

## Postać okołoporodowa hipofosfatazji

### Perinatal hypophosphatasia

Katedra i Klinika Neonatologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Wrocław, Polska  
Adres do korespondencji: Lek. Katarzyna Koszałka-Fornal, Klinika Neonatologii USK we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, tel.: +48 71 733 15 00, e-mail: animorph@interia.pl

#### Streszczenie

Hipofosfatazja, inaczej niedobór fosfatazy alkalicznej (*hypophosphatasia*), to rzadka wrodzona wada metaboliczna, charakteryzująca się wczesnymi zaburzeniami w budowie kości i zębów. Pierwsze doniesienia na temat jej występowania pojawiły się w latach 50. XX wieku. Hipofosfatazja występuje w Europie z częstością 1:300 000 urodzeń; obecnie brak jest danych na temat jej częstości w populacji polskiej. Główną przyczyną objawów klinicznych w tym schorzeniu jest nieprawidłowa budowa rejonu kodującego gen *ALPL*, który odpowiada za produkcję tkankowo niespecyficzną fosfatazy zasadowej. W efekcie dochodzi do znacznych niedoborów aktywności tego enzymu, a nawet do jego braku. Ze względu na heterogenny obraz hipofosfatazji opisano liczne postaci kliniczne tej choroby, o różnym mechanizmie dziedziczenia oraz rokowaniu, w tym również rzadko występujące i sporadycznie opisywane postaci okołoporodowe. Badania nad etiologią, diagnostyką oraz leczeniem różnych postaci klinicznych hipofosfatazji nadal trwają. W pracy przedstawiono opis przypadku okołoporodowej postaci hipofosfatazji, rozpoznanej w Klinice Neonatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowanego procesu diagnostyczno-leczniczego oraz podkreśleniem możliwych powikłań występujących u chorego dziecka na etapie pobytu na oddziale intensywnej terapii noworodków. Dokonano przeglądu literatury dotyczącej tej choroby w celu przedstawienia szerszego obrazu schorzenia należącego do grupy tzw. chorób rzadkich. Opisano obecne możliwości diagnostyki i leczenia hipofosfatazji, biorąc pod uwagę dane z najnowszych badań klinicznych, jak również koszty terapii jedynym dostępnym na rynku analogiem fosfatazy zasadowej – lekiem Strensiq.

**Słowa kluczowe:** hipofosfatazja, noworodek, diagnostyka, leczenie, choroby rzadkie

#### Abstract

Hypophosphatasia, also known as alkaline phosphatase deficiency, is a rare congenital metabolic disorder characterised by early bone and dental defects. First reports on hypophosphatasia date back to 1950s. The prevalence of the disorder in Europe is 1:300,000 births; data on the prevalence in Poland is missing. An abnormal structure of the region coding for the *ALPL* gene, which is responsible for producing tissue-nonspecific alkaline phosphatase, is the main cause of clinical symptoms. Consequently, there is a significant deficiency in the activity or even absence of this enzyme. Due to the heterogeneous clinical expression of hypophosphatasia, multiple clinical forms of the disorder, which vary in their mode of inheritance and prognosis, have been described, including rare and sporadically reported perinatal forms. There are ongoing studies on the aetiology, diagnosis and treatment of different clinical forms of hypophosphatasia. We present a case report of perinatal hypophosphatasia diagnosed in the Department of Neonatology at the University Clinical Hospital in Wrocław, with particular focus on the implemented diagnostic-therapeutic process and possible complications in the affected child during the stay in the neonatal intensive care unit. We also performed a literature review to present a wider picture of the disorder belonging to the group of the so-called rare diseases. We described current diagnostic and treatment possibilities in hypophosphatasia, based on the latest clinical trials, as well as the costs of treatment using Strensiq, the only alkaline phosphatase analogue available on the market.

