HIPOFOSFATAZIJA: PRIKAZ DVIJU BOLESNICA SA SPONTANIM POBOLJŠANJEM KOŠTANE BOLESTI

HYPOPHOSPHATASIA: REPORT OF TWO AFFECTED GIRLS WITH SPONTANEOUS IMPROVEMENT OF SKELETAL DEFECTS

IVO LIGUTIĆ, INGEBORG BARIŠIĆ, DARKO ANTIČEVIĆ, JAVOR VRDOLJAK*

Deskriptori: Hipofosfatazija – genetika, dijagnostika; Koštane bolesti – genetika, dijagnostika; Alkalna fosfataza – u krvi, genetika; Spontana remisija

Sažetak. Hipofosfatazija je rijetka nasljedna metabolička koštana bolest obilježena nedostatnom mineralizacijom kostiju i zuba zbog smanjene aktivnosti tkivno nespecifične alkalne fosfataze, kao posljedica mutacije u genu ALPL (TNSALP). Opisano je sedam kliničkih oblika, a težina bolesti varira od intrauterine smrti do ranoga gubitka zuba kao jedine pojave bolesti. Prikazali smo dvije djevojčice s hipofosfatazijom i spontanim poboljšanjem koštanih promjena. Prva je četverogodišnja djevojčica s perinatalnim neletalnim oblikom hipofosfatazije. Iz druge je obitelji petnaestogodišnja djevojka s tipičnom kliničkom slikom dječjeg oblika hipofosfatazije. Dijagnoza je postavljena na temelju kliničkog tijeka, rendgenskog nalaza, smanjene aktivnosti alkalne fosfataze u serumu bolesnica i zdravih roditelja, a potvrđena nalazom mutacije u genu ALPL. Uz prikaz bolesnica opširnije smo opisali kliničku sliku i posebno radiološke znakove bolesti, koji su bitni za prepoznavanje i dijagnozu hipofosfatazije, jer je bolest rijetka, klinički simptomi raznoliki, a poznavanje bolesti slabo.

Descriptors: Hypophosphatasia – genetics, diagnosis; Bone diseases – genetics, diagnosis; Alkaline phosphatase – blood, genetics; Remission, spontaneous

Summary. Hypophosphatasia is a rare metabolic bone disease characterised by defective bone and teeth mineralisation owing to reduced activity of tissue nonspecific alkaline phosphatase due to mutation in ALPL (TNSALP) gene. Seven clinical forms of HP have been described. The severity and the clinical course of hypophosphatasia are highly variable, ranging from intrauterine death to premature loss of teeth only. We report on two affected girls with hypophosphatasia and spontaneous improvement of skeletal defects. The first patient is a four-year-old girl with perinatal nonlethal form of the disease. From another family is the 15 year-old-girl, with typical clinical and radiological features of childhood hypophosphatasia. The diagnosis was based on clinical course, radiological findings, low serum alkaline phosphatase activity in patients and their parents, and later confirmed by the molecular analysis of the ALPL gene. We have described in more detail the clinical manifestations and radiological findings relevant for the recognition of hypophosphatasia, because the disorder is rare, clinical presentation heterogeneous and the recognition rate poor.

Liječ Vjesn 2005;127:288–292

Hipofosfatazija je rijetka nasljedna koštana metabolička bolest obilježena smanjenom mineralizacijom kostiju i zuba te sniženom alkalnom fosfatazom u serumu (S-ALP) zbog smanjene aktivnosti tkivno nespecifične alkalne fosfataze (TNSALP, ALPL, MIM 171760), što je posljedica mutacije u genu ALPL (TNSALP). Bolest je klinički vrlo raznolika. Početak, klinička slika i ishod bolesti kreću se u rasponu od mrtvorođenja do asimptomatskih oblika. Dosad je opisano sedam kliničkih oblika bolesti (tablica 1). U pravilu, što se ranije pojave simptomi bolesti, to je klinička slika teža. Djeca s perinatalnim letalnim oblikom umiru prije ili nakon rođenja. Teški, često i smrtnosni infantilni tip, kao i blagi dječji i adultni oblik klinički i rendgenski, nalik su na rahitis i osteomalaciju. Odontohipofosfatazija ima samo promjene na zubima. Pseudohipofosfatazija se najčešće opisuje kao bolest fenotipski istovjetna infantilnom obliku, osim što je aktivnost S-ALP u granicama normale.[1–13] Poznati su i drugi tipovi pseudohipofosfatazije (izolirani zubni i adultni).[9,10] Perinatalna neletalna hipofosfatazija, odnedavno opisana u nekoliko djece, unatoč prenatalnom početku bolesti, u pravilu ima blag klinički tijek i dobru prognozu.[12,13]

