je snížena (1–6, 13–25).

**Odontohypofosfatázie**, která je charakterizována poruchou vývoje dentice a předčasnou ztrátou chrupu, která se vyskytne v nepřítomnosti patologických změn na skeletu (1–11, 22–24).

## Diagnostika HPP

U perinatální formy je již možná prenatální detekce ultrazvukem (1–11). U perinatální či infantilní formy je výrazně snížená mineralizace skeletu a patrné zkrácení dlouhých končetin. Na rtg snímcích je jasná porucha osifikace klenby lebni i dlouhých kostí, objevují se patologické fraktury. Změny v metafyzách upomínají na křivici, tyto rachitické změny progredují. Denzita kostního minerálu je snížena. Na juvenilní či dospělé formu HPP nebo odontohypofosfatázi je rovněž nutno pomyslet u pacientů s předčasnou ztrátou chrupu či poruchou dentice (22, 24). Tito pacienti zasluhují detailní vyšetření.

Konstantním laboratorním nálezem u HPP je výrazně snížená aktivita alkalické fosfatázy v séru (obvykle pod 1,0  $\mu$ kat/l u dětí a adolescentů, pod 0,7  $\mu$ kat/l u pacientů s ukončeným růstem). V moči je vysoká koncentrace fosfoetanolaminu, který je jedním ze substrátů alkalické fosfatázy. V séru je nejcitlivějším ukazatelem vzestup pyridoxal 5-fosfátu. V molekulárně-genetické diagnostice se uplatňuje sekvenční analýza a delečně-duplikační analýza (1–11, 21, 23, 25).

## Diferenciální diagnostika hypofosfatázie

Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit křivici (jakéhokoliv původu), osteogenesis imperfecta, osteopatii nedonošených, kleidokraniální dysplazii, thanatoforickou dysplazii, achondrogenezi/hypochondrogenezi, kam-pomelickou dysplazii a u juvenilní a dospělé formy HPP zcela jistě osteoporózu.

U **rachitidy/osteomalacie** jakéhokoliv původu je vždy zvýšena S-ALP nad příslušnou referenční hodnotu (běžně nad 10  $\mu$ kat/l). Pro všechny druhy křivice platí, že je snížena hladina fosforu v séru a zvýšena fosfaturie (ať už v důsledku sekundární hyperparatyreózy či zvýšené produkce FGF23).