**Keywords:** hypophosphatasia, newborn, diagnosis, treatment, rare diseases

## WSTĘP

**H**ipofosfataza, czyli niedobór fosfatazy alkalicznej (*hypophosphatasia*, HPP), jest wrodzoną wadą metaboliczną, zaliczaną do tzw. chorób ultrazadkich, charakteryzującą się wczesnymi zaburzeniami w budowie kości i zębów. Została opisana po raz pierwszy w 1948 roku przez Johna Campbella Rathbuna<sup>(1)</sup>, a w latach 50. XX wieku potwierdzono pierwsze przypadki jej rodzinnego występowania<sup>(2,3)</sup>. Częstość ciężkiej postaci HPP w Europie szacuje się na 1:300 000 urodzeń, a częstość postaci łagodnych na 1:6300<sup>(4)</sup>. Brak jest danych na temat częstości występowania HPP w populacji polskiej. W Polsce od 2016 roku działa fundacja HypoGenek, która wspiera rodziny obciążone występowaniem wrodzonych przypadków HPP i propaguje wiedzę na temat tej choroby. Obecnie pod opieką fundacji znajduje się 9 osób, w tym 6 dzieci, w większości zdiagnozowanych na etapie wczesnego dzieciństwa<sup>(5)</sup>. HPP jest chorobą o zróżnicowanym mechanizmie dziedziczenia i nieznanym stopniu penetracji. Podstawę HPP stanowi nieprawidłowa budowa rejonu kodującego gen *ALPL*, powodująca spektrum zaburzeń: od niedoboru aktywności enzymu tkankowo niespecyficznego fosfatazy alkalicznej aż po jego całkowity brak<sup>(6)</sup>. Wiodące ośrodki prowadzące badania nad strukturą genetyczną różnorodnych form HPP znajdują się przede wszystkim we Francji i współtworzą znajdującą się pod opieką Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines bazę danych mutacji *ALPL* opisywanych do tej pory w piśmiennictwie. Baza ta jest na bieżąco aktualizowana na podstawie prowadzonych badań. Do momentu powstania niniejszego artykułu potwierdzono istnienie 388 mutacji w obrębie tego genu<sup>(7)</sup>.

Podtypy kliniczne choroby podzielono ze względu na czas wystąpienia jej objawów oraz ich nasilenia. Wyróżniono postacię ciężką – okołoporodową i dziecięcą, związane z dziedziczeniem autosomalnym recesywnym – oraz postacię lekką – występującą głównie u osób dorosłych, związane przede wszystkim z dziedziczeniem autosomalnym dominującym<sup>(8)</sup>. W niniejszym opracowaniu zostaną omówione formy występujące w okresie dziecięcym, a w szczególności postać okołoporodowa – w piśmiennictwie światowym jak dotąd opisano około 70 przypadków tej postaci<sup>(9)</sup>. Prezentowane były również przypadki kliniczne rozpoznane prenatalnie<sup>(10)</sup>.

Ciężkie postaci HPP często dają pierwsze objawy już w okresie okołoporodowym. Do objawów, które mogą nasunąć podejrzenie wrodzonej HPP w trakcie ciąży, należą problemy z uwidocznieniem kości w badaniu ultrasonograficznym (USG) płodu (kości czaszki, miednicy, żeber), ich skrócenie, deformacje lub zaburzenie struktury, a także sporadycznie prenatalne złamania<sup>(8)</sup>. Podobne objawy są obserwowane po porodzie, ale poza zmianami kostnymi u noworodków może także dojść do uogólnionej hipotonii i drgawek, ponieważ niedobór tkankowej fosfatazy zasadowej powoduje zaburzenia przemiany witaminy B<sub>6</sub> i syntezy kwasu gamma-aminomasłowego (*gamma-aminobutyric*

*acid*, GABA), prowadzące do zmian metabolizmu tkanki nerwowej wskutek zaburzenia przenikania bariery krew–mózg<sup>(11)</sup>. Nierzadko następuje także nasilenie niewydolności oddechowej, gdyż zaburzenia w budowie kości klatki piersiowej – głównie zmniejszenie wymiaru A-P – mogą skutkować hipoplazją płuc. Wiotkość krtani powoduje wysoki ton płaczu noworodka. W łagodnej postaci okołoporodowej objawy obserwowane w trakcie USG na początku ciąży mają tendencję do zanikania w obrazowaniu USG w okresie III trymestru<sup>(8)</sup>.