Hipofosfatazija je rijetka, a šarolike kliničke manifestacije slabo su poznate liječnicima. Vjerojatno se zbog toga neki tipovi bolesti, posebno pseudohipofosfatazija, rijetko dijagnosticiraju. Od 1985. godine, kad su Plavšić i Valjak opisali dijete s letalnim oblikom bolesti,[14] u Hrvatskoj nije objavljen ni jedan rad o hipofosfataziji.[15] U ovom radu prikazujemo dvije bolesnice s hipofosfatazijom, sa spontanim poboljšanjem i dobrom prognozom: prvu s perinatalnim neletalnim, a drugu s dječjim oblikom bolesti.

Cilj prikaza bolesnika, kao i kliničkih, rendgenskih i biokemijskih znakova bolesti je potaknuti liječnike na to da tijekom obrade bolesnika posumnjaju na hipofosfataziju i postave dijagnozu ove zacijelo često neprepoznate bolesti.

Prikaz bolesnika

Prvu bolesnicu pratimo od 6. mjeseca života. Roditelji, brat i sestra su zdravi. U 6. mjesecu trudnoće ultrazvukom su uočeni kratki, savijeni femuri. Porođaj je bio u 37. tjednu gestacije, tjelesna masa 3 kg, duljina 0,46 m (–1 SD). Prvih 17 sati prima kisik, a do 5. dana bila je u inkubatoru. Pri rođenju svi udovi kratki, svinuti, a iznad najjačih iskrivljenja ulne, tibije i fibule duboke kožne jamice. Velika fontanela široko otvorena, kosti lubanje mekane. Na temelju rendgenograma cijelog kostura iz rodilišta je otpuštena kao osteogenesis

* **Klinika za pedijatriju Klinike za dječje bolesti Zagreb** (prim. Ivo Ligutić, dr. med.; prof. dr. sc. Ingeborg Barišić, dr. med.); **Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Kliničkoga bolničkog centra Zagreb** (doc. dr. sc. Darko Antičević, dr. med.); **Zavod za dječju ortopediju Klinike za dječje bolesti Zagreb** (prof. dr. sc. Javor Vrdoljak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. I. Ligutić, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10 000 Zagreb

Primljeno 12. travnja 2005., prihvaćeno 22. rujna 2005.

Tablica 1. *Klinički oblici hipofosfatazije*
Table 1. *Clinical forms of hypophosphatasia*

1. PERINATALNA LETALNA HIPOFOSFATAZIJA Perinatal lethal hypophosphatasia
2. INFANTILNA HIPOFOSFATAZIJA Infantile hypophosphatasia
3. DJEČJA HIPOFOSFATAZIJA Childhood hypophosphatasia
4. ADULTNA HIPOFOSFATAZIJA Adult hypophosphatasia
5. ODONTOHIPOFOSFATAZIJA Odontohypophosphatasia
6. PERINATALNA NELETALNA HIPOFOSFATAZIJA Perinatal non-lethal hypophosphatasia
7. PSEUDOHIPOFOSFATAZIJA (više tipova) Pseudohypophosphatasia (several types)

imperfecta. Naknadnom analizom iste slike utvrdili smo koštane promjene tipične za hipofosfataziju (slika 1. i 2). S mjesec dana života vrijednosti aktivnosti alkalne fosfataze u serumu (S-ALP) bile su snižene (53 U/L, ref. raspon 130–530 U/L), ali je zbog netočno napisanog referentnog raspona (ALP – normalna vrijednost >90 U/L) zaključeno da



Slika 1. *Perinatalna neletalna hipofosfatazija. Žensko novorođenče. Dob: 4 dana. Rendgenogram cijeloga kostura. Slabo i nepravilno mineralizirane kosti, posebno metafize dugih cjevastih kostiju. Rebra kratka, prednji kraj proširen. Duge kosti ruku i nogu kratke, nešto šire i savijene, bez lomova. Kosti podlaktice i potkoljenice jače skraćene i savijene od femura i humerusa. U sredini dijafiza tibije i fibule patognomonične osteohondralne ostruge iznad kojih se nalaze duboke kožne jamice*
Figure 1. *Perinatal nonlethal hypophosphatasia. A female neonate. Age 4 days. Babygram. Poorly and irregularly mineralized skeleton, especially the long tubular bones. Short ribs with cupped anterior end. Short, something broad, bent but not broken long bones of the upper and lower limbs. Milder shortening and bowing of the femora-humeri than long bones of the forearms and lower legs. Patognomonic osteochondral spurs in the midshaft of the fibula-tibiae with overlying skin dimples*



