

Diagnostik og behandling af hypofosfatasi

Nicola Hepp¹, Anja Lisbeth Frederiksen^{2,3}, Jalda Khosravi⁴ & Jens-Erik Beck Jensen¹

STATUSARTIKEL

- 1) Endokrinologisk Afdeling, Hvidovre Hospital
- 2) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 3) Klinisk Institut, Syddansk Universitet
- 4) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2018;180:V10170736

Hypofosfatasi (HPP) er en sjælden, arvelig knoglemetabolisk sygdom, som forårsages af mutationer i *ALPL*-genet. Mutationerne medfører nedsat aktivitet af enzymet alkalisk fosfatase (ALP), som varetager en vigtig rolle i mineraliseringen af knogler og tænder [1]. Sygdommen karakteriseres af et bredt spektrum af skeletale og dentale symptomer samt en stor variabilitet i sværhedsgraden [2]. Der forekommer såvel svære perinatale og infantile former af HPP som milde former, der ofte først diagnosticeres senere i barndommen eller i voksenlivet [3]. I løbet af de seneste år er der fremkommet ny viden om HPP i relation til diagnosticering og behandling. Denne artikel har til formål at fremme kendskabet til HPP og give et overblik over diagnosticerings- og behandlingsmulighederne.

EPIDEMIOLOGI

Forekomsten af svær perinatal og infantil HPP er 1:300.000 i Europa [2]. Estimering af prævalensen af milde HPP-former er dog vanskelig pga. sygdommens sjældenhed og det store spektrum af uspecifikke symptomer. Vage, ukarakteristiske manifestationer ved milde tilfælde af HPP gør, at sygdommen ofte er uerkendt [3], men prævalensen af mild HPP er i et genetisk studie i 2011 estimeret til 1:6.370 i Europa, hvilket er langt større end tidligere antaget [4].

GENETIK

Der er beskrevet mere end 340 mutationer i *ALPL*, hvoraf hovedparten er *missense*-mutationer [5]. HPP kan have såvel autosomal recessiv som autosomal dominant arvegang [6]. Perinatale og tidligt debuterende former er i de fleste tilfælde recessivt nedarvede [7], hvorimod de milde former ofte nedarves dominant [6]. Genotype-/fænotypeassociationer er komplekse, og den store genetiske variation afspejles i den høje variabilitet i fænotyperne.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Ved lave værdier af basisk fosfatase bør patienten udredes for hypofosfatasi (HPP).
- ▶ Milde former af HPP er ofte karakteriseret af uspecifikke symptomer og kan ligne osteoporose.
- ▶ Bisfosfonater er kontraindiceret til behandling af patienter med HPP og lav knoglemasse.

PATOGENESE

ALPL koder for den vævsuspecifikke alkaliske fosfatase (TNSALP). Enzymet spaltes difosfater, forekommer ubikvitært og er højt eksprimeret i knogler, lever og nyrer [8]. Ved nedsat aktivitet af TNSALP ophobes vigtige substrater som uorganisk pyrofosfat (PPi), pyridoxal 5-fosfat (PLP) og fosfoethanolamin [2]. Uorganisk pyrofosfat kan efter spaltning til monofosfat indgå i en forbindelse med calcium og danne hydroxylapatit, der er et essentielt mineral for en adækvat opbygning af knogler og tænder. Derudover har PPi en direkte hæmmende effekt på knoglemineraliseringen [7, 8]. Forringet TNSALP-aktivitet resulterer derfor i en nedsat hydroxylapatitdannelse og utilstrækkelig mineralisering af knogler og tænder [9].

PLP, den biologiske aktive form af B₆-vitamin, kan kun passere cellemembranen og blod-hjerne-barrieren efter defosforlyring gennem TNSALP [3]. Da B₆-vitamin indgår som en vigtig kofaktor i dannelse af neurotransmittere, formodes det, at de kramper, der kan forekomme ved perinatal og infantil HPP, skyldes en intracerebral B₆-vitaminmangel [10].