Wśród form łagodniejszych wyróżnia się jeszcze postać niemowlęcą (pierwsze objawy choroby przed 6. miesiącem życia) oraz postać dziecięcą. Charakteryzują się one zaburzeniem rozwoju dziecka – problemami z osiąganiem kolejnych etapów rozwoju (siedzenia, wstawania, chodzenia), wynikającymi z dominujących nieprawidłowości mięśniowo-stawowych<sup>(12)</sup>. W przebiegu powyższych postaci choroby obserwuje się również problemy stomatologiczne (wypadanie zębów mlecznych), kostne (m.in. kraniosynostoza) oraz nawracające infekcje górnych dróg oddechowych. Możliwe są także problemy z karmieniem niemowląt i zaburzenia gospodarki elektrolitowej, generujące wymioty, odwodnienie oraz zaparcia<sup>(13)</sup>.

Diagnostyka laboratoryjna HPP opiera się przede wszystkim na oznaczeniach aktywności fosfatazy alkalicznej (*alkaline phosphatase*, ALP) w surowicy krwi lub osoczu. Istotną informacją pomocniczą w toku ustalania rozpoznania mogą być także podwyższone stężenia wapnia oraz fosforu<sup>(14)</sup>. Zaburzenia w budowie kości potwierdza się również przy pomocy badań obrazowych: badania rentgenograficznego (RTG), USG i tomografii komputerowej (TK). Poszukuje się przede wszystkim objawów zaburzeń mineralizacji, nieprawidłowej struktury i nieregularnych powierzchni przynasad oraz nieprawidłowego kształtu kości, np. ścięć<sup>(15)</sup>. Podobnie jak we wszystkich chorobach rzadkich, diagnostyka HPP, a szczególnie jej postaci niemowlęcych, jest trudna i wymaga różnicowania z innymi schorzeniami dotyczącymi metabolizmu kości.

## OPIS PRZYPADKU

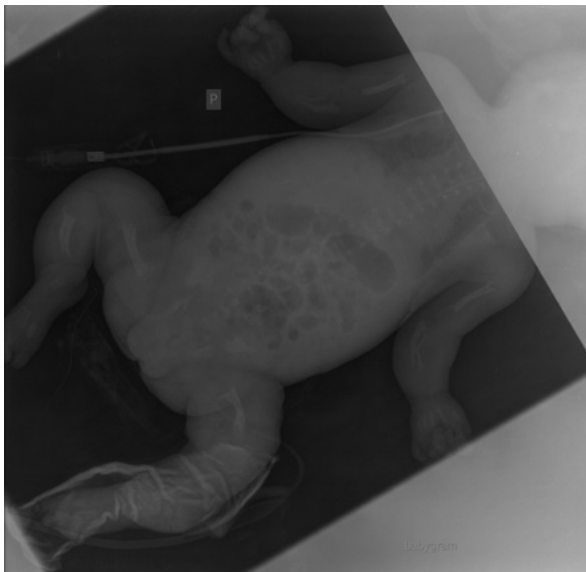
Pod opieką hospicjum perinatalnego działającego w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu znaleźli się rodzice dziecka, u którego obraz w USG prenatalnym nasuwał podejrzenie wrodzonej łamliwości kości (*osteogenesis imperfecta*) lub dysplazji kampomelicznej, z towarzyszącym wielowodziem, wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu (*intrauterine growth restriction*, IUGR) i możliwą hipoplazją płuc. W trakcie ciąży, z powodu braku zgody rodziców na zabieg amniopunkcji, nie wykonano poszerzonej diagnostyki prenatalnej. Powołano konsylium lekarskie, w skład którego weszli neonatolog, genetyk kliniczny oraz ginekolog-położnik, i zdecydowano o zakończeniu ciąży metodą elektrycznego cięcia cesarskiego, w terminie porodu. Rodzice w pełni zaakceptowali podjętą decyzję.