Slika 2. *Dijafizne koštane ostruge – detalj slike 1.*
Figure 2. *Diaphyseal bony spurs – detail of the figure 1*

je nalaz normalan. Na kontrolnim pregledima do navršene 1. godine uočava se hipotonija, blaže motoričko zaostajanje te izraženo zaostajanje u rastu (–2 do –3 SD), uz postupno povlačenje koštanih promjena (slika 3). Tijekom 2. i 3. godine pratimo dalje spontano kliničko i rendgensko poboljšanje deformiteta udova (slika 3), kao i motoričkog razvoja, uz uporni i sve jači zastoj u rastu. S navršene 4 godine djevojčica je neproporcionalnog niskog rasta (–4 SD), kratkih ruku i nogu bez izraženijih deformiteta, uskog toraksa (–2 SD), prosječne tjelesne mase i normalnoga psihomotoričkog razvoja. Zubi su joj kariozni, a nedostaje joj i dio sjekutića.

Biokemijske pretrage pokazale su da su vrijednosti kalcija i fosfora u serumu u granicama normale, dok je S-ALP u više navrata bio snižen – 32, 44, 39 i 50 U/L (referentni raspon 160–370 U/L). Fosfoetanolamin u urinu značajno povišen (152 mmol/mol kreatinina, referentni raspon 0–8). U urinu je utvrđena hiperkalciurija: u 24-satnom urinu izlučivanje kalcija 0,18 mmol/kg/dan (gornja granica normale 0,1), a omjer kalcij/kreatinin 0,8 i 1,3 (norm. do 0,7 mmol). Denzitometrija: smanjena gustoća kosti (BMD 0,383, Z-skor – 2,4 SD). Ostale rutinske biokemijske pretrage, kariotip, parathormon, hormoni štitnjače, kalcidiol, kalcitriol i ultrazvuk bubrega bili su u granicama normale. U roditelja se nalaze prosječne razine kalcija i fosfora u serumu, a aktivnost S-ALP je smanjena: u majke 20 i 22 U/L, u oca 27 U/L (60–142). Analiza DNA otkriva mutaciju S164 (c542C>T) u genu TNSALP.

Druga bolesnica ima zdravu stariju sestru i roditelje. Trudnoća majke, porođaj, novorođenačka dob i psihomotorički razvoj protekli su uredno. U 10. mjesecu života, tijekom



Slika 3. *Kontrolni rendgenogram donjih ekstremiteta. Dob 2,5 g. Nakon 2,5 godine gotovo potpuna regresija teških koštanih promjena registriranih pri rođenju (slika 1). Kortikalne kosti tanke, slabija mineralizacija u području metafiza*

Figure 3. *Control radiogram of lower limbs. Age 2.5 y. After 2.5 years nearly complete regression of severe bone lesions visible on figure 1.*

upale dišnih putova na rendgenogramu pluća otkrivene su generalizirane promjene na dugim kostima i rebrima: smanjena mineralizacija, proširene i neravne metafize, koje su prema mišljenju radiologa rahitične etiologije. Bez laboratorijskih pretraga propisan je vitamin D i obilniji unos kalcija. Nadležni pedijatar je na osnovi normalnih vrijednosti kalcija, fosfora i S-ALP od 22 Kingove jedinice isključio rahitis i uputio dijete na obradu.

Pregledom smo našli da je riječ o djevojčici u dobi od 14 mjeseci, nižeg rasta (–2 SD), slabije uhranjenoj (–2 SD), s rahitičnim znakovima (rahitično čelo, rahitična krunica, Harrisonova brazda, zadebljanje ručnih i skočnih zglobova u području metafiza) i s asimetričnim krura vara u donjoj trećini potkoljenice. Ostali fizikalni nalaz i psihomotorički razvoj bili su u granicama normale.

