

24.11.2020

Tidlig diagnostikk ved Hypofosfatasasi (HPP)

Lena Lande Wekre

Overlege TRS kompetansesenter for sjeldne diagnoser

Klassifisering etter Orphanet

<https://www.orpha.net/>

- Rare bone disease ORPHA:93419
 - Primary bone dysplasia ORPHA:364526
 - Primary bone dysplasia with defective bone mineralization ORPHA:93447
 - **HPP** Hypophosphatasia ORPHA:436 **E83.3**
 - » Adult hypophosphatasia ORPHA:247676
 - » Childhood-onset hypophosphatasia ORPHA:247667
 - » Infantile hypophosphatasia ORPHA:247651
 - » Odontohypophosphatasia ORPHA:247685
 - » Perinatal lethal hypophosphatasia ORPHA:247623
 - » Prenatal benign hypophosphatasia ORPHA:247638



Hvorfor ha fokus på tidlig diagnostikk?

- Riktig diagnose – riktig informasjon
- Målrettet medisinsk behandling
- Forebygging av komplikasjoner

Hva er hypofosfatasi (HPP)?

- En sjelden, arvelig, metabolsk bensykdom som fører til mangelfull mineralisering av skjelettet og /eller tenner
 - Spedbarn og barn: Rakitt
 - Voksne: Osteomalasi
- Biokjemisk kjennetegn: Redusert aktivitet av serum alkalisk fosfatase (s ALP) – **Hypophosphatasemia**
- Det kliniske spekteret er svært bredt, fra dødfødsel i den ene enden til brudd i underekstremiteter i voksen alder, i den andre, eller til og med ingen skjelettmanifestasjoner (odontohypophosphatasia)
- Sees hos alle etnisiteter. Forekomst 1: 300 000 – 1:6300

Etiologi

- Tap-av-funksjon mutasjoner i *ALPL-genet* (påvirker iso-enzymet Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatases)
- > 400 ulike mutasjoner er påvist
- Alvorlighetsgrad avgjøres av hvor på genet mutasjonen sitter
- HPP som utvikler seg tidlig er ofte recessivt arvet – AR (alvorlig)
- HPP som utvikler seg i barndom eller voksen alder er ofte mildere varianter og arves enten dominant, AD, eller recessivt, AR
- Stor variasjon også mellom de som har samme mutasjon

Kliniske typer av HPP

- **Perinatal**, in utero og ved fødsel, varierer fra dødelig (letal) til godartet (benign)
- **Infantil**, <6 mndr
- **Barndom**, ≥ 6 mndr til 18 år
- **Voksen**, > 18 år
- **Odonto**, alle aldre



Siste varianten av rakitt/osteomalasi som har fått medisinsk behandling

Perinatal HPP

- Skjelettsykdom – tydelig ved fødsel
- Dødfødsel
- Deformiteter i ekstremitetene
- Periodisk apnea og bradycardi
- Respirasjonssvikt – hypoplastiske lunger
- Vitamin B6-avhengige kramper (defekt metabolisme)

Infantil HPP

- Skjelettsykdom
- Vide fontaneller
- Hypotoni
- Hyperkalsemi
- Nefrokalsinose
- Kraniosynostose
- Mistrivsel
- «Myk» brystkasse / Lungebetennelser
- Vitamin B6-avhengige kramper

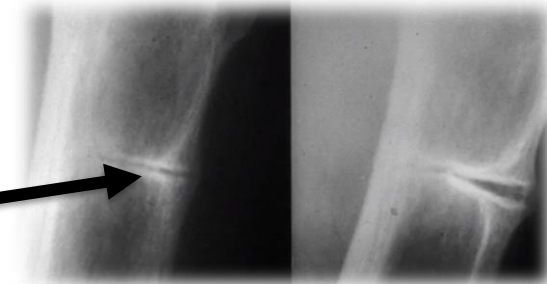
Ca 50% klarer seg ikke
Ca 50% blir bedre, men får
sekvele etter rakitt

HPP i barnealder (mild og alvorlig)

- Skjelettsykdom – diagnostisert etter 6 måneders alder
- Prematurt tap av melketenner (før 5 års alder)
- Kortvokste (kan være)
- Rakitt deformiteter
- Craniosynostose
- Muskelsvakhet
- Forsinket gange
- Vaggende gange

HPP i voksen alder

- Skjelettsykdom diagnostisert i voksen alder (middelaldrende)
- Tap av tenner
- Osteopeni
- Gjentatte metatarsale stressfrakturer
- Pseudofrakturer i femur
- Tarmforstyrrelser/kalsifiserende periartritt/kondrokalsinose (kalkavleiringer i leddbrusk og mellomvirvelskiver)