Parametr	Wartość	Norma
Fosfor nieorganiczny	10,5 mg/dl	4,5–9 mg/dl
Wapń całkowity	10,8 mg/dl	8–11 mg/dl

Tab. 1. Badania laboratoryjne surowicy krwi, 1. doba życia



Ryc. 1. Zdjęcie RTG (babygram), po urodzeniu



Ryc. 2. Zdjęcie RTG (babygram), kolejne doby życia

Noworodek płci żeńskiej z CIII PIII, urodzony cięciem cesarskim po ukończeniu 38. tygodnia ciąży, został oceniony po 1./3./5./10. minucie na 6/6/6/8 punktów według skali Apgar; urodzeniowa masa ciała wynosiła 2750 g (10–25c). Dziecko po urodzeniu wymagało wspomagania adaptacji, a następnie nieinwazyjnej wentylacji w trybie nosowego ciągłego dodatniego ciśnienia końcowowdechowego (*continuous positive airway pressure*, CPAP) – n-CPAP z FiO<sub>2</sub> 0,5. Włączono leczenie przeciwbólowe oraz żywienie pozajelitowe. Pobrano krew na badania laboratoryjne, ze

szczególnym uwzględnieniem parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej.

W okołoporodowym badaniu przedmiotowym szczególną uwagę zwracały nieprawidłowa, wąska i zmniejszona w wymiarze A-P klatka piersiowa, łukowate wygięcie kości długich z obecnymi guzami kostninowymi i zasinieniami oraz brak towarzyszących cech dysmorfii.

Ze względu na pogorszenie się stanu klinicznego dziecka i narastającą niewydolność oddechową po 2 godzinach od porodu dziewczynkę zaintubowano i wentylowano mechanicznie z respiratora Drager w trybie PC-AC (*pressure control – assist control*) z FiO<sub>2</sub> 0,5. W kolejnych dobach stan dziecka był ciężki, ale stabilny.

Wyniki wstępnych badań krwi wykluczyły obecność czynników infekcyjnych, ale parametry metabolizmu kostnego znajdowały się w górnej granicy normy (tab. 1).

W wykonanym RTG całego ciała dziecka (babygram) potwierdzono prenatalne rozpoznanie anomalii w budowie kości – wg opisu radiologa: „Kości przedramienia obustronnie łukowato wygięte – stan po złamaniu przebyłym?/świeżym? Kość udowa lewa oraz kość podudzia prawego łukowato wygięte – jak wyżej. Przynasady kości długich kończyn dolnych o nierównych zarysach” (ryc. 1).

Wykonane badanie USG nie wykazało nieprawidłowości w zakresie narządów jamy brzusznej dziecka. W USG przeciemieniowym nie zaobserwowano nieprawidłowości strukturalnych ośrodkowego układu nerwowego, ale dostrzeżono zaburzone przepływy w naczyniach mózgowych. Badanie echokardiograficzne (ECHO) serca przeprowadzone w 1. dobie życia wykluczyło wady strukturalne serca oraz naczyń; odnotowano cechy nadciśnienia płucnego.

W kolejnych dniach wobec stabilizacji stanu klinicznego dziewczynki podjęto dalsze działania diagnostyczne – stwierdzono patologiczną ruchomość lewego przedramienia oraz lewego i prawego podudzia. Ze względu na utrzymującą się patologiczną ruchomość lewego podudzia, z rotacją wewnętrzną, w kolejnych dobach życia noworodkowi założono longetę gipsową stopowo-udową w celu unieruchomienia.

W ponownym badaniu RTG (babygram) zapisano: „Widoczne kości obu kończyn górnych są skrócone i zniekształcone – zwraca uwagę kątowe wygięcie obu kości przedramienia w obu kończynach górnych. Kości śródreżca obu rąk w prawidłowej liczbie. Kości palców niewidoczne. Zniekształcenie i skrócenie kości obu kończyn dolnych. Lewa kość udowa znacznie zniekształcona, łukowato wygięta. Pozostałe kości kończyny dolnej lewej przesłonięte przez łuskę gipsową. Kości kończyny dolnej prawej również zniekształcone i skrócone. Brak kości strzałkowej w prawej kończynie dolnej. Kości śródstopia stopy prawej najprawdopodobniej w prawidłowej liczbie (nakładanie się cieni kostnych). Kość skokowa prawa niewidoczna” (ryc. 2). Wobec stwierdzanych nieprawidłowości przystąpiono do poszerzenia diagnostyki gospodarki wapniowo-fosforanowej, zlecono dalsze badania laboratoryjne i ich kontrolę (tab. 2–4).

