

# PAŃSTWO I SPOŁECZEŃSTWO

STATE AND SOCIETY

E-ISSN 2451-0858 ISSN 1643-8299

ROK XXIV: 2024, NR 2

DOI: 10.48269/2451-0858-pis-2024-2-015

Data wpłynięcia: 9.11.2023

Data akceptacji: 11.04.2024

## HIPOFOSFATAZJA DOROSŁYCH. TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE I POTENCJALNE BŁĘDY TERAPEUTYCZNE NA PODSTAWIE OPISU PRZYPADKU

**Przemysław Borowy**\*<sup>A,E-F</sup>

ORCID: 0000-0002-6578-0699

**Alicja Kamińska**\*<sup>B-D</sup>

ORCID: 0009-0007-6393-3405

**Jakub Smyk**\*<sup>B-D</sup>

ORCID: 0009-0002-7585-656X

**Patrycja Major**<sup>B-D</sup>

ORCID: 0009-0002-2754-4510

**Katarzyna Gołojuch**<sup>B-D</sup>

ORCID: 0009-0009-8567-0591

**Julia Płonczyńska**<sup>B-D</sup>

ORCID: 0009-0008-5188-5677

**Olga Wcisiek**<sup>B-D</sup>

ORCID: 0009-0001-6048-249X

**Mateusz Heba**<sup>B-D</sup>

ORCID: 0009-0008-7674-7924

**Bogdan Batko**<sup>A,E-F</sup>

ORCID: 0000-0003-3999-8093

\* równy wkład jako pierwszy autor

Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie, Collegium Medicum – Wydział Lekarski, Katedra  
i Klinika Reumatologii i Immunologii

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

### Autor do korespondencji

Alicja Kamińska, Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie, Collegium Medicum – Wydział Lekarski, Katedra i Klinika Reumatologii i Immunologii, Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków  
email: alicja.kaminska2324@gmail.com

## Streszczenie

Hipofosfatazja (HPP) jest rzadką, uwarunkowaną genetycznie chorobą metaboliczną, spowodowaną mutacją w genie nieswoistej tkankowej fosfatazy alkalicznej (*TNALP*) prowadzącą do utraty jej funkcji. Obraz kliniczny jest bardzo heterogenny, w łagodnych postaciach długo bezobjawowy. U dorosłych zajęcie tkanki kostnej powoduje jej demineralizację, co może prowadzić do błędnej diagnozy osteoporozy. U 69-letniego pacjenta na podstawie złamań kompresyjnych i nieprawidłowego wyniku badania densytometrycznego rozpoznano początkowo osteoporozę i rozpoczęto leczenie antyresorpcyjne. Z powodu bólów kostno-stawowych chory po ok. 10 latach od diagnozy trafił do Poradni Leczenia Osteoporozy, gdzie na podstawie niskiego stężenia fosfatazy alkalicznej (ALP), mutacji w genie *TNALP* i wczesnej utraty zębów rozpoznano HPP. Przerwano terapię denosumabem utrzymując suplementację witaminy D. W pracy podkreślono konieczność szczegółowej diagnostyki różnicowej, zwłaszcza u pacjentów z „osteoporotycznym” fenotypem choroby w celu uniknięcia jatrogennego stosowania leków antyresorpcyjnych.

**Słowa kluczowe:** hipofosfatazja, fosfataza alkaliczna, osteoporoza, bisfosfoniany, denosumab

## Wprowadzenie

Hipofosfatazja (*hypophosphatasia*, HPP) jest rzadką chorobą genetyczną, spowodowaną mutacją w genie odpowiedzialnym za syntezę tkankowo nieswoistej formy izoenzymu fosfatazy alkalicznej (*TNALP*) [1]. W wyniku tej mutacji aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP) jest niska, co zaburza kościotworzenie oraz powoduje gromadzenie substratów – pirofosforanów nieorganicznych (PPi), 5'-fosforanu pirydoksalu (PLP), fosfoetanolaminy (PEA) – w surowicy. Obraz kliniczny jest niejednorodny, zależy od głębokości defektu genetycznego i obejmuje: bóle kostno-stawowe, zaburzenia stomatologiczne, kamicę nerkową, złamania patologiczne, chondrokalcynozę, drgawki i niewydolność oddechową. U dorosłych w postaciach poronnych objawy kliniczne są łagodne, łatwe do przeoczenia, a badania laboratoryjne i obrazowe niespecyficzne. W testach laboratoryjnych najczęściej obserwuje się niskie stężenie ALP, hiperkalcemię, hiperkalcjurię oraz wtórnie zmniejszone stężenie parathormonu (PTH). Gęstość mineralna kości (*bone mineral density*, BMD) w badaniu densytometrycznym jest obniżona, co prowadzi do deformacji kości i patologicznych złamań [2]

(tabela 1). Diagnoza HPP opiera się na badaniu genetycznym [3] i badaniach laboratoryjnych (przede wszystkim niskiej aktywności fosfatazy alkalicznej) (tabela 2). Leczenie dorosłych jest głównie objawowe.

