

Υποφωσφατασία: Παθοφυσιολογία και κλινικές εκδηλώσεις

Δρ Άρτεμις Δουλγεράκη, Παιδιάτρος
MD, PhD, MRCPCH, FRCRCH
Διευθύντρια του Τομέα Νοσημάτων
Μεταβολισμού Οστών και Μετάλλων


ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ

Μεταβολικά
Νοσήματα
των Οστών
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ
ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ



Ξενοδοχείο «Portaria»

ΠΟΡΤΑΡΙΑ
ΠΗΛΙΟΥ

18
20
Μαρτίου

Γραμματεία Επιστημονικής Εκδήλωσης



CONVIN A.E. Κ. Βάρναλη 29, 15233 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ: 210 6833600 | Fax: 210 6847700 | www.convin.gr

Στοιχεία επικοινωνίας ενημέρωσης
επιστημονικής εκδήλωσης

registrations_eemmo@convin.gr
www.eemmo.gr

ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΣΙΑ (HypoPhosPhatasia, HPP)

- Διαταραχή της επιμετάλλωσης του σκελετού, ↓ δραστικότητα ALP, μετάλλαξη TNSALP
- ↑ κλινική ετερογένεια:
 - ✓ Περιβαλλοντικοί/επιγενετικοί παράγοντες
 - ✓ Γονίδια που τροποποιούν τη δράση της TNSALP, πχ COL1A2
- Σειρά 424 Ευρωπαίων ασθενών αναδεικνύει τρεις ομάδες:
 - A) Βαριά HPP, AR, σπάνια (1/297,000)
 - B) Μέτριας βαρύτητας HPP, AD ή AR, πιο συχνή
 - Γ) Ήπια HPP, AD, αρκετά συχνή (↓ALP και μη ειδικές κλινικές εκδηλώσεις, 1/6,370)
- Έξι κλινικοί τύποι
 1. Περιγεννητική, καλοήθης
 2. Περιγεννητική, θανατηφόρος
 3. Βρεφική (εμφάνιση σε ηλικία <6 μηνών)
 4. Παιδική (εμφάνιση σε ηλικία >6 μηνών)
 5. Ενηλίκων
 6. ΟδοντοHPP

Michigami T et al, Calc Tis Int 2019
Mornet E et al, Eur J Hum Genet 2020



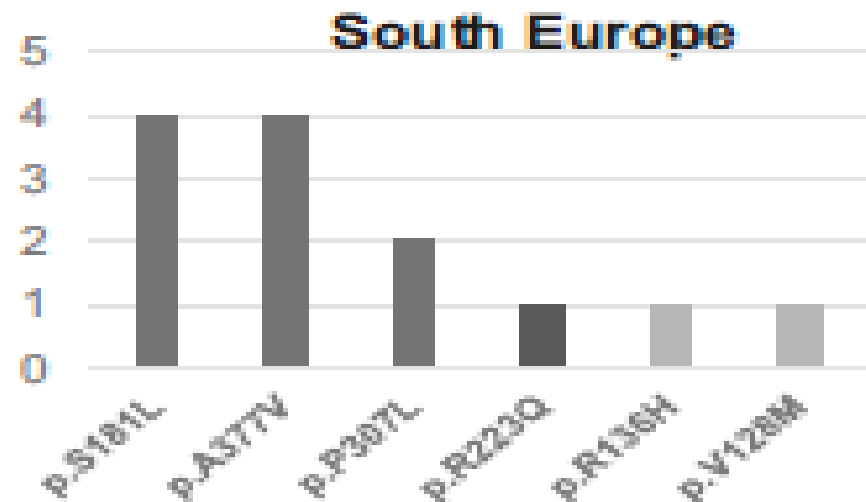
Παθοφυσιολογία

Επιμετάλλωση: αυστηρά ρυθμιζόμενη διαδικασία

Αλληλεπίδραση: Ca, Pi, PPI, ορμονών (vitD, PTH, FGF-23), ενζύμων (πχ TNSALP)

Η αλκαλική φωσφατάση

- Ρυθμίζεται από 4 γονίδια: ALPI, ALPP, ALPG, ALPL
- Η μη ειδική ALP (TNSALP)
- Εκφράζεται κυρίως στις οστεοβλάστες και τα υπερτροφικά χονδροκύτταρα, αλλά και σε ήπαρ, νεφρούς, δόντια, ΚΝΣ και ινοβλάστες
- Φυσικά υποστρώματα του ενζύμου:
 - ✓ Πυροφωσφορικό (PPi)
 - ✓ Φωσφορική πυριδοξάλη (PLP)
 - ✓ **Φωσφορυλιωμένη οστεοποντίνη (OPN):**
αναστολέας της επιμετάλλωσης