Parametr	Wartość	Norma
Parathormon	4,6 pg/ml	18,5–88 pg/ml
25-OH witamina D <sub>3</sub>	19,19 ng/ml	<15 – niedobór 15–20 – stężenie niewystarczające >20 – stężenie wystarczające
Fosfataza alkaliczna	<5 U/l	48–406 U/l
Fosfor nieorganiczny	4,8 mg/dl	4,5–9 mg/dl
Wapń całkowity	13,3 mg/dl	8–11 mg/dl

Tab. 2. Badania laboratoryjne surowicy krwi, 3. doba życia

Parametr	Wartość	Norma
Mocz poranny: wapń	17,5 mg/dl	0–250 mg/dl
Mocz poranny: fosfor nieorganiczny	15,04 mg/dl	–

Tab. 3. Badanie moczu porannego, 3. doba życia

Parametr	Wartość	Norma
Fosfataza alkaliczna	8 U/l	0–500 U/l
Fosfor nieorganiczny	3,1 mg/dl	2,3–4,7 mg/dl
Wapń skorygowany	15,7 mg/dl	–

Tab. 4. Badania laboratoryjne surowicy krwi, 5. doba życia

Parametr	Wartość	Norma
Białko C-reaktywne	76 mg/l	0–5 mg/l
Prokalcytonina	25,48 ng/ml	0–0,05 ng/ml
Leukocyty	8,34 tys./ $\mu$ l	4–20 tys./ $\mu$ l
Ferytyna	4386,4 $\mu$ g/l	6–400 $\mu$ g/l

Tab. 5. Badania laboratoryjne surowicy krwi, 12. doba życia

Wyniki badań laboratoryjnych konsultowano telefonicznie ze specjalistą genetyki klinicznej i schorzeń metabolicznych dzieci. Wstępnie wykluczono *osteogenesis imperfecta* typu II oraz dysplazję tanatoforyczną. Ze względu na utrzymujące się niskie stężenie ALP wysunięto podejrzenie HPP.

W 4. dobie życia u dziecka wystąpiła narastająca hiperkalcemia; do leczenia włączono wlew 0,9% NaCl z furosemidem. Dodatkowo w żywieniu pozajelitowym noworodek nie otrzymywał już wapnia i Vitalipidu, suplementację fosforanami stopniowo zmniejszano na rzecz pokarmu matki.

W 7. dobie życia po konsultacji telefonicznej z Kliniką Chorób Metabolicznych Kości Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi dziewczynkę zakwalifikowano do terapii analogiem ALP oraz ustalono możliwość hospitalizacji dziecka w tej jednostce.

W ramach przygotowania dziecka do transportu do Kliniki Chorób Metabolicznych Kości w Łodzi założono wkłucie centralne typu Broviac (w Klinice Chirurgii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu).

Jednocześnie w badaniach stwierdzono podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP),

pobrano posiew krwi na bakterie tlenowe (BacT/ALERT) oraz posiew moczu, a także posiew z końcówki cewnika. Po uzyskaniu dodatnich wyników z moczu (*Enterococcus*) włączono antybiotykoterapię celowaną. W badaniu przedmiotowym zaobserwowano stopniowe narastanie obrzęków. W 11. dniu życia u noworodka wystąpiło świeże krwawienie z dróg moczowych, zastosowano antybiotykoterapię drugiego rzutu (wankomycyna i meropenem). Dziecko wymagało podaży składników krwi i intensyfikacji leczenia oddechowego.

Parametry zapalne odnotowane w 12. dobie przedstawia tab. 5. W posiewie krwi stwierdzono obecność *Staphylococcus hominis* (szczep oporny na metycylinę) i *Staphylococcus epidermidis*. Zgodnie z antybiogramem kontynuowano terapię wankomycyną.

Po stabilizacji pacjentki wykonano kolejne kontrolne badania obrazowe przed przekazaniem dziecka do ośrodka, w którym istniała możliwość terapii.