Celem pracy jest prezentacja trudności diagnostycznych i błędów terapeutycznych wynikających z nieprawidłowego rozpoznania osteoporozy na przykładzie opisu przypadku.

Tabela 1. Charakterystyczne objawy podmiotowe i przedmiotowe występujące u pacjentów z hipofosfatazją oraz badania pomocnicze w diagnostyce

A. Objawy podmiotowe i przedmiotowe	
Ze strony układu kostnego	Ogólnoustrojowe
deformacja kości	bóle o różnym umiejscowieniu
złamania patologiczne	drgawki
objawy osteomalacji	kamica nerkowa lub nefrokalcynoza
deformacja / przedwczesna utrata zębów	osłabienie siły mięśniowej
B. Badania pomocnicze	
	niska aktywność fosfatazy alkalicznej
	zwiększone stężenie substratów fosfatazy zasadowej (PLP, PPI, PEA)
Badania laboratoryjne	hiperkalcemia
	hiperkalciuria
	wtórne zmniejszenie stężenia parathormonu
	podwyższone stężenie witaminy B6
	RTG: znaczna hipomineralizacja kośćca
Badania obrazowe	DXA: niskie BMD / T-score w zakresie kręgosłupa i bliższego końca kości udowej
Badania genetyczne	mutacja genu <i>TNALP</i>

PLP – 5'-fosforan pirydoksalu; PPI – pirofosforany nieorganiczne; PEA – fosfoetanolamina; DXA – dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska; BMD – gęstość mineralna kości

Źródło: opracowanie własne na podstawie [2].

Tabela 2. Przyczyny niskiej aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy

Przyczyny	
Odwracalne, przejściowe	Nieodwracalne, trwałe
niedobór witaminy C	celiakia
zatrucie witaminą D	zespół Cushinga
niedobór cynku lub magnezu	wrodzona łamliwość kości typu 2
ciężka niedokrwistość	szpiczak mnogi
niedoczynność tarczycy	anemia złośliwa
zespół mleczno-alkaliczny	choroba Wilsona
operacja pomostowa serca (CABG)	
nieprawidłowe pobranie krwi (oxalate, EDTA)	

Źródło: opracowanie własne na podstawie [1].

## Opis przypadku

69-letni pacjent, leczony od 10 lat w ramach opieki podstawowej, zgłosił się do Poradni Leczenia Osteoporozy z powodu wieloletnich, nieustępujących bólów kostno-stawowych celem modyfikacji leczenia. Osteoporozę rozpoznano na podstawie badania densytometrycznego (DXA) w 58 r.ż. Chory przez ok. osiem lat był leczony bisfosfonianami (alendronianem, następnie risendronianem) i przez rok denosumabem. W wywiadzie zgłaszał złamanie lewego przedramienia w odcinku dystalnym, przedwczesną, nieurazową utratę zębów oraz nawracającą kamicę nerkową. Z tego powodu wysnuto podejrzenie wtórnej przyczyny osteoporozy i przeprowadzono pogłębioną diagnostykę różnicową. Na podstawie dostępnej dokumentacji w badaniach laboratoryjnych stwierdzono – obecną od wielu lat – niską aktywność ALP, co naprowadziło na rozpoznanie. Stężenie wapnia całkowitego było graniczne, a stężenia fosforu nieorganicznego, 25(OH)D oraz parathormonu – prawidłowe. Badania DXA kręgosłupa i bkku (bliższy koniec kości udowej) spełniały kryteria osteoporozy (tabela 3). U pacjenta stwierdzono dodatkowo niedobór immunoglobuliny IgM, nieistotny klinicznie. W RTG kręgosłupa obecne były cechy osteoporozy. Wykonano badania genetyczne potwierdzając mutację c.1042G>A w genie *TNALP*, rozpoznając tym samym na podstawie całości obrazu HPP. Odstawiono terapię antyresorbcyjną, utrzymano suplementację cholekalcyferolem. Chory pozostaje w obserwacji poradni osteoporozy.