Na rendgenskim slikama uz promjene slične rahitisu vidi se karakterističan, pa i patognomoničan nalaz za hipofosfataziju dječjeg tipa (slika 4. A-C). U serumu su kalcij i fosfor bili unutar referentnih vrijednosti, dok je S-ALP izrazito smanjen, u više navrata u rasponu od 3 do 5 Kingovih jedinica (15–30 KJ), fosfoetanolamin u urinu povišen. U roditelja je također S-ALP bio snižen od 3 do 4 KJ (5–10), a u sestre normalan. Naknadnom provjerom utvrdili smo da je i kod druge bolesnice prva »normalna« aktivnost ALP od 22 jedinice bila izrazito snižena, jer je bila izražena u internacionalnim jedinicama (160–370 U/L). Djevojčicu smo kontrolirali do 15. godine života. Početkom 3. godine počeli su joj ispadati donji sjekutići, a do 4. godine izgubila je ukupno 6 sjekutića. Zbog preranog sraštavanja kranijalnih sutura i razvoja kraniostenoze, u dva je navrata kraniotomirana. Deformiteti nogu i tipične rendgenske promjene počeli su se relativno brzo spontano povlačiti. Nakon 10 mjeseci početno poboljšanje, a nakon 22 mjeseca izrazita regresija (slika 4.C). Zbog teške deformacije lijeve potkoljenice bila je predviđena operativna korekcija, ali je konzervativnim liječenjem došlo do povlačenja i ovog deformiteta. Ponovljena pretraga S-ALP u 6. godini bila je 36 U/L (130–400), a u 15. godini 15 U/L (54–169). Spolni je razvoj bio uredan, menarhe je nastupila u 11. godini. Redovita je i dobra učenica. S 15 godina visina 152 cm (5. centila), na glavi postoperativni ožiljci pokriveni vlasištem, ostali nalaz uredan. Analizom mutacije gena TNSALP nađena je heterozigotnost za mutacije T150M(c.500C>T), E174K(c.330C>A) i polimorfizam S93S (c.330C>T).

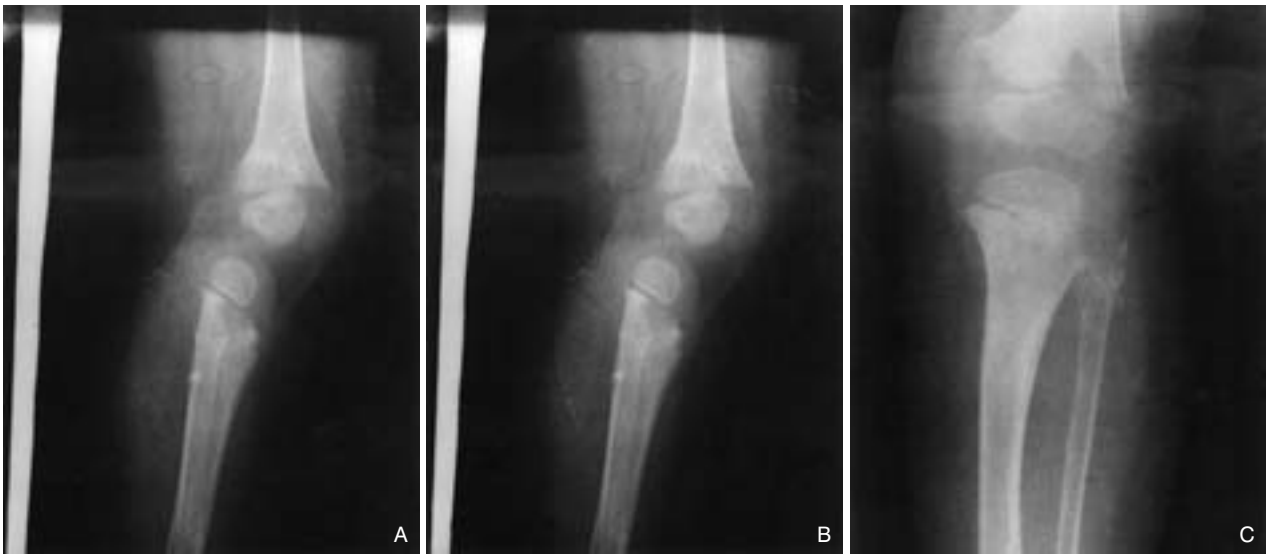
Rasprava

U prikazane dvije djevojčice dijagnozu hipofosfatazije postavili smo na osnovi jasno i trajno snižene aktivnosti S-ALP u bolesnica i snižene aktivnosti u roditelja na razini heterozigotnosti. Klinička slika, komplikacije, radiološki, biokemijski nalazi, kao i spontani reverzibilni tijek bolesti, u cijelosti odgovaraju klasičnim opisima perinatalnoga neletalnog i dječjeg oblika ove bolesti.