Tournis S et al, J Clin Med 2021

Bangura A et al, Cureus 2020

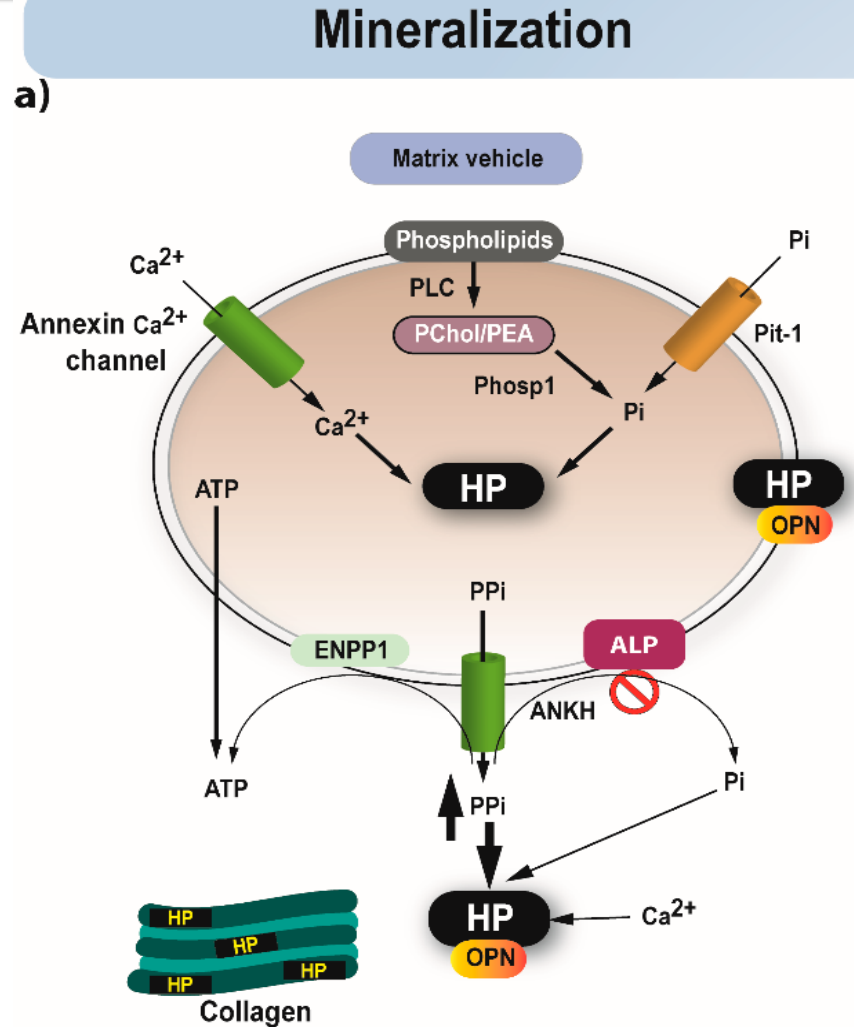
Mornet E et al, Eur J Hum Genet 2020

Khan AA et al, Osteoporos Int 2019

Η διαταραχή της επιμετάλλωσης

- Οι **φάσεις** της οστικής επιμετάλλωσης
- ✓ **1^η**: Κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη εντός των κυστιδίων της θεμέλιας ουσίας
- ✓ **2^η**: Ρήξη των κυστιδίων και επέκταση της αύξησης των κρυστάλλων στα ινίδια κολλαγόνου
- ✓ TNSALP: υδρόλυση PPI → παροχή Pi για την επιμετάλλωση
- ↓δραστηριότητα TNSALP → ↑PPI → ↑PLP, ↑OPN → ↓επιμετάλλωσης
- ↑ετερογένεια μεταλλάξεων: Ασυμπτωματική μητέρα με μετάλλαξη TNSALP και ↓↓ALP. Ο γιός της είχε την ίδια μετάλλαξη, αλλά και απώλεια δοντιών, # και ↓ανάστημα, με λιγότερο μειωμένη ALP

Vimalraj S. *Gene* 2020,
 Kato M et al, *J Bone Miner Metab* 2020
 Tournis S et al, *J Clin Med* 2021