De patologiske mekanismer, der involverer mange andre organer, herunder muskulaturen, er endnu ikke tilstrækkeligt afdækket.

KLINISKE FORMER AF HYPOFOSFATASI

Der skelnes traditionelt mellem seks forskellige kliniske former af HPP, afhængigt af alder ved debut (**Tabel 1**) [2]. Som følge af et overlap mellem de forskellige kliniske typer kan det være udfordrende at adskille dem i klinisk praksis.

Perinatal hypofosfatasi

Perinatal HPP er i sin sværeste form forbundet med høj forekomst af fosterdød og er karakteriseret af en alvorlig reduceret mineralisering af skelettet [7], hvilket allerede kan påvises intrauterint ved ultralydundersøgelse [2]. Den høje postnatale mortalitet forårsages af respiratoriske komplikationer og alvorlige cerebrale krampetilfælde [3]. Perinatal benign HPP er en særlig form, hvor intrauterine skeletale manifestationer af HPP hurtigt bedres over tid til en mildere form [10].

Infantil hypofosfatasi

Den infantile form debuterer med manglende vægtstigning og forsinket motorisk udvikling, der hurtigt pro-

TABEL 1

Klassifikation af kliniske subtyper af hypofosfatasi (HPP) [6, 7].

Subtype	Manifestationstidspunkt	Arvegang
Perinatal HPP	Intrauterint eller perinatal	AR
Benign perinatal HPP	Intrauterint	AR eller AD
Infantil HPP	≤ 6 mdr.	AR
Juvenil HPP	≥ 6 mdr.-18 år	Hyppigst AR
Voksen-HPP	≥ 18 år	AR eller AD
Odonto-HPP	Enhver alder: kun dentale symptomer	Hyppigst AD

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessiv.

gredierer [11]. Klassiske manifestationer er rakisforandringer i metafyserne, respirationsproblemer, tidlig kraniosynostose og muskelhypotoni [3]. Manglende mineralisering af knoglerne medfører ofte hyperkalciuri og nyresten. Ubehandlet har infantil HPP en dårlig prognose og en høj mortalitet inden for første leveår [3].

Juvenil hypofosfatasi

Dårlig tandstatus og et tidligt tab af mælkætænder findes typisk hos børn med juvenil HPP [11]. Derudover kan der observeres en forsinket motorisk udvikling, rakismanifestationer, nedsat kropshøjde og smerter i muskler og knogler [3]. Juvenil HPP kan have såvel milde som svære forløb [2].

Adult hypofosfatasi

Voksne med HPP har ofte milde og uspecifikke symptomer, der først manifesterer sig omkring 50-årsalderen. Nogle patienter rapporterer retrospektivt om de første sygdomstegn i barndommen [11]. Symptomerne er

muskelsvaghed, smerter i muskler og knogler, nedsat fysisk funktionsniveau og depression [3]. Adult HPP kan vise sig ved en nedsat knoglemasse og stressfrakturer med forsinket heling. Frakturerne er typisk lokaliseret pertrokantært og i metatarsalknoglerne [12]. Derudover kan der forekomme tidligt tandtab, osteomalaci, nefrokalcinose, nyresten og arthritis med aflejring af kalciumpyrofosfatkrystaller (pseudopodagra) [2]. HPP kan hos voksne være asymptomatisk, men kan også progrediere og medføre alvorligt handicap.

Odontohypofosfatasi

Odonto-HPP er en særlig form, hvor der alene diagnosticeres dentale manifestationer. Patienter med odonto-HPP lider ofte af svær karies og tidligt tab af mælkætænder og blivende tænder [3].

DIAGNOSTICERING

Der er ikke etableret kliniske kriterier for diagnosen HPP. Diagnosen baseres således på en kombination af kliniske, biokemiske og genetiske fund [3, 6]. De vigtigste kliniske symptomer og differentialdiagnoser er vist i **Tabel 2** [13].