Bolest se nasljeđuje autosomno-dominantno ili recesivno. Zbog mutacije gena TNSALP smanjena je aktivnost izoenzima TNSALP, a povišene razine triju prirodnih supstrata defektnog enzima fosfoetanolamina, piridoksalfosfata i pirofosfata u krvi i urinu bolesnika i zdravih heterozigota. Velika fenotipska (klinička, rendgenska, biokemijska) raznolikost HP-a uzrokovana je genotipskom raznovrsnošću. Dosad je otkriveno 167 mutacija gena TNSALP te je broj mogućih genotipova vrlo velik (16–21). Nalaz molekularne analize potvrdio je dijagnozu u naših bolesnica. Mutacija S164L opisana je u bolesnika s teškim oblikom, dok je genotip T150M/E174K opisan kod bolesnika s infantilnim i dječjim oblikom hipofosfatazije (22). Prema Herasseu i sur. mutacija E174K u genu ALPL česta je u bijele rase te se nalazi u oko 31% bolesnika s blagim oblikom hipofosfatazije, vezana s tri intragenska polimorfizma, od kojih je jedan nađen i u naše bolesnice (S93S) (c.330C>T) (23).

U kliničkoj prezentaciji bolesti, osim opisanih sedam tipova postoje značajne interfamilijarne i intrafamilijarne razlike, kao i razlike unutar pojedinog tipa bolesti.[1,8,18,21] Tako bismo unutar skupine od 13-ero dosad opisane djece s neletalnim perinatalnim oblikom,[11–13,21–24] uključivši i našu bolesnicu, po kliničkoj slici, tijeku i rendgenskom nalazu mogli izdvojiti tri različite podskupine. Osmero opisane djece[11–13,21] imalo je blagu kliničku sliku. Glavni, a često i jedini klinički nalaz bile su kratke i savijene duge kosti udova, s kožnim jamicama iznad angulacija ili bez njih i u nekih niža porođajna dužina. Tijekom dojenačke i rane dječje dobi nastupilo je spontano povlačenje deformiteta ekstremiteta, a u dvoje djece zabilježen je niži rast.

Naša bolesnica imala je mnogo težu kliničku sliku i rendgenski nalaz nalikovao je više letalnom obliku HP-a. Prije 50-ak godina opisano je troje djece s kongenitalnim angulacijama dugih kostiju udova i kožnim udubljenjima iznad konveksiteta kao jedinim znakom bolesti.[7,22,23] Nakon 4 do 6 mjeseci latentne faze i urednog razvoja razvila se klinička slika infantilnog oblika – zastoj u rastu, iritabilnost, hipotonija, povremene nejasne temperature, izbočena fontanela, razmaknute suture i znakovi klinički i rendgenski slični flo-



Slika 4. *Dječja hipofosfatazija. Djevojčica od 14 mjeseci do 3 godine. 4 A i B. Rendgenogrami koljena AP(A) i L(B). Dob: 14 mjeseci. A). Metafize proširene, slabo i nepravilno kalcificirane, konkavnih, neravnih i izglodanih metafiznih linija. Na profilnoj snimci (B) tipično centralni radiolucentni defekt distalne metafize femura i proksimalne tibije. 4 C. Kontrolni rendgenogrami koljena. Dob: 3 god. Nakon 20 mjeseci uslijedilo je spontano poboljšanje opisanih promjena s remineralizacijom i remodeliranjem metafiza. I dalje prisutni i jasnije prikazani tipični metafizni defekti (područja nekalcificiranog osteoida) u obliku jezika koji se iz fize duboko utiskuje u metafizu*

Figure 4. *Childhood hypophosphatasia. The girl from 14 months to 3 years. 4 A and B. Roentgenograms of the knee. AP (A) and L view (B). Age 14 months. A) Flared metaphyses poorly and irregularly calcified, with cupped, ragged and frayed metaphyseal lines. On the lateral view (B) characteristic central radiolucent defects of distal femoral and proximal tibial metaphyses. 4 C. Control roentgenograms of the knee. Age: 3 y. Progressive improvement of abnormal metaphyseal lesions with remineralisation and remodelling of metaphyses. Persistence of characteristic tongue-like defects (areas of noncalcified osteoid) projecting from growth plate (physis) deeply into metaphyses*

ridnom rahitisu. U dvoje djece uslijedilo je spontano poboljšanje i ispravljanje deformiteta, dok je treće dijete umrlo.

Druga bolesnica ima potpuno izraženu kliničku sliku dječjeg tipa hipofosfatazije u kojem je početak bolesti nakon 6 mjeseci do 13 godina.[7] Klinička slika je često blaža i nekarakteristična. Kadkad su rano ispadanje mliječnih zuba ili niski rast i/ili asimetrija udova, *genua valga* ili *vara* jedini znakovi bolesti.[4] Deformiteti se spontano izliječe te se bolest ne dijagnosticira, a katkad se nasumce propisuje D vitamin i postavlja dijagnoza rahitisa. I radiološki nalaz je raznovrstan, od blagog i nekarakterističnog, do patognomoničnog (slika 4. A, B, C). Metafizni centralni defekti tipični su za ovaj oblik, ali ih vidimo i kod infantilnog oblika (početak bolesti od 1. do 6. mjeseca). Za dječju hipofosfataziju bitna je osobina spontano saniranje deformiteta i rendgenskih promjena (ne i kraniostenoze). Najčešće ipak ostaju blaži deformiteti nogu i nešto niži rast. Bolest se može nanovo javiti u odraslih s bolima u zglobovima, spontanim frakturama i ispadanjem trajnih zuba.