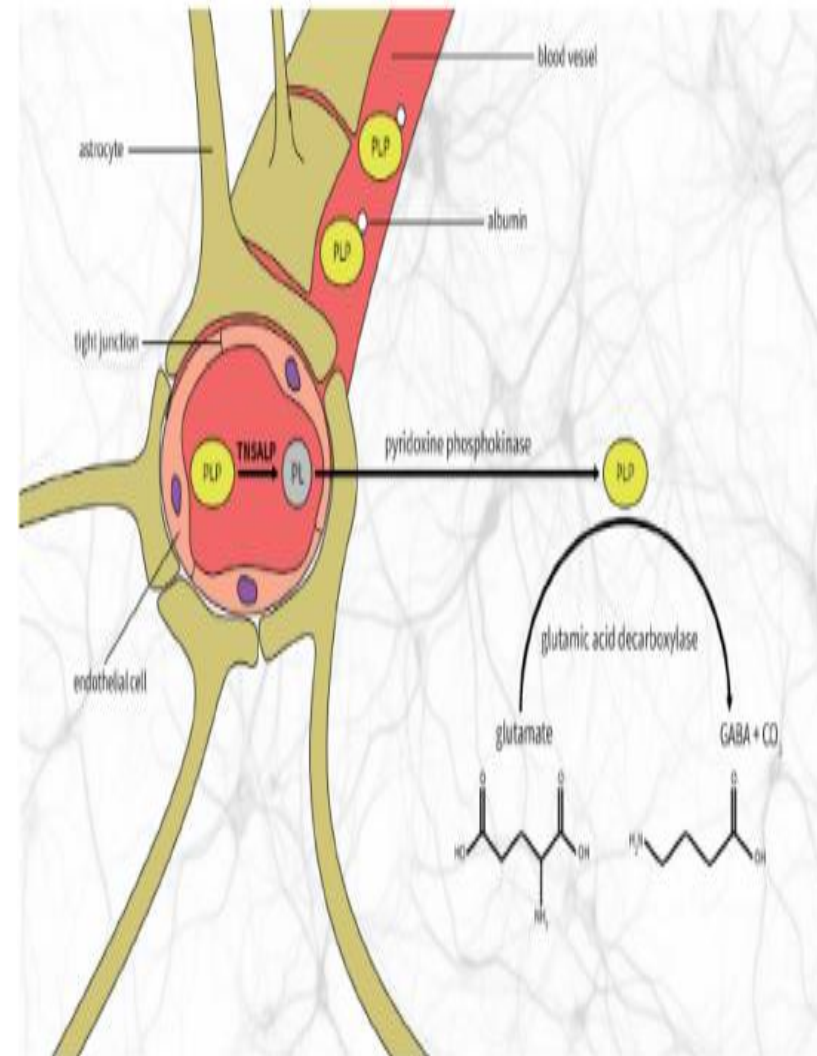


Ο μηχανισμός των νευρολογικών εκδηλώσεων της



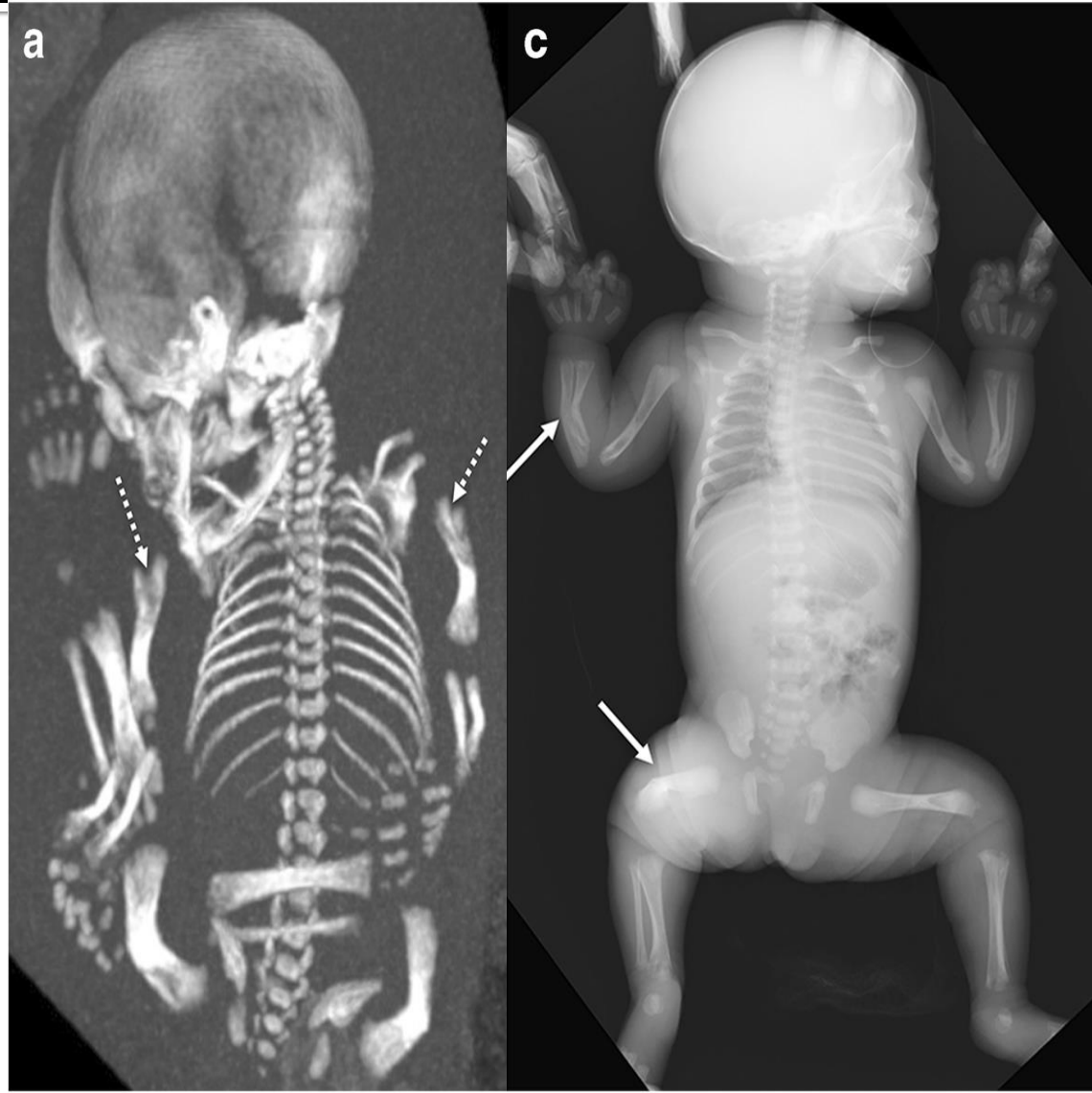
Σπασμοί εξαρτώμενοι από την πυριδοξίνη (vitB6)