Vedvarende lav ALP-værdi er nøglen til at opdage sygdommen [7]. Det er dog afgørende, at der anvendes køns- og aldersspecifikke referenceintervaller, idet ALP-niveauer er væsentligt højere i vækstperioden og falder i puberteten, hvilket sker tidligere hos piger end hos drenge [11]. Fra nogle kliniske laboratorier rapporteres der kun et serum-ALP-referenceinterval for voksne, hvorfor infantile/juvenile former af HPP kan forblive udiagnosticerede. Andre årsager til nedsatte ALP-værdier bør endvidere udelukkes (**Tabel 3**) [12]. Kalcium- og fosfatniveauerne i blodet kan være nor-

TABEL 2

Symptomer og differentialdiagnoser af de forskellige subtyper af hypofosfatasi (HPP) [13].

	Perinatal HPP	Perinatal benign HPP	Infantil HPP	Juvenil HPP	Voksen-HPP	Odonto-HPP
Symptomer	Svær reduceret mineralisering af skelettet Krampetiltælde Lungehypoplasi	Knogledeformiteter intrauterint Postnatal bedring af symptomer	Svær reduceret mineralisering af skelettet Krampetiltælde Svær muskelsvaghed Kraniosynostose Nefrokalcinose	Tidligt tab af mælkætænder Skeletale rakismanifestationer Knogledeformiteter Knoglesmerter Muskelsvaghed Forsinket motorisk udvikling	Stressfrakturer Forsinket frakturheling Muligvis nedsat BMD Tidligt tab af tænder Muskelsvaghed Smerter i muskler og knogler Nyresten Kondrokalcinose	Tidligt tandtab Svær caries
Differentialdiagnoser	Osteogenesis imperfecta Kondrodysplasi Campomel dysplasi	Osteogenesis imperfecta Kondrodysplasi Campomel dysplasi	Osteogenesis imperfecta Kondrodysplasi Campomel dysplasi	Idiopatisk juvenil osteoporose Stuve-Wiedemanns syndrom Renal osteodystrofi	Osteoporose Osteopeni Fibromyalgi Osteogenesis imperfecta Osteomalaci Arthritis urica	Parodontitis Dentinogenesis imperfecta

BMD = knoglemineraltæthed.

male eller lidt forhøjede. Derudover bidrager måling af ALP's substrater til at kunne verificere sygdommen og adskille den fra sekundære årsager til lave ALP-værdier. PLP-niveauet kan måles i blodet, og nye undersøgelser viser, at PLP er en specifik og sensitiv markør for HPP [14]. For at undgå en falsk forhøjet værdi bør tilskud af B₆-vitamin pauseres i mindst en uge før blodprøvetagningen [10]. En ophobning af PLP findes hos de fleste symptomatiske patienter og er relateret til sygdommens sværhedsgrad [15].

Fosfoethanolaminniveauet kan måles i blod og urin, men er mindre specifik end PLP og har mindre klinisk betydning [14]. Andre metaboliske knoglesygdomme, der kan adskilles biokemisk fra HPP er vist i **Tabel 4**.

Da HPP er arvelig, bidrager en genetisk screening til genetisk verificering af den kliniske diagnose og er relevant for genetisk rådgivning om arvegang og prænatal risikovurdering af såvel patienten som dennes slægtninge [6]. En negativ genetisk screening udelukker dog

ikke 100% den kliniske diagnose. Patienterne bør sikres genetisk rådgivning forud for og efter genetisk screening.

BEHANDLINGSMULIGHEDER

Som anført er HPP en meget heterogen lidelse med multiple manifestationer, hvorfor udredningen og behandlingen med fordel kan foregå i et tværdisciplinært samarbejde mellem specialister i pædiatri, fysioterapi, neurologi, endokrinologi, reumatologi, ortopædi, klinisk genetik, kæbekirurgi og tandmedicin. Understøttende og medicinske behandlingsmuligheder anvendes afhængig af sværhedsgraden og den kliniske subtype af HPP.