Svi bolesnici s hipofosfatazijom imaju sniženu serumsku alkalnu fosfatazu (osim pseudohipofosfatazije), a povećanu razinu piridoksalfosfata, fosfoetanolamina i pirofosfata u serumu i urinu. Bolesnici iz perinatalne i infantilne skupine mogu imati povišen kalcij u serumu i urinu, a kod dječjeg oblika samo hiperkalciuriju. Rutinske laboratorijske pretrage, kojima pouzdano možemo postaviti dijagnozu, trajno je snižen S-ALP, povišena razina piridoksalfosfata u plazmi i fosfoetanolamina u urinu. Snižena aktivnost S-ALP je vodeći biokemijski znak bolesti, a u nas praktički jedina trajno dostupna i pouzdana pretraga. Povremeno se može odrediti izlučivanje fosfoetanolamina u urinu (Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb). Zbog toga je potrebno znati sve uzroke lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza, kao i referentne vrijednosti za djecu, koje su trostruko više nego u odraslih. Kako laboratoriji često imaju samo referentne raspone za odrasle, događa se da se snižena aktivnost ALP u djece proglasi normalnom i propusti dijagnoza. Analizom mutacije gena TNSALP služimo se za postavljanje dijagnoze u klinički dvojbenim slučajevima, te za genetičko savjetovanje, detekciju heterozigota, prenatalnu dijagnozu i prognozu bolesti.

Prenatalna dijagnoza i diferencijalna dijagnoza je teška, posebice ako se isključivo temelji na ultrazvučnom nalazu. Savijene i najčešće kratke duge kosti udova prisutne su u više od 50 letalnih, teških, ali i benignih bolesti i sindroma.[4,25–33] Ako nakon rođenja kod mrtvorođenog ili živorođenog djeteta posumnjamo na koštanu displaziju, obvezatno treba rendgenski slikati cijeli kostur.[32] Rendgenska slika je pouzdana i nezamjenjiva pretraga za dijagnozu koštanih displazija pa tako i za letalnu i neletalnu HP, posebice uz patognomonične koštano-hrskavične dijafizne ili zglobne ostruge. Klinički i radiološki perinatalni oblik hipofosfatazije značajno se preklapa s osteogenesis imperfektom, no prisutnost ostruga znači i dijagnozu hipofosfatazije[1,5] pa smo je kod svoje prve bolesnice mogli postaviti već 4. dana života. Dječji i adultni tip klinički i radiološki se nerijetko dijagnosticiraju i liječe kao rahitis i osteomalacija. Glavni i gotovo jedini znak odontohipofosfatazije je rano ispadanje mliječnih ili trajnih zuba, najčešće sjekutića.

Nakon rođenja diferencijalna dijagnoza perinatalnih i dječjeg, kao i drugih oblika bolesti ne bi trebala biti problem, jer snižena alkalna fosfataza u serumu razrješava sve dijagnostičke dileme, osim za pseudohipofosfataziju. Pseudohipofosfatazija se najčešće definira kao rijetka inačica hipofosfatazije klinički, rendgenski i biokemijski istovjetna infantilnoj hipofosfataziji, osim što je S-ALP s umjetnim supstratom (rutinska laboratorijska pretraga) normalan, dok je s prirodnim supstratom snižen. Bolest je posljedica posebne mutacije sa sačuvanom funkcijom enzima *in vitro*, a defektnom u fiziološkim uvjetima *in vivo*.[3,9,10,28,34] Opisani

su i drugi tipovi pseudohipofosfatazije, izolirani zubni[9] i adultni,[10] a vjerojatno postoje i drugi istovrsni oblici (dječji, perinatalni neletalni i drugi), koje je teško otkriti i potvrditi, jer potrebne pretrage nisu rutinski dostupne.