- Σε νεογνά και βρέφη
- **Ποικίλου τύπου και ΗΕΓ (εναλλαγή αιχμής-κύματος ή μη ειδική επιβράδυνση)**
- **Η φωσφορική πυριδοξάλη (PLP)**
- Συμπαράγοντας της τρανσαμινάσης του GABA
- Αποφωσφορυλίωση από την TNSALP σε PL, ώστε να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό → επαναφωσφορυλίωση σε PLP εντός του ΚΝΣ → σύνθεση GABA
- Διαταραχή και άλλων νευροδιαβιβαστών: **κυσταθειονίνη, αδενοσίνη (συμμετοχή στη νευροδιαβίβαση και στη σύνθεση μυελίνης), μεθειονίνη, ιστιδίνη, δοπαμίνη, σεροτονίνη**
- **Επομένως η TNSALP είναι σημαντική για την ανάπτυξη του εγκεφάλου, επηρεάζοντας:**
- Τον σχηματισμό μυελίνης και την πλαστικότητα των συνάψεων
- Τις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες: μνήμη, προσοχή, συναισθήματα, συμπεριφορά (δράση στον φλοιό του εγκεφάλου)



Καλοήθους περιγεννητική HPP

- Σχεδόν πάντα κληρονομείται από τη μητέρα, η οποία αρχικά έχει \downarrow ALP και \uparrow PPi \rightarrow \downarrow επιμετάλλωσης των οστών του εμβρύου
- Στο 3^ο 3μηνο: \uparrow ALP πλακούντα, \uparrow επιμετάλλωσης, βελτίωση οστών
- Σχετικά ήπιες σκελετικές ανωμαλίες προγεννητικά ή στη γέννηση (πχ βραχέα, οστεοπενικά άκρα)
- Τάση για αυτόματη βελτίωση
- Η εξέλιξη ποικίλει, πχ από οδοντοHPP σε σοβαρή βρεφική HPP, χωρίς να υπάρχουν προγνωστικοί δείκτες
- Σε μελέτη στην Αμερική, αφορούσε το 10% των ασθενών με παιδική HPP



Περιγεννητική ΗΡΡ (1)

