



HÜPOFOSFATAASIA

ORPHA: 436 OMIM #146300, #241500, #241510

Esinemissagedus: raskematel alatüüpidel 1/300 000, mõõdukatel 1/6300

Ülevaade

Hüpofosfataasia (HPP) on haruldane geneetiline metaboolne haigus, millele on iseloomulik seerumi aluselise fosfataasi aktiivsuse vähenemine ja häirunud mineralisatsioon ning muskuloskeletaalvalud (luu- ja lihaskonna valud). Haigusel on kuus peamist alatüüpi, mida eristatakse enamasti vanuse alusel, mil sümptomid esmakordselt tekivad: perinataalne, infantiilne, lapseea mõõdukas, lapseea kerge, täiskasvanu ja odontohüpofosfataasia alatüüp.

Tekkepõhjused

Hüpofosfataasia põhjuseks on muutus *ALPL* geenis (1p36.12). Geen kodeerib mitte-koespetsiifilist aluselist fosfataasi (TNSALP), millel on oluline roll kasvamisel ja luude ning hammaste arengus. Ensüüm on aktiivne ka mitmes muus koes, sealhulgas maksas ja neerudes. Selle ensüümi ülesanne on eemaldada hapnikukogumikke ja fosforiaatomeid teistelt molekulidelt. Mineralisatsioon on äärmiselt oluline protsess tugevate luude ja hammaste tekkeks ning mineralisatsiooniks on vaja mitte-koespetsiifilist aluselist fosfataasi. Mineralisatsiooni käigus luud ja hambad võtavad endasse kaltsiumi ja fosforit, mida on vaja nende tugevuseks ja vastupidavuseks.

Kliiniline pilt

Sümptomid ja haiguse avaldumine on väga varieeruvad. Varajane piimahammaste kadu on tihti esimene sümptom lastel. Lastel võib esineda lühike kasv, sissepoole või väljapoole vajuvad põlved, suurenenud hüppe- ning randmeliigesed ja ebanormaalsused kolju kujus. Täiskasvanute vormile on iseloomulik luude pehmenemine ehk osteomalaatsia. Täiskasvanutel esinevad luumurrud võivad viia kroonilise valuni. Täiskasvanutel on oht enneaegseks jäävhammaste kaoks ja liigesevaluks, -põletikuks. Alatüüpide kirjeldused on välja toodud tabelis 1.

Tabel 1. HPP alatüüpide kirjeldused

Perinataalse alatüübi korral on olematu või väga vähene seerumi aluselise fosfataasi aktiivsus, mis viib juba üsasisesse väga tugeva mineralisatsiooni häirumiseni. Iseloomulik on lühikesed kaardunud jäsemed, alaarenenud roided ja rinnakudeformatsioonid. Mõned rasedused lõppevad surnultsünniga. Sündinud lapsed vajavad kohest meditsiinilist sekkumist ja hingamisfunktsiooni toetamist.

Infantiilse alatüübi korral ei pruugi sünnil märgatavaid sümptomeid esineda, kuid need tekivad esimese 6 elukuu jooksul. Tavaliselt on esmane probleem aeglane kasv ja madal kehakaal. Mõnikord sulguvad koljuõmblused enneaegselt (kraniosünostoos) ning see võib

viia peakuju muutusteni ja koljusisese rõhu tõusuni. Imikutel esinevad pehmed, nõrgenenud ja moonutatud luud. Haigusest haaratud imikutel esinevad tihti roiete ja rinnaku deformatsioonid, mis on riskifaktor kopsupõletiku tekkeks. Haigusele on omane ka madal lihastoonus ehk hüpotoonia ning lapsed paistavad loiid. Ravita lühike kasv ja skeletideformatsioonid püsivad eluaegselt.