Usprkos različitim pokušajima (infuzije plazme, kortikosteroidi, kalcitonin, cink, magnezij, kalciferol), nije pronađen lijek koji bi djelovao učinkovito i trajno. Farmakološke doze vitamina D pogoduju nastanku ili pogoršanju hiperkalcemije i hiperkalciurije i oštećenju bubrega, dok potpuno ustezanje uzrokuje rahitis.[1]

Genetička informacija obvezatni je dio zdravstvene skrbi obitelji i bolesnika. Na temelju potpune informacije roditelji samostalno donose odluku u skladu sa svojim reproduktivnim željama i ciljevima, etičkim i religijskim odgojem i nazorima, slušajući glas vlastite savjesti.[35] Prenatalna ultrazvučna dijagnoza (II. i III. trimestar) u slučaju prvog oboljelog djeteta u obitelji nije jednostavna i sigurna, ali u kombinaciji s analizom aktivnosti ALP iz korionskih resica (uzorak u 10.–12. tjednu) ili iz krvi fetusa (kordocenteza – 15. tjedan) te potvrdom heterozigotnosti u roditelja, moguće je s relativnom sigurnošću postaviti dijagnozu.[1,17,36,37]

Zaključak

Hipofosfatazija je rijetka, patofiziološki nerazjašnjena, genotipski i fenotipski vrlo heterogena nasljedna koštana displazija i metabolička bolest. U skladu s uvodno istaknutim ciljem prikaza, navest ćemo na kraju simptome i znakove koji upućuju na hipofosfataziju od prenatalnog razdoblja do odrasle dobi: mrtvorođeni i živorođeni s kratkim i savinutim udovima, s frakturama ili bez njih, klinički i rendgenski slični osteogenesis imperfekti i ahondrogenezi; klinički i rendgenski znakovi rahitisa, dijafizne i zglobne ostruge u novorođenčadi i djece, kadkad prisutne i u odraslih, metafizni centralni radiolucentni defekti u distalnoj metafizi femura i u ostalim metafizama u dojenčadi i djece; neobičan oblik glave, kraniosinostoze i kraniostenoze, prijevremeni gubitak i ekstrakcija najčešće sjekutića mliječnih i trajnih zuba, deformiteti nogu, usporen tjelesni rast i osteopenija u djece, odrasli s patološki niskim rastom, odrasli srednje dobi s osteomalacijom, osteopenijom ili recidivnim bolima u stopalima ili natkoljenicama zbog fraktura i pseudofraktura, recidivni napadi boli u zglobovima (pseudogiht).

Svim bolesnicima koji imaju jedan ili više navedenih simptoma ili znakova, kao i dokazanu hipofosfataziju u obitelji, treba odrediti alkalnu fosfatazu u serumu i fosfoetanolamin u mokraći te tako isključiti ili potvrditi hipofosfataziju. Posebno treba obratiti pozornost na to da se referentni rasponi navode u odnosu na dob bolesnika.