Tabela 3. Wyniki badania densytometrycznego (DXA) kręgow L1–L4 oraz bliższego końca kości udowej (bkku) wykonywane na aparacie Hologic Horizon W w latach 2013–2022

Rok badania	Wiek pacjenta	Kręgi L1–L4			bkku		
		BMD [g/cm <sup>2</sup> ]	T-score	% zmiany BMD w stosunku do pierwszego badania	BMD [g/cm <sup>2</sup> ]	T-score	% zmiany BMD w stosunku do pierwszego badania
2013	58	0,704	-3,5				nie badano
2015	61	0,789	-2,7	+12	0,759	-1,3	
2018	63	0,767	-2,9	+8,9	0,782	-1,1	3,1
2019	64	0,792	-2,7	+12,5	0,782	-1,1	3
2022	68	0,819	-2,5	+16,4	0,795	-1	4,8

BMD – gęstość mineralna kości

Źródło: dokumentacja medyczna pacjenta.

## Podsumowanie

U pacjentów z niską aktywnością ALP, idiopatycznymi bólami mięśniowo-szkieletowymi i patologicznymi złamaniami, należy brać pod uwagę HPP jako

przyczynę dolegliwości. Aktualnym problemem dorosłych pacjentów jest błędne rozpoznanie osteoporozy na podstawie badania DXA i zastosowanie leków antyresorpcyjnych, które mogą dodatkowo obniżać stężenie ALP w surowicy, zwiększając ryzyko złamań [4]. W opisywanym przypadku upłynęło 10 lat do postawienia prawidłowego rozpoznania mimo zgłaszanych przez pacjenta dolegliwości, które były interpretowane jako objawy choroby zwyrodnieniowej. Brak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych HPP dodatkowo utrudnia rozpoznanie. Od 2024 r. dostępne są jedynie kryteria klasyfikacyjne (tzw. małe i duże) HPP [5]. Badanie fosfatazy alkalicznej nie jest rutynowo wykonywane w diagnostyce zaburzeń kostnych, a jej niskie wartości często są ignorowane jako nieistotne klinicznie. Tymczasem może to być jedyny nieprawidłowy parametr gospodarki wapniowo-fosforanowej. Istnieją także postaci HPP z prawidłowym stężeniem ALP. W tym przypadku lepszym parametrem predykcyjnym HPP może być podniesione stężenie witaminy B6 jako substratu ALP [6]. Leczenie bisfosfonianami oraz prawdopodobnie denosumabem może prowadzić do niepożądanych skutków ubocznych, takich jak hipomineralizacja kości [1,7,8]. W opisywanym przypadku takie potencjalnie jatrogenne leczenie było stosowane przez osiem lat. Jednak w trakcie terapii nie obserwowano działań niepożądanych, a nawet zaobserwowano wzrost BMD. Nie oznacza to jednak poprawy jakości tkanki kostnej.

Aktualne leczenie HPP dorosłych polega na zmniejszaniu objawów i zapobieganiu powikłaniom. Dostępna asfotaza alfa (ludzki rekombinowany analog naturalnej ALP) jest stosowana u dzieci z ciężkimi postaciami choroby [7]. Asfotaza jest przykładem etiotropowego, długoterminowego leczenia zastępującego dysfunkcyjny enzym z udokumentowaną redukcją zgonów i powikłań w 5-letniej obserwacji [9]. U dorosłych trwa prospektywne badanie kliniczne w tym wskazaniu, z planowanym terminem zakończenia w 2029 r. [10]. Objawy spowodowane odkładaniem się kryształów (ból stawów) mogą być kontrolowane za pomocą niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub glikokortykoidów (GKS). Rekomendowana jest suplementacja witaminą D oraz cynkiem, który jest kofaktorem *TNALP*, ale to ostatnie wskazanie jest słabo udokumentowane [11]. Leki działające anaboliczne, jak analogi parathormonu i romosozumab poprawiają gęstość mineralną kości [12]. Opublikowane badania w tym wskazaniu są jednak kazuistyczne, a wnioski niejednoznaczne [1–3]. W praktyce klinicznej najistotniejszym wyzwaniem pozostaje jednak postawienie prawidłowego rozpoznania, zwłaszcza u chorych z „osteoporozytycznym” fenotypem choroby. Niewątpliwie szerokie oznaczenie aktywności ALP i prawidłowa interpretacja jej obniżonej wartości pozostaje podstawowym elementem postępowania diagnostycznego.