Lapseea alatüüp on väga varieeruva kliinilise pildiga. Vahel kujuneb lastel kraniosünostoos (koljuluude enneaegne sulgumine) ja koljusisene rõhu tõus. Skeletideformatsioonid avalduvad enamasti 2-3 eluaasta vahel. Võib esineda liigese- ja luuvalu ning raskused kõndima õppimisel ja hiljem tekkiv paterdav kõnnak. Haigus võib leeveneda ning hilisemas eas põhjustada uuesti tüsistusi. Sage on piimahammaste välja langemise algus enne 5. eluaastat.

Täiskasvanuea alatüüp avaldub peamiselt osteomalaatsiana ja luuvaluna ning varaste hammaste kaona, kuid kliiniline pilt on indiviiditi väga erinev. Sageli tekivad stressmurrud, eriti jalgades.

Haiguse kõige leebem alatüüp on **odontohüpopofosfataasia**, mille korral esinevad hammaste arenguanomaaliad ning enneaegne hammaste välja kukkumine, kuid ei esine muid skeletikaebusi.

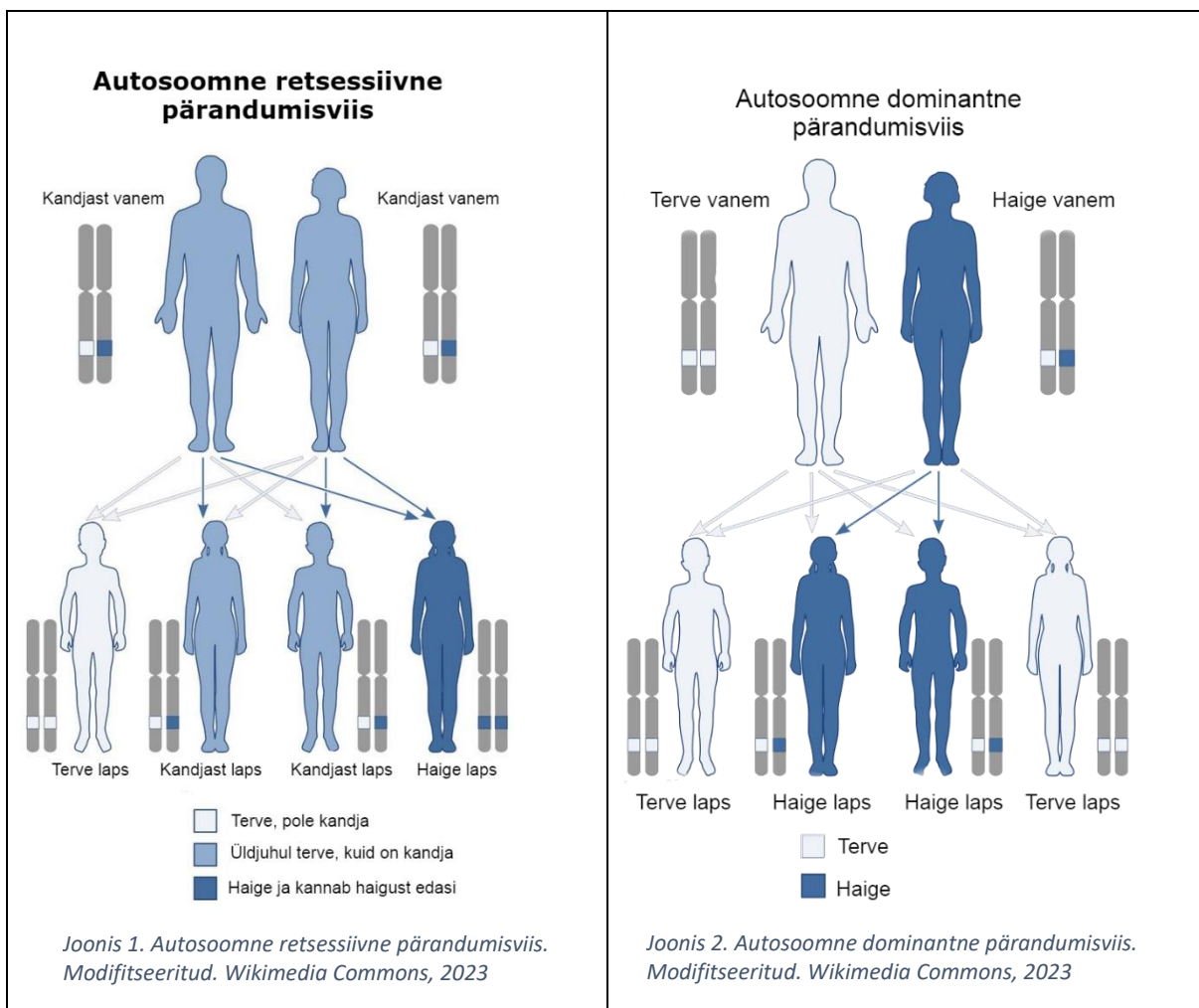
Väga haruldase alatüübi **pseudohüpopofosfataasia** korral on rutiinsetes kliinilise vere uuringutes aluselise fosfataasi väärtus normis, kuid esinevad haiguse sümptomid.