LITERATURA

1. *Whyte MP*. Hypophosphatasia. U: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Stanton-Wyngarden JB, Frederick DS, ur. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. New York: McGraw-Hill Companies CD-ROM; 1997.
2. *Jones KL*. Smith's recognizable patterns of human malformation. Philadelphia: WB Saunders; 1997, str. 292–3.
3. *Chesney RW*. Metabolic Bone Disease. U: Behram RE, Kliegman RM, Arvin AM, ur. Philadelphia: WB Saunders; 1996, str. 1984–90.
4. *Maroteaux P*. Les maladies osseuses de l'enfant. Paris: Flammarion; 1995, str. 324–6.
5. *Cole DEC*. Hypophosphatasia. U: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H, ur. Pediatric bone: biology and disease. Amsterdam: Academic Press; 2003, str. 651–78.
6. *Mornet E, Simon-Bouy B*. Génétique de hypophosphatasie. Arch Pédiatr 2004;11:444–48.
7. *Herasse M, Spentchian M, Taillandier A i sur*. Molecular study of three cases of odontohypophosphatasia resulting from heterozygosity for mutations in the tissue non-specific alkaline phosphatase gene. J Med Genet 2003;40:605–9.
8. *Hu Ch-Ch, King DL, Thomas HF, Simmer JP*. A clinical and research protocol for characterizing patient with hypophosphatasia. Pediatr Dentistry 1996;17–23.
9. *Heaton BW, McClendon JL*. Childhood pseudohypophosphatasia. Clinical and laboratory study of two cases. Texas Dent J 1986;103:4–8.
10. *Manicourt D, Orloff S, Taverne-Verbanck J*. Osteomalacie dans l'hyperphosphoetanolaminurie sans hypophosphatasie. Ann Endocrin 1979; 40:167–8.
11. *Cai G, Michigami T, Yammamoto T i sur*. Analysis of localization of mutated tissue-nonspecific alkaline phosphatase proteins associated with neonatal hypophosphatasia. J Clin Endocrin Metabolism 1998;83: 3936–42.
12. *Pauli RM, Modaff M, Sipes SL, Whyte MP*. Mild hypophosphatasia mimicking severe osteogenesis imperfecta in utero: bent but not broken. Am J Med Genet 1999;86:434–8.
13. *Moore C, Curry CJ, Henthorn PS i sur*. Mild autosomal dominant hypophosphatasia: in utero presentation in two families. Am J Med Genet 1999;86:410–15.
14. *Plavšić B, Valjak B*. Radiološka svojstva hipofosfatazije uz opis bolesnika. Liječ Vjesn 1985;107:441–3.
15. *Biomedicina Croatica*. Bibliografska baza podataka od 1986. godine. bttps://smk.mef.hr
16. *Sokolić B, Čepelak I*. Izoenzimi i višestruki oblici alkalne fosfataze: značenje, mogućnosti određivanja. Biochem Med 1994;4:113–23.
17. *Brun-Heath I, Taillandier A, Serre JL, Mornet E*. Characterization of 11 novel mutations in the tissue non-specific alkaline phosphatase gene responsible for hypophosphatasia and genotype-phenotype correlations. Mol Genet Metab 2005;84:273–7.
18. *Mornet E*. Hypophosphatasia: mutation in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. Hum Mut 2002;15:309–15.
19. http://www.sesep.uvsq.fr/database_hypo/Mutation.html
20. *Lia-Baldini AS, Muller F, Taillandier A i sur*. A molecular approach to dominance in hypophosphatasia. Hum Genet 2001;109:99–108.
21. *Herasse M, Spentchian M, Taillandier A, Mornet E*. Evidence of a founder effect for the tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) gene E174 mutation in hypophosphatasia patients. Eur J Hum Genet 2002;10:666–8.
22. *Currarino G, Neuhausler EBD, Reyersbach GC, Sobel EH*. Hypophosphatasia. Amer J Roent 1957;78:392–419.
23. *Kellsey DS*. Hypophosphatasia and congenital bowing of the long bones. JAMA 179:187–90.
24. *Vandevijver N, DeDie-Smulders CE, Offermans JP i sur*. Lethal hypophosphatasia spure type: case report and fetopathological study. Genet Couns 1998;9:205–9.
25. *Kozlowski K, Sutcliffe J, Barylak A i sur*. Hypophosphatasia. Review of 24 cases. Pediatr Radiol 1976;15:103–7.
26. *Oestreich AE, Bofinger NK*. Prominent transvers (Bowdler) bone spurs as a diagnostic clue in case of neonatal hypophosphatasia without metaphyseal irregularity. Pediatr Radiol 1989;19:341–2.
27. *Iqbal SJ, Davies T, Cole R, Whitaker P, Chapman C*. Neutrophil alkaline phosphatase (NAP) score in the diagnosis of hypophosphatasia. Clin Chim Acta 2000;302:49–57.
28. *Cole DEC, Slisbury SR, Stinson RA i sur*. Increased serum pyridoxal 5-prime phoshate in pseudohypophosphatasia. New Engl J Med 1986; 314:992–3.
29. *Hall BD, Spranger J*. Congenital bowing of the long bones, a review and phenotype analysis of 13 undiagnosed cases. Eur J Pediatr 1980; 133:131.
30. *Pryde PG, Zelop C, Pauli RM*. Prenatal diagnosis of isolated femoral bone skeletal dysplasia: problems in differential diagnosis and genetic counselling: Am J Med Genet 2003;117A:203–6.
31. *Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK*. An atlas of genetic disorders of skeletal development. New York: Oxford University Press USA; 2002.
32. *Ligutić I, Letica N, Štrbac D, Ficnar B*. Hondrodisplazije koje se mogu dijagnosticirati pri rođenju. Arhiv zašt majke i djeteta 1982;26:125–36.
33. *Kapur S, Van Vloten*. Isolated congenital bowed long bones. Clin Genet 1986;26:165–7.
34. *Fedee K, Cole D, Whyte MP*. Pseudohypophosphatasia: aberrant localization and substrate specificity of alkaline phosphatase in cultured skin fibroblasts. Am J Hum Genet 1990;47:776–83.
35. *Ligutić I*. Genetičko savjetovanje i planiranje obitelji. U: Težak-Benčić M, Džepina M, ur. Unapređenje planiranja obitelji u Republici Hrvatskoj. Zagreb: Institut za zaštitu majki i djece; 1992, str. 1–5.
36. *Sato S, Matsio N*. Genetic analysis of hypophosphatasia. Acta Paediatr Jpn 1997;39:528–32.
37. *Tongsong T, Pongsatha S*. Early prenatal sonographic diagnosis of congenital hypophosphatasia. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15:252–5.