Understøttende behandling

Infantil og juvenil HPP er ofte forbundet med alvorlige respiratoriske komplikationer, der kræver mekanisk ventilation, som vanskeliggøres pga. lungehypoplasi, torakale deformiteter, trakeomalaci og muskelsvaghed [16]. Cerebrale kramper i spædbarnsalderen responderer delvis på tilskud af B₆-vitamin, men virkningen er begrænset, og kramperne kan blive refraktære i forløbet [10, 17]. Derudover bør børn med HPP kontrolleres for udvikling af kraniosynostose.

Da adækvat tandpleje og kariesprofylakse er essentiel for alle typer af HPP, anbefales regelmæssig kontrol hos en tandlæge og en kæbekirurg. Et tidligt tab af mælketænder og blivende tænder kan behandles med temporære eller faste tandproteser [13].

Smertebehandlingen spiller en central rolle i den understøttende behandling. Nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) har god effekt på smerter samt muskulære og inflammatoriske symptomer [18, 19]. Anvendelse af NSAID bør dog foregå under en regelmæssig kontrol af nyrefunktionen, da patienter med HPP kan udvikle nedsat nyrefunktion, sekundært til nefrokalcinose [3].

I tilfælde af hyperkalcæmi, hyperfosfatæmi og nyresten anbefales i første omgang en kalcium- og fosfatfattig kost [13]. En D-vitaminmangel korrigeres med et moderat D-vitamin tilskud i henhold til gældende aldersrelaterede anbefalinger og foretages under kontrol af kalcium- og fosfatniveau for at følge udviklingen [13, 20]. Kalcium- og D-vitamin tilskud anbefales derfor ikke rutinemæssigt til patienter med HPP.

Derudover indeholder den interdisciplinære behandling en tilpasset fysioterapeutisk træning for at styrke de fysiske evner og forbygge fald [21].

Medicinsk behandling

I 2015 blev lægemidlet asfotase alfa (AA) markedsført i Europa. AA er et rekombinant enzym af den vævs-specifikke ALP og er godkendt til behandling af *paediatric-onset HPP* (HPP med symptomdebut før 18-årsalderen).



TABEL 3

Differentialdiagnoser af tilstande med lav alkalisk fosfatase [12].

Bypassoperation af hjerte
<i>Milk-alkali syndrome</i>
Cøliaki
Myelomatose
Osteogenesis imperfecta
Kleidokranial dysplasi
Perniciøs anæmi
Cushings syndrom
Tungmetalforgiftning
Hypothyroidisme
C-vitaminmangel
Forkert opsamlet blod: oxalat, EDTA
D-vitaminforgiftning
Wilson's sygdom
Zn ²⁺ - eller Mg ²⁺ -mangel
Behandling med bisfosfonater

EDTA = ethylendiamintetraacetat.

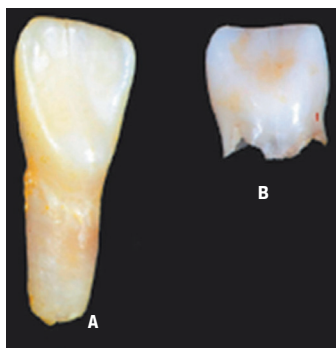


TABEL 4

Biokemiske konstellationer ved hypofosfatasi og andre relevante knoglesygdomme.