Pärandumine

Rasket kliinilist pilti tekitavad alatüübid päranduvad autosoom-retsessiivselt (joonis 1). Haigus avaldub, kui haigestunud on mõlemas geenialleelis ehk geenikoopias haigust põhjustav muutus. Kui ühes alleelis on haigust põhjustav muutus, kuid teine alleel on muutusetu, siis on tegemist haiguse kandlusega. Kahel haiguse kandjal on iga raseduse korral 25% risk haigusega lapse sünniks.

Kergemat ja mõõdukat kliinilist pilti tekitavad alatüübid päranduvad autosoom-dominantselt (joonis 2). Sel juhul on järglastel 50% tõenäosus pärida haigusseoseline muutus.

Mõlema pärandumisviisi korral *de novo* ehk uustekkelised muutused on haruldased. Haigus on väga varieeruva avaldumisega ning autosoom-dominantse pärandumisviisi korral võib olla haige lapse vanemal sama muutuse korral väga minimaalsed sümptomid.



Jälgimine ja ravi

2015. aastal FDA poolt esimene heaks kiidetud HPP ravim *Strensiq* on kasutusel lapseas alanud hüpofosfaasia pikaajaliseks raviks. *Strensiq* sisaldab toimeainena alfaasfotaasi (AF). AF on TNSALP ensüüm, mis asendab organismis puuduva ensüümi ja vähendab rakuväliste substraatide (PLP, PPI) kuhjumist. AF tugevdab luustiku, parandab hingamisfunktsiooni ja vähendab kõnnakuhäireid. *Strensiq* on alates 2025.a Eestis soodusravimite nimekirjas.

Toetav ravi on suunatud sümptomite leevendamisele ja komplikatsioonide ennetamisele. Mittesteroidsetest põletikuvastastest ainetest (MSPVA, NSAID) võib olla abi luu- ja liigesvalude korral. Intrakraniaalse hüpertensiooni (koljusisese rõhu tõusu) korral võib vaja olla paigaldada šunt. Füsioteraapia ning tegevusteraapia on vägagi soovitatud. Hambaarsti regulaarsed vastuvõttud on äärmiselt olulised. Patsiendid peaksid vältima bisfosfonaatide kasutamist, kuna need võivad haigust süvendada.

Prognosis

Perinataalne alatüüp on pea alati surmaga lõppev esimesete elupäevade või –nädalate jooksul. Infantiilse alatüübi korral tõstavad suremusrisiki hingamisfunktsiooni poolset tüsistused. Arvatakse, et lapsea, täiskasvanu ja odontohüpofosfaasia alatüüpide korral

eluea pikkus pole mõjutatud. Lapseas algavate hüpofosfataaside prognoosi mõjutab varajane ravi alustamine.

Kasutatud kirjandus

NORD - <https://rarediseases.org/rare-diseases/hypophosphatasia/>

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

OMIM - <https://www.omim.org/>

MedLinePlus - <https://medlineplus.gov/>