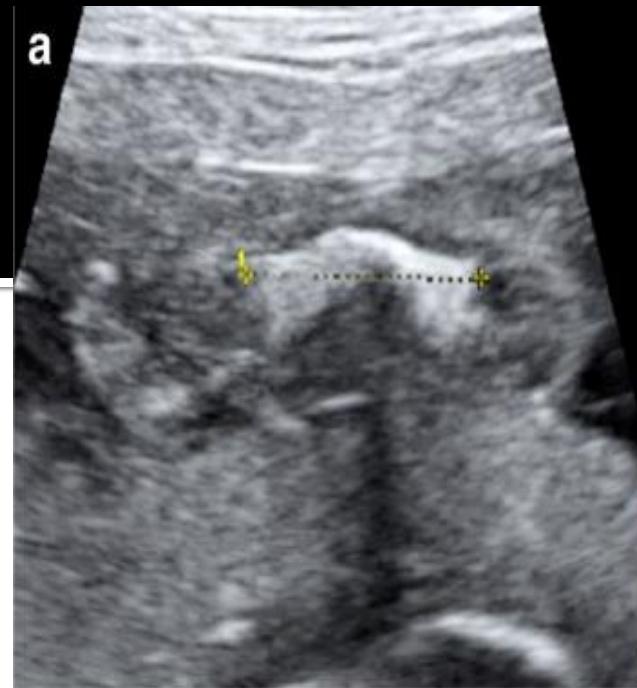
- Θανατηφόρα, AR, σπανιότατη 1/300,000
- Έκδηλη από την κύηση ή στη γέννηση, $\downarrow\downarrow\downarrow$ ή μη ανιχνεύσιμη ALP
- Προγεννητικό U/S: Πολυυδράμνιο, βραχέα άκρα σε κάμψη, οστεοχόνδρινες άκανθες στο αντιβράχιο ή στις κνήμες
- **Συνήθως φαίνεται στο τέλος του 2^{ου} ή στο 3^ο 3μηνο της κύησης και, η απουσία επιμετάλλωσης των δακτύλων των χεριών είναι χαρακτηριστική (ΔΔ από ΟΙ τύπου II) όπως και η απουσία επιμετάλλωσης του κρανίου**
- Υποπλαστικός θώρακας, εύθραυστες, λεπτοφυείς πλευρές, κατάγματα
- Ακτινολογικά ευρήματα: βαριά οστεοπενία, διαυγάσεις («γλώσσες») μεταφύσεων μακρών οστών, λεπτοφυή και παραμορφωμένα οστά, κυπελλοειδείς και ασαφείς μεταφύσεις, οστεοχόνδρινες άκανθες
- Αναπνευστική ανεπάρκεια (πνευμονική υποπλασία, βαριά μυϊκή αδυναμία): η κύρια αιτία θανάτου
- **Τραχειοβρογχομαλακία: \downarrow αναπνευστικής λειτουργίας, \uparrow εξάρτησης από τον αναπνευστήρα, σταδιακή βελτίωση**
- **\uparrow υποψία τραχειοβρογχομαλακίας: απότομη \downarrow κορεσμού ή παλμών κατά τη φροντίδα του νεογνού \rightarrow \uparrow ανάγκες σε O_2 , \uparrow προσπάθειες αποσωλήνωσης**

Padidela R et al, Orphanet J Rare Dis 2020, Offiah AC et al, Ped Radiol 2019



Περιγεννητική ΗΡΡ (2)

- Σπασμοί εξαρτώμενοι από την vitB6
- Σε ασθενή υπό καταστολή, καταγράφονται με aEEG ως υποκλινικοί, ακόμα και από την 1^η μέρα ζωής
- Σε ηλικία <5y: βαριά κρανιοσυνοστέωση → ↑ICP (οίδημα οπτικής θηλής, πονοκέφαλος, έμετος)
- Κίνδυνος δυσπλασίας Arnold Chiari τύπου I και συριγγομυελίας
- Νεφρασβέστωση (↑Ca ορού και ούρων) → ↓ νεφρικής λειτουργίας
- Μη ειδικές εκδηλώσεις: ευερεθιστότητα, πυρετός, μπλε σκληροί, μυελόφθιση, συχνές λοιμώξεις
- **Δημοσιεύσεις περιστατικών**
- ✓ Νεογνό με ↑↑ υποτονία από την 1^η μέρα και ΗΡΡ: ΔΔ υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια
- ✓ Νεογνό με ήπια νόσο, που διαγνώσθηκε στον έλεγχο για θολερότητα κερατοειδούς
- ✓ Θηλάζον νεογνό με περιγεννητική ΗΡΡ και κ_φ PLP, λόγω ανεπάρκειας της βιταμίνης Β6 της μητέρας του
- ✓ Νεογνό με μετάλλαξη TNSALP και RUNX2 (προσβολή μόνο κρανίου και κλειδών), χωρίς ανάγκη O₂. Οι υποπλαστικές κλείδες έθεσαν την υποψία κλειδοκρανιακής δυσπλασίας.