Markør	Hypofosfatasi	Rakitis/ osteomalaci	Osteogenesis imperfecta	Hypofosfatæmisk rakitis, X-bundet
Alkalisk fosfatase	↓	↑	↔ eller ↓	↑
Pyridoxal-5-fosfat	↑	↔	↔	↓
Kalcium	↔ eller ↑	↓ eller ↔	↔	↓
Fosfat	↔ eller ↑	↓ eller ↔	↔	↓
Parathyroideahormon	↔ eller ↑	↑	↔	↔
25-hydroxy-D-vitamin	↔ eller ↓	↓	↔	↓ eller ↔

↓ = for lavt; ↑ = for højt; ↔ = normal



Et tidligt tandtab med intakt tandrod er karakteristisk for hypofosfatasi (HPP). A. En fortand med intakt tandrod fra en patient med HPP. B. En normal fortand med absorberet tandrod. (Billedet er udlånt med venlig tilladelse af Michael P. Whyte, Shriners Hospital for Children, St. Louis, Missouri, USA).

Enzymerstatningsterapien har vist effekter hos et lille antal patienter med livstruende perinatal og infantil HPP. Der er påvist en signifikant forbedring af knoglemineraliseringen og reduktion af muskulære og respiratoriske symptomer efter kun få ugers behandling [22]. Der foreligger nu data vedrørende behandling med AA i op til seks år ved perinatal, infantil og juvenil HPP; disse data viser, at de positive effekter er vedvarende og har bidraget til en signifikant bedre overlevelse [23, 24]. Voksne patienter, der har HPP og er blevet behandlet med AA, har vist en bedring af deres fysiske aktivitet og biokemiske parametre [25]. Behandlingen gives subkutant og kan medføre bivirkninger, såsom reaktioner på indstiksstedet, erytem, knoglesmerter og hovedpine. Grundet manglende langtidsdata og den meget høje pris på AA skal indikation for behandling afklares individuelt.

Osteoporose hos voksne med HPP er udfordrende, da der ikke findes en kurativ behandling på nuværende tidspunkt. I enkelte kasuistikker har man beskrevet, at bisfosfonater kan forværre symptomerne og medføre multiple frakturer, hvorfor bisfosfonater er kontraindicerede [26, 27]. Den osteoanabole effekt af rekombinant parathyroideahormon 1:34 (teriparatid) kan medføre en forbedring af smerter, frakturheling og ændringer af de biokemiske parametre med stigning i ALP og fald i PLP [28, 29]. Disse effekter er dog kun beskrevet hos enkelte voksne med HPP, og resultaterne er ikke tilstrækkelige til at give en general anbefaling af behandling med teriparatid hos voksne med osteoporose og HPP.

KONKLUSION OG PERSPEKTIVER

Kendskab til HPP er relevant for alle læger og kræver en skærpet opmærksomhed på lave værdier af basisk fosfatase. Især de adulte former kan have diskrete og uspecifikke symptomer og kan debutere med osteoporose. Anvendelse af køns- og aldersspecifikke referencintervaller er nødvendig for kunne tolke normale værdier hos børn. PLP er en sensitiv markør, der støtter diagnosen. AA har skabt nye perspektiver i behandlingen af tidligere letale perinatale og infantile HPP-former, mens behandlingen af HPP hos voksne patienter

med osteoporose er udfordrende og kræver yderligere undersøgelser.

SUMMARY

Nicola Hepp, Anja Lisbeth Frederiksen, Jalda Khosravi & Jens-Erik Beck Jensen:

Diagnostics and treatment of hypophosphatasia
Ugeskr Læger 2018;180:V10170736

Hypophosphatasia (HPP) is a rare inborn, metabolic bone disorder caused by mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP)-encoding gene: ALPL. The diagnosis is based on biochemical, clinical and genetic evaluation. Low levels of ALP is a hallmark in diagnosing HPP. Mild forms may present unspecific symptoms and be more frequent than previously assumed. Adults with HPP may present with low bone mass, however, bisphosphonates are contraindicated for these patients. Finally, enzyme replacement therapy has opened new therapeutic perspectives regarding severe HPP.