W USG jamy brzusznej odnotowano: „Wątroba powiększona do 6 cm w wymiarze CC w linii MCL, o jednorodnej, wzmożonej echogeniczności, bez zmian ogniskowych [...]”. Pozostałe narządy nie wykazywały zmian w badaniu USG. W USG ośrodkowego układu nerwowego odnotowano układ komorowy symetryczny, bez zmian strukturalnych mózgowia. Z odchyłen znaleziono drobne torbiele w rzucie strefy germinalnej po stronie lewej o wielkości do 3 × 4 mm i 5 × 6 mm.

W ocenie kardiologicznej nie stwierdzono cech nadciśnienia płucnego. Wykonano badania układu krzepnięcia i morfologię krwi – otrzymane wyniki były prawidłowe.

Opis badania USG serca był następujący: „RV 8,7, LV 19,7/11,3, IVS 3, LVPW 2,6, FS 42%, EF 76%. Położenie serca prawidłowe. Zgodne powiązania żylnopredsiolkowe, przedsionkowo-komorowe i komorowo-naczyniowe. Jamy serca niepowiększone, kurczliwość mięśnia sercowego prawidłowa. Przegroda międzyprzedsionkowa: śladowy lewo-prawy przeciek przez PFO. Przegroda międzykomorowa ciągła o prawidłowym ruchu w skurczu. MV – prawidłowa morfologia i funkcja. TV – prawidłowa morfologia, śladowa TVI z grad. maks. 27–32 mm Hg. AoV – prawidłowa morfologia i funkcja; przepływ ok. 1,4 m/s. PV – prawidłowa morfologia i funkcja; przepływ ok. 0,8 m/s (pulMAT 62 ms). DA zamknięty. Łuk Ao lewostronny z prawidłowym przepływem w cieśni. Przepływ w Ao brzusznej pulsacyjny. Nie stwierdzono ewidentnych cech nadciśnienia płucnego, śladowy PFO”.

W wykonanym w 30. dobie hospitalizacji posiewie moczu stwierdzono wzrost pałeczek (*Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*), do leczenia włączono Tazocin.

W 31. dobie życia dziecko przekazano karetką N na Oddział Intensywnej Terapii Dziecięcej Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi, gdzie wykonano tracheostomię i kontynuowano wentylację mechaniczną dziecka. Terapię HPP rozpoczęto w 5. miesiącu życia dziewczynki.

Wyniki analizy DNA metodą sekwencjonowania nowej generacji (*next generation sequencing*, NGS) wykazały u noworodka obecność wariantu patogenicznego i wariantu potencjalnie patogenicznego *ALPL*; badanie cytogenetyczne nie potwierdziło, czy warianty znajdują się na jednej czy na obu kopiach genu, w związku z czym diagnostykę poszerzono o badania rodziców pacjentki.

## OMÓWIENIE

HPP – jako rzadkie wrodzone zaburzenie metabolizmu – wymaga od lekarzy szczególnej czujności w postępowaniu okołoporodowym. Nie wszystkie przypadki HPP są rozpoznawane prenatalnie, ale dane z piśmiennictwa zalecają wielokrotne wykonywanie badań USG w okresie ciąży. Ciężkie przypadki HPP są zwykle wykrywane już w I trymestrze, ale ustalenie rozpoznania jej łagodnej formy następcza większych trudności – objawy są widoczne dopiero w II trymestrze, a w niektórych przypadkach w kolejnych tygodniach obserwuje się poprawę kliniczną (podejrzewa się wzrost mineralizacji kości związany z przechodzeniem matczynej ALP przez łożysko)<sup>(7)</sup>. Już pierwsze badanie przedmiotowe po urodzeniu może nasunąć neonatologom podejrzenie nieprawidłowości w układzie kostnym.