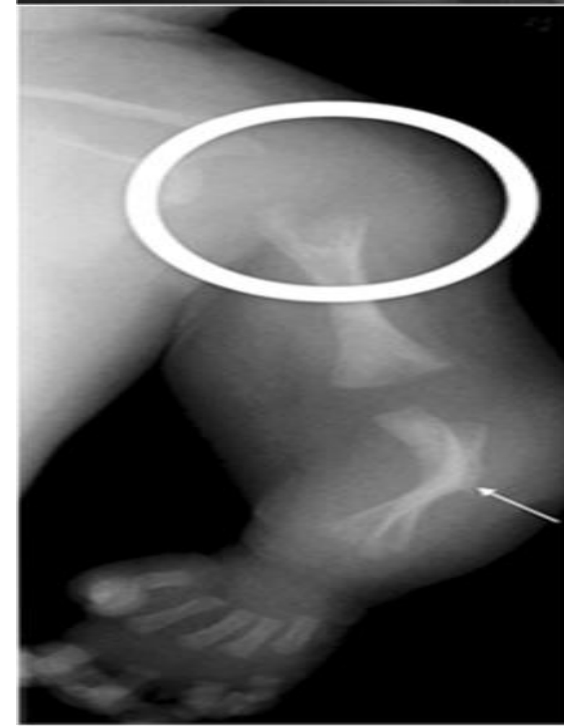
Esmel-Vilomara R et al, *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020
Picton A, et al, *Arch Dis Child* 2020, Whyte M et al, *Bone* 2021
Paradopolou A et al, *Bone* 2021



Βρεφική HRP

Εμφάνιση σε ηλικία <6 μηνών

- AR, μετρίας βαρύτητας, αρκετές ομοιότητες με την περιγεννητική HRP
- **Φυσιολογικά νεογνά**, που όμως στη συνέχεια παρουσιάζουν:
 - ✓ Ανεπαρκή αύξηση, δυσκολίες σίτισης
 - ✓ Μυϊκή αδυναμία, καθυστέρηση στα αναπτυξιακά ορόσημα
 - ✓ Ευρείες πηγές κρανίου, σκελετικές παραμορφώσεις «ραχίτιδας»
- **Επιπλοκές**
 - Αναπνευστική ανεπάρκεια, λόγω:
 - ✓ Πνευμονικής υποπλασίας, μικρού θώρακα
 - ✓ Εύθραυστων οστών, συχνών καταγμάτων
 - ✓ Τραχειομαλακίας
 - Κρανιοσυνοστέωση, με συνοδό ↑ICP και/ή Wormian οστά κρανίου
 - Νεφρασβέστωση
 - ↑Ca ορού: ευερεθιστότητα, δυσκολίες σίτισης, ανορεξία, έμετοι, πολυδιψία, πολυουρία, αφυδάτωση, δυσκοιλιότητα
- **Σπασμοί εξαρτώμενοι από την πυριδοξίνη: κακή πρόγνωση (26% σε σειρά 48 ασθενών, διπλάσιος κίνδυνος θανάτου σε σχέση με τα νεογνά/βρέφη που δεν είχαν σπασμούς)**
- **Πρόγνωση**
 - ✓ Απαιτεί περιοδική κλινική και ακτινολογική αξιολόγηση
 - ✓ PLP, ALP: συσχετίζονται με τη βαρύτητα, αλλά δεν δίνουν αξιόπιστη πρόγνωση
 - ✓ Θνησιμότητα: 50% εντός του 1^{ου} έτους ζωής αν δεν δοθεί θεραπεία



Παιδική HPP (ήπια vs βαριά) Εμφάνιση σε ηλικία >6 μηνών

- **Ήπια παιδική HPP:** Καλή υγεία, λειτουργικότητα, λίγα ή καθόλου συμπτώματα, πολύ ήπια ακτινολογικά ευρήματα (πχ οστεοπενία)
- **Σχεδόν πάντα, πρώιμη απώλεια νεογιλών δοντιών**
- **Βαριά παιδική HPP:** κλινική ετερογένεια, AR
- ✓ Πρώιμη απώλεια νεογιλών δοντιών, ↑ κλάμα ή άρνηση βάδισης
- ✓ Καθυστέρηση στη βάδιση, χήνιο βάδισμα, δυσκολία στις σκάλες
- ✓ Σκαφοειδής θώρακας, κρανιοσυνοστέωση, σκολίωση, παραμορφώσεις μακρών οστών μετά από κάταγμα λόγω πολύ αργής πώρωσης, βλαιογονία, ραιβογονία, διόγκωση καρπών
- **Διαταραχές συμπεριφοράς ανεξαρτήτως βαρύτητας παιδικής HPP:** >50% σε σειρά 30 ασθενών με διαταραχές ύπνου ή συναισθήματος ή ΔΕΠΥ, ↓ ποιότητας ζωής, ↓ λειτουργικότητας → τα 2/3 των ασθενών με σταδιακή επιδείνωση
- QoL σε σειρά 59 ασθενών: πόνος (86%), μυϊκή αδυναμία (71%), ↓ πρόσληψη βάρους (64%), καθυστέρηση βάδισης (59%), κάταγμα (36%), ↑ κατάγματα (15%), χρήση βοηθημάτων για την κίνησή τους (51%)
- Τα σπονδυλικά κατάγματα είναι σπανιότατα
- Πτωτική τάση οστικής πυκνότητας