Odonto HPP



- Personer med manifestasjoner som er begrenset til tannsymptomer klassifiseres som odontohypofosfatasi
- Beinmineraliseringen er hemmet, og påvirker dannelsen av sementen som dekker tannroten. Bidrar til tidlig tap av tenner
- Hos barna er det først og fremst fortennene som tapes først, men
- Alle tenner kan påvirkes ved permanent tanntap hos eldre barn og voksne
- Obs. personer som bare har tannutfall tidlig i livet kan få mer alvorlige manifestasjoner senere, og bør følges med tanke på ytterligere symptomer

1. Mori M et al. Bone Reports 2016;5:228-232; 2. Bloch-Zupan A, Vaysse F. Arch Pediatr 2017;24:5S80-5S84; 3. Bloch-Zupan A. Int J Paediatr Dent 2016;26:426-438;
4. Rockman-Greenberg C. Pediatr Endocrinol Rev 2013;10(suppl 2):380-388
Images courtesy of Research Center, Shriners Hospitals for Children – St. Louis

Diagnostikk

- Hypofosfatasemi er altfor ofte oversett eller ignorert
- Mange differensialdiagnoser som;
 - Osteogenesis imperfecta, XLH, osteoartritt, osteoporose, hypofosfatemi, osteomalasi, dentale mangelsykdommer ++
- Sykehistorie, familieanamnese
- Klinisk undersøkelse
- Røntgenundersøkelser
- Blodprøver
 - Genetikk – mutasjon i *ALPL - genet (TNSALP – vesvsuspesifikt ALP)*
 - ALP, PLP, Kalsium, Fosfat, PTH, Vitamin D

HPP påvirker mer enn bare bein:

Virkningen av nedsatt fosfor og kalsiummetabolisme

- **Nevrologi** – B6 utløste kramper, økt intrakranielt trykk
- **Tenner** – prematurt tanntap, tannsykdom
- **Respirasjon** – pusteproblemer, respirasjonssvikt, hypoplastiske lunger
- **Muskulatur** – hypotoni, kroniske muskelsmerter
- **Mage/tarm** – refluksproblemer, kvalme, gastritt
- **Nyrer** – nefrokalsinose, hyperkalsiuri, nyresvikt
- **Revmatologi** – kondrokalsinose, leddsmerter
- **Skjelett** – hypomineralisering, rakittsympt., deformiteter, brudd/pseudobrudd, osteomalasi, kroniske bensmerter, kortvoksthet
- **Andre** – hyperkalsemi, tidlige tegn på mistrivsel

Differensiering av diagnoser ved laboratoriefunn¹⁻⁵

BIOMARKØRER	DIAGNOSER			
	Hypofosfatasi HPP	RAKITT (ERNÆRING)	X-bundet hypofosfatemi XLH	Osteogenesis imperfect OI
ALP [^]	Nedsatt	Forhøyet	Forhøyet	Normal
PLP	Forhøyet	–	Nedsatt	–
Kalsium	Forhøyet eller normal	Nedsatt	Normal	Normal
Fosfat	Forhøyet eller normal	Nedsatt	Nedsatt	Normal
PTH	Nedsatt eller normal	Forhøyet	Forhøyet eller normal	Normal
Vitamin D	Normal	Nedsatt	Nedsatt eller normal	Normal

PTH, parathyroid hormone.

1. Mohn, A. 2011. 2. Rockman-Greenberg C. 2013. 3. Mornet E. 2016. 4. Carpenter et al 2011. 2012. 5. Hosking 1978

Behandling – må være multidisiplinær og tilpasset den enkelte med HPP

- Funksjon – mobilitet, styrke etc.
- Ventilasjon/respirasjon – obs. hypoplasi av lungene
- Nevrokirurgi – craniosynostose
- Frakturer
- Diett
- Vitamin B6 hvis kramper
- Smerte
- Vekst
- Tannhelse
- HRQL

Enzymerstatning – asfotase alfa

Adm. SC injeksjoner – 6mg/kg/uke (1mg/kg/dag x 6 eller 2mg/kg/dag x 3)

Overlevelse ved peri-/neonatal HPP ved 5 års alder fra 27%
- 89%

Mobilitet – styrke – vekst - smerte

Husk at det er nyttig å se på sidene til brukerforeningene

- Det finnes ikke norske brukerforeninger enda, men flere internasjonale
 - [Amerikansk forening: Soft Bones](#). Informasjon på engelsk
 - [Amerikansk forening: HPP-Choose Hope Foundation](#). Informasjon på engelsk.
 - [Europeisk forening: Hypophosphatasie Europe](#) . Informasjon på fransk
 - [Tysk forening: Hypophosphatasie Deutschland e.v.](#) Informasjon på tysk