Diagnostyka HPP opiera się przede wszystkim na oznaczeniach stężenia ALP w surowicy krwi lub osoczu. Podwyższone stężenia wapnia oraz fosforu u małych dzieci stanowią istotną informację w trakcie stawiania diagnozy<sup>(14)</sup>. Podstawowe badania gospodarki wapniowo-fosforanowej mogą być wykonywane w ośrodkach wszystkich stopni referencyjności, jednak ze względu na możliwe powikłania i konieczność szeroko zakrojonego postępowania diagnostyczno-leczniczego preferowanym miejscem urodzenia i dalszej hospitalizacji noworodków z HPP pozostają ośrodki III stopnia, dysponujące zapleczem w postaci oddziału intensywnej terapii – najkorzystniej w porozumieniu z ośrodkami specjalizującymi się w schorzeniach kości czy wadach metabolizmu<sup>(16)</sup>. Dla okołoporodowych i niemowlęcych przypadków HPP z niewydolnością oddechową 5-letni wskaźnik umieralności oszacowano na 73%<sup>(17)</sup>. W badaniach podsumowujących problematykę HPP na podstawie 25-letniego doświadczenia Center for Metabolic Bone Disease and Molecular Research w St. Louis nie potwierdzono wieloletnich przeżyć chorych z postacią okołoporodową<sup>(18)</sup>.

Wszystkie rodziny obarczone wystąpieniem HPP powinny zostać objęte specjalistyczną opieką poradni genetycznych. W przypadku par, których jedno z dzieci zachorowało na ciężką postać HPP, ryzyko zachorowania kolejnego dziecka szacuje się na 25%<sup>(14)</sup>. Poza fundacjami zrzeszającymi rodziny osób chorujących na choroby rzadkie istnieje również międzynarodowy rejestr chorych na HPP, w którym znajdują się dane medyczne i statystyczne, opracowywane w celu lepszego poznania

mechanizmu choroby oraz jej leczenia<sup>(19)</sup>. Dostępne statystyki szacują, że ustalenie prawidłowego rozpoznania HPP następuje w ciągu tygodnia, jeśli pierwsze objawy występują poniżej 1. roku życia; ale już w ciągu średnio 8,5 miesiąca w przypadku dzieci, u których symptomy pojawiają się w późniejszym wieku<sup>(20)</sup>.

Strensiq jest aktualnie jedynym lekiem stosowanym na świecie w leczeniu HPP wieku dziecięcego. W 2008 roku został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej i uznany za lek sierocy (stosowany w terapii rzadkich schorzeń) przez Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency, EMA)<sup>(21)</sup>. W Polsce został dopuszczony do stosowania w 2015 roku<sup>(22)</sup>. Obecnie terapię preparatem Strensiq prowadzą wyłącznie wyspecjalistyczne oddziały zajmujące się problemem chorób metabolicznych kości. Jest to glikoproteina analogiczna do białka fuzyjnego ALP – asfotaza alfa – która według wstępnych wyników badań prawie dwukrotnie poprawia rokowanie chorych na HPP<sup>(23)</sup>. Strensiq podaje się w formie iniekcji podskórnych, w dawce 2 mg/kg 3 razy w tygodniu albo 1 mg/kg 6 razy w tygodniu (łącznie 6 mg/kg w ciągu tygodnia)<sup>(24)</sup>. Do działań asfotazy alfa zalicza się m.in. poprawę mineralizacji kości<sup>(25)</sup>. Wśród działań niepożądanych związanych z podażą leku znajdują się m.in. reakcje typu nadwrażliwości, lipodystrofia (pod postacią miejscowego zaniku lub przrostu tkanki tłuszczowej) i odczyny miejscowe powodowane przez iniekcje podskórne. W rzadkich przypadkach stwierdzano hipokalcemię, obniżenie stężenia witaminy B<sub>6</sub>, obecność kamieni nerkowych oraz zapalenie wątroby. Nie potwierdzono związku leku z występującymi u części chorych zwapnieniami ektopowymi<sup>(24)</sup>. W Wielkiej Brytanii i Niemczech terapia HPP jest bezpłatna dla pacjenta<sup>(26)</sup>. Koszt rocznej terapii lekiem Strensiq oszacowano w 2017 roku od około 286 416 USD dla pacjentów o masie ciała <10 kg do 2 545 920 USD dla pacjentów z masą ciała >40 kg<sup>(27)</sup>.