Τι γίνεται με τους εφήβους;



- Σπάνια πρωτοεμφανίζεται η HPP στην εφηβεία
- «Περίοδος του μέλιτος», λόγω σύγκλεισης των επιφύσεων και μικρότερων αναγκών σε ALP στην όψιμη εφηβεία και τα νεανικά χρόνια
- Ωστόσο αναφέρεται συχνά δυσκαμψία μυών και αρθρώσεων, αδυναμία κάτω άκρων κι αίσθημα κόπωσης
- Ενίοτε κατάγματα μεταταρσίων με αργή πώρωση και υποτροπιάζον, επώδυνο οστικό οίδημα
- ΔΔ (ολόσωμη MRI)
- Χρόνια, μη βακτηριακή οστεομυελίτιδα
- Χρόνια υποτροπιάζουσα πολλαπλή οστεομυελίτιδα (CRMO)
- Κακοήθεια
- Οι έφηβοι με HPP είναι σχετικά πιο μικρόσωμοι, με οδοντικά προβλήματα, δολιχοκεφαλία, ↓ μυϊκή μάζα, ελαστικότητα αρθρώσεων και βλαιογονία
- Πρόγνωση:
- ✓ Σχετικά σταθερή πορεία, αλλά ως ενήλικες βιώνουν προβλήματα οδοντικά και μυοσκελετικά

HPP ενηλίκων (1)



- Συνήθως ηπιότερη από την παιδιατρική
- Φορείς HPP 1/300, αλλά μόνο το 4% των ετεροζυγωτών θα εκδηλώσουν ήπια HPP
- Σε παραλλαγή ALPL, απαιτούνται εκδηλώσεις από τα οστά, ↓ALP, ↑PLP και τουλάχιστον μία εξωσκελετική επιπλοκή (δόντια, μύες, ΚΝΣ) ώστε να διαγνωσθεί HPP
- ΔΔ από οστεοπόρωση: ALP <43 U/L, PLP>120 nmol/L, νεαρότερης ηλικίας, # μεταταρσίων ή διάφυσης μηριαίων, χωρίς ↓↓BMD
- Πόνος: οστών, αρθρώσεων, εντοπισμένος, διάχυτος
- Κατάγματα: 40–55% των ασθενών, πολλαπλά στο 1/3 των ασθενών
- Ανακοίνωση μαραθνοδρόμου με 7 αυτόματα # και καθυστέρηση στην πώρωσή τους
- Κατάγματα μηριαίου: συχνά άτυπα, με αργή πώρωση ή υποτροπιάζοντα, ↓ βίας, εγκάρσια, λοξά ή ατελή
- Βαριά HPP: ↑BMD οσφύος, ενώ του ισχίου δεν επηρεάζεται από τη βαρύτητα
- Πρώιμη απώλεια μόνιμων δοντιών (<50y), συχνά και των νεογιλών
- Οστεομαλακία, κατάγματα → κύρτωση των μακρών οστών
- Περιαρθρίτιδα με επασβεστώσεις ή χονδρασβέστωση : 10–25%
- Ψευδοουρική αρθρίτιδα (εναπόθεσης διυδροπυροφωσφορικού ασβεστίου): 5–15%
- Συνδεσμοφύτα ,σκολίωση
- Η ενθεσοπάθεια προκαλεί πόνο που δεν υποχωρεί με την ανάπαυση

*Bianchi ML et al, Osteoporos Int 2020,
Genest F et al, Osteoporos Int 2021
Fanous N et al, BMJ Case Reports 2020,
Galeano-Valle F et al, Arch Endo Metab 2019
Jandl NM et al, Calc Tis Int 2021,
Desborough R et al, Bone 2021*

HPP ενηλίκων (2)

- ΚΝΣ: Πονοκέφαλος(61%), κόπωση (66%), κατάθλιψη (39%), άγχος, δυσκολία στον ύπνο/αϋπνία (51%), ίλιγγος (43%), νευροπάθεια (35%), κώφωση (33%), 82 ασθενών στην Αμερική (το 65% έπαιρνε ψυχιατρικά φάρμακα)
- VitB6 για τη χρόνια κόπωση (off-label): δεν απέδωσε (Βέλγιο)
- ✓ 28χρονος με Παρκινσονισμό, δυστονία και ALP 6 U/L (συσχέτιση TNSALP και νευροεκφύλισης)
- ✓ Δύο ενήλικες με συμπίεση NM υπό ασφοτάση, λόγω αποτιτάνωσης των συνδέσμων της ΑΜΣΣ (τετραπάρεση, δυσκαμψία, πόνος)
- ✓ HPP και πυκνοδυσόστωση (>30 # με ↓πώρωση, ↓ALP)
- Νεφρασβέστωση, νεφρολιθίαση
- Η ήπια HPP των ενηλίκων δύσκολα διαγιγνώσκεται, αφού τα συμπτώματα είναι συχνά μη ειδικά
- Οι βαριές μορφές επηρεάζουν την QoL (ειδικά βοηθήματα κίνησης, αλλαγές στο σπίτι για καλύτερη αυτοεξυπηρέτηση)
- QoL: ΔΕΝ εξαρτάται από την ηλικία έναρξης της νόσου