## Bibliografia

1. Whyte MP. *Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment*. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12(4): 233–246, <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.14>.
2. Durrrough C, Colazo JM, Simmons J, Hu J-R, Hudson M, Black M, de Riesthal M, Dahir K. *Characterization of physical, functional, and cognitive performance in 15 adults with hypophosphatasia*. Bone. 2021; 142: 115695, <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115695>.
3. Salles JP. *Hypophosphatasia: Biological and Clinical Aspects, Avenues for Therapy*. Clin Biochem Rev. 2020; 41(1): 13–27, <https://doi.org/10.33176/AACB-19-00031>.
4. Tsiantouli E, Biver E, Chevalley T, Petrovic R, Hannouche D, Ferrari S. *Prevalence of Low Serum Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia in Adult Patients with Atypical Femur Fractures*. Calcif Tissue Int. 2022; 110(6): 703–711, <https://doi.org/10.1007/s00223-022-00949-1>.
5. Khan AA, Brandi ML, Rush ET, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, Alsarraf F, Bacrot S, Dahir KM, Dandurand K, Deal C, Ferrari SL, Giusti F, Guyatt G, Hatcher E, Ing SW, Javaid MK, Khan S, Kocijan R, Linglart A, M'Hiri I, Marini F, Nunes ME, Rockman-Greenberg C, Roux C, Seefried L, Simmons JH, Starling SR, Ward LM, Yao L, Brignardello-Petersen R, Lewiecki EM. *Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults*. Osteoporos Int. 2024; 35(3): 431–438, <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06844-1>.
6. Olde Loohuis LM, Albersen M, de Jong S, Wu T, Luykx JJ, Jans JJM, Verhoeven-Duif NM, Ophoff RA. *The Alkaline Phosphatase (ALPL) Locus Is Associated with B6 Vitamer Levels in CSF and Plasma*. Genes. 2019; 10(1): 8, <https://doi.org/10.3390/genes10010008>.
7. Villa-Suárez JM, García-Fontana C, Andújar-Vera F, González-Salvatierra S, de Haro-Muñoz T, Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. *Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization*. Int J Mol Sci. 2021; 22(9): 4303, <https://doi.org/10.3390/ijms22094303>.
8. Rauf MA, Kotecha J, Moss K. *Reducing diagnostic delay in hypophosphatasia: a case series of 14 patients presenting to general rheumatology*. Osteoporos Int. 2023; 34(9): 1647–1652, <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06749-z>.
9. Tournis S, Yavropoulou MP, Polyzos SA, Doulgeraki A. *Hypophosphatasia*. J Clin Med. 2021; 10(23): 5676, <https://doi.org/10.3390/jcm10235676>.
10. *Prospective, Longitudinal, Observational Registry of Adult Patients With Hypophosphatasia (REG-HYPO) (REGHYPO)*. National Library of Medicine – ClinicalTrials.gov; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05596539?cond=hypophosphatasia&rank=2#collaborators-and-investigators> [dostęp: 24.03.2024].
11. Wiedemann P, Schmidt FN, Amling M, Yorgan TA, Barvencik F. *Zinc and vitamin D deficiency and supplementation in hypophosphatasia patients – A retrospective study*. Bone. 2023; 175: 116849, <https://doi.org/10.1016/j.bone.2023.116849>.
12. Khanjee N, Maalouf NM. *Romosozumab-aqqg in the Treatment of Osteoporosis in a Patient With Hypophosphatasia*. J Endocr Soc. 2022; 6(12): bvac159, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac159>.

## Adult hypophosphatasia. Diagnostic difficulties and potential therapeutic errors based on a case report

### Abstract

Hypophosphatasia (HPP) is a rare, genetically inherited metabolic disorder caused by a mutation in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase (*TNALP*) gene leading to loss of its function. The clinical presentation is highly heterogeneous, with mild forms often being asymptomatic for long periods. In adults, involvement of bone tissue leads to demineralization, which may result in a misdiagnosis of osteoporosis. In a 69-year-old patient, osteoporosis was initially diagnosed on the basis of abnormal densitometry results and antiresorptive therapy was initiated. Due to bone and joint pain, the patient was admitted to an osteoporosis outpatient clinic, where HPP was diagnosed due to low alkaline phosphatase (ALP) levels, *TNALP* gene mutation, kidney stones, and early tooth loss. Denosumab therapy was discontinued, while vitamin D supplementation was maintained. This paper emphasizes the necessity of a detailed differential diagnosis, especially in patients with an "osteoporotic" phenotype of the disease, in order to avoid iatrogenic use of antiresorptive medications.

**Key words:** hypophosphatasia, alkaline phosphatase, osteoporosis, bisphosphonates, denosumab