KORRESPONDANCE: Nicola Hepp. E-mail: Nicola.Hepp@regionh.dk

ANTAGET: 17. januar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 27. august 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Weiss MJ, Cole DE, Ray K et al. A missense mutation in the human liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene causing a lethal form of hypophosphatasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:7666-9.
- Millan JL, Whyte MP. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* 2016;98:398-416.
- Hofmann C, Girschick HJ, Mentrup B et al. Clinical aspects of hypophosphatasia: an Update. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2013;11:60-70.
- Mornet E, Yvard A, Taillandier A et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet* 2011;75:439-45.
- Mornet E. The tissue nonspecific alkaline phosphatase gene mutations database, 2017. www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php (30. jul 2017).
- Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. I: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al, red. *GeneReviews*. University of Washington, 1993-2018.
- Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013;10(suppl 2):380-8.
- Orimo H. The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease. *J Nippon Med Sch* 2010;77:4-12.
- Saraff V, Narayanan VK, Lawson AJ et al. A diagnostic algorithm for children with low alkaline phosphatase activities: lessons learned from laboratory screening for hypophosphatasia. *J Pediatr* 2016;172:181-6.
- Whyte MP. Hypophosphatasia: enzyme replacement therapy brings new opportunities and new challenges. *J Bone Miner Res* 2017;32:667-75.
- Whyte MP. Hypophosphatasia: an overview For 2017. *Bone* 2017;102:15-25.
- McKiernan FE, Berg RL, Fuehrer J. Clinical and radiographic findings in adults with persistent hypophosphatasemia. *J Bone Miner Res* 2014;29:1651-60.
- Schmidt T, Amling M, Barvencik F. Hypophosphatasia: what is currently available for treatment? *Internist (Berl)* 2016;57:1145-54.
- Riancho-Zarrabaitia L, Garcia-Unzueta M, Tenorio JA et al. Clinical, biochemical and genetic spectrum of low alkaline phosphatase levels in adults. *Eur J Intern Med* 2016;29:40-5.
- Schmidt T, Mussawy H, Rolvien T et al. Clinical, radiographic and biochemical characteristics of adult hypophosphatasia. *Osteoporos Int* 2017;28:2653-62.
- Rodriguez E, Bober MB, Davey L et al. Respiratory mechanics in an infant with perinatal lethal hypophosphatasia treated with human recombinant enzyme replacement therapy. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:917-22.
- Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T;

- c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* 2007;40:1655-61.
18. Girschick HJ, Schneider P, Haubitz I et al. Effective NSAID treatment indicates that hyperprostaglandinism is affecting the clinical severity of childhood hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:24.
 19. Chuck AJ, Patrick MG, Hamilton E et al. Crystal deposition in hypophosphatasia: a reappraisal. *Ann Rheum Dis* 1989;48:571-6.
 20. Opshaug O, Maurseth K, Howlid H et al. Vitamin D metabolism in hypophosphatasia. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:517-21.
 21. Phillips D, Case LE, Griffin D et al. Physical therapy management of infants and children with hypophosphatasia. *Mol Genet Metab* 2016;119:14-9.
 22. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012;366:904-13.
 23. Whyte MP, Madson KL, Phillips D et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight* 2016;1:e85971.
 24. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:334-42.
 25. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Whyte MP et al. Hypophosphatasia: enzyme replacement therapy (asfotase alfa) decreases TNSALP substrate accumulation and improves functional outcome in affected adolescents and adults. American College of Medical Genetics and Genomics Annual Meeting, Charlotte, NC, USA 2012:27-31.
 26. Sutton RA, Mumm S, Coburn SP et al. »Atypical femoral fractures« during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2012;27:987-94.
 27. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009;24:1132-4.
 28. Schalin-Jantti C, Mornet E, Lamminen A et al. Parathyroid hormone treatment improves pain and fracture healing in adult hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5174-9.
 29. Whyte MP, Mumm S, Deal C. Adult hypophosphatasia treated with teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1203-8.