### Konflikt interesów

*Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Podziękowania

*Składamy serdeczne podziękowania Zakładowi Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, kierowanemu przez prof. dr. hab. n. med. Marka Sądka. Udostępniony Klinice Neonatologii materiał obrazowy w postaci zdjęć RTG (babygramy) oraz ich opisy autorstwa pani doktor Jagody Jacków, jak również kilkakrotnie powtarzane obrazowanie USG znacząco ułatwiły postępowanie diagnostyczne w opisywanym przypadku klinicznym, ukierunkowały diagnostykę w stronę wrodzonej postaci hipofosfatazji, a także umożliwiły wcześniejsze włączenie leczenia odpowiedniego dla hipofosfatazji.*



## Piśmiennictwo

1. Rathbun JC: Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. *Am J Dis Child* 1948; 75: 822–831.
2. Schneider RW, Corcoran AC: Familial nephrogenic osteopathy due to excessive tubular reabsorption of inorganic phosphate; a new syndrome and a novel mode of relief. *J Lab Clin Med* 1950; 36: 985–986.
3. Rathbun JC, MacDonald JW, Robinson HMC et al.: Hypophosphatasia: a genetic study. *Arch Dis Child* 1961; 36: 540–542.
4. 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: 439–445. <http://www.hypogenek.pl/spolecznosc.html>.
5. Whyte MP: Hypophosphatasia: an overview for 2017. *Bone* 2017; 102: 15–25. [http://www.sesep.uvsq.fr/03\\_hypo\\_mutations.php](http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php).
6. Baujat G, Michot C, Le Quan Sang KH et al.: Perinatal and infantile hypophosphatasia: clinical features and treatment. *Arch Pediatr* 2017; 24 (5S2): 5S61–5S65.
7. Castells L, Cassanello P, Muñoz F et al.: Neonatal lethal hypophosphatasia: a case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13269.
8. Warren RC, McKenzie CF, Rodeck CH et al.: First trimester diagnosis of hypophosphatasia with a monoclonal antibody to the liver/bone/kidney isoenzyme of alkaline phosphatase. *Lancet* 1985; 2: 856–858.
9. Belachew D, Kazmerski T, Libman I et al.: Infantile hypophosphatasia secondary to a novel compound heterozygous mutation presenting with pyridoxine-responsive seizures. *JIMD Rep* 2013; 11: 17–24.
10. Rothenbuhler A, Linglart A: Hypophosphatasia in children and adolescents: clinical features and treatment. *Arch Pediatr* 2017; 24 (5S2): 5S66–5S70.
11. Mornet E: Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 40.
12. Gennero I, Conte-Auriol F, Salles JP: Laboratory diagnosis of hypophosphatasia. *Arch Pediatr* 2017; 24 (5S2): 5S57–5S60.
13. Whyte M: Hypophosphatasia: enzyme replacement therapy brings new opportunities and new challenges. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 667–675.
14. Daniel AB, Saraff V, Shawn NJ et al.: Healthcare resource utilization in the management of hypophosphatasia in three patients displaying a spectrum of manifestations. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 142.
15. Whyte MP: Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 233–246.
16. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D et al.: Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone* 2015; 75: 229–239. <http://www.hppregistry.com/>.
17. Högl W, Langman C, Gomes da Silva H et al.: Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20: 80.
18. European Medicines Agency: Strensiq. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strensiq>.
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Strensiq. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/strensiq-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/strensiq-epar-product-information_pl.pdf).
20. 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: 334–342.
21. STRENSIQ® (asfotase alfa) injection, for subcutaneous use. Initial U.S. Approval: 2015. Available from: [https://alexion.com/Documents/Strensiq\\_USPI.aspx](https://alexion.com/Documents/Strensiq_USPI.aspx).
22. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ et al.: Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366: 904–913.
23. Libura M, Władusiuk M, Małowicka M et al.: Choroby rzadkie w Polsce. Stan obecny i perspektywy. Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2016. Available from: [https://www.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/dokumenty/instytut/Choroby\\_rzadkie\\_w\\_Polsce\\_Stan\\_obecny\\_i\\_perspektywy.pdf](https://www.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/dokumenty/instytut/Choroby_rzadkie_w_Polsce_Stan_obecny_i_perspektywy.pdf).
24. Asfotase alfa (Strensiq). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa (ON) 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476055/>.