ΟδοντοΗΡΡ



- Εκδηλώσεις μόνο από τα δόντια, ήπια, συχνή
- Απώλεια νεογιλών σε ηλικία <5y, χωρίς πόνο, τραυματισμό ή φλεγμονή των ούλων, με τη ρίζα άθικτη
- 98 Ιάπωνες: 14.3% με οδοντοΗΡΡ, με ετεροζυγωτία για μία AD μετάλλαξη ή σύνθετη ετεροζυγωτία δύο μεταλλάξεων
- Απλοί ετεροζυγώτες: οδοντοΗΡΡ
- Σύνθετοι: πιθανόν παιδική ΗΡΡ
- Υπάρχουν περιστατικά με κφ ALP και παθολογική ιστολογική εξέταση δοντιού
- Όσο πιο ήπια η ΗΡΡ, τόσο λιγότερα τα δόντια που χάνονται
- **ΔΔ πρόωρης απώλειας δοντιών:**
 - ✓ Βαριά περιοδοντίτιδα
 - ✓ XLH
 - ✓ Υποπλασία οδοντίνης τύπου I,
 - ✓ ↓vitC
 - ✓ Ουδετεροπενίες, LAD, ιστιοκύττωση
 - ✓ Papillon le Fevre, Chediak Higashi, Ehlers Danlos
- Τα νεογιλά δόντια είναι πιο ευαίσθητα στη ↓ALP→διαταραχές θρέψης και λόγου
- ↓επιμετάλλωση οστεΐνης→ ↓ πρόσφυση της ρίζας του δοντιού στον περιοδοντικό σύνδεσμο
- α/α: Λεπτή οδοντίνη, ευρείς πολφικοί θάλαμοι, απώλεια φατνιακού οστού
- Ενίοτε πιο μικρόσωμα παιδιά→ πιθανή εξέλιξη σε ΗΡΡ **παιδιών ή ενηλίκων**
- Follow up ώστε να εντοπιστούν:
 - ✓ Χρόνιο άλγος, κόπωση, # ↓βίας, υποτονία, ↑Ca
 - Φορείς ΗΡΡ
 - ✓ ↓ALP ή και ελλειμματικό ALPL αλληλίο (α), ασυμπτωματικοί
 - ✓ Απαιτείται έλεγχος της ευρύτερης οικογένειας και follow up ώστε να ελεγχθεί αν αυτοί οι φορείς θα εκδηλώσουν τελικά ΗΡΡ

*Michigami T et al, Calc Tis Int 2019
Okawa R et al, PLoS One 2019*

Διαφορές του οδοντικού προφίλ μεταξύ περιστατικών οδοντο vs μη-οδοντο HPP



Table 4. Dental problems associated with HPP.

Dental problems	Non-odonto (n = 36)	Odonto (n = 16)
	Primary dentition (n = 21) Mixed or permanent dentition (n = 15)	Primary dentition (n = 11) Mixed or permanent dentition (n = 5)
Experience of early exfoliation of primary teeth (<4 years)	20 (56%)	16 ^a (100%)
Periodontal condition		
-Experience of primary teeth mobility	20 (56%)	13 (81%)
-Permanent teeth mobility	4 (11%)	0 (0%)
-Loss of permanent teeth	2 (6%)	0 (0%)
Hypomineralisation	15 ^a (42%)	0 (0%)
-Enamel	15 ^a (42%)	0 (0%)
-Dentin	7 (19%)	0 (0%)
Eruption disturbance	8 (22%)	2 (13%)
Congenital missing tooth	3 (8%)	1 (6%)
Submerged tooth	3 (8%)	1 (6%)
Occlusion	13 (36%)	3 (19%)
-Open bite	5 (14%)	0 (0%)
-Crowding	4 (11%)	0 (0%)
-Anterior or posterior crossbite	2 (6%)	2 (13%)
-Others	2 (6%)	1 (6%)
Thin jaw bone	6 (17%)	1 (6%)
High arched palate	3 (6%)	0 (0%)



Θεραπεία;

