

## NADİR BİR HASTALIK: HİPOFOSFATAZYA\*

### ÖZET

Hipofosfatazya Otozomal Dominant veya Otozomal resesif genetik geçiş gösteren nadir görülen ilerleyici bir metabolik hastalıktır. Etkilenen kişilerde kemik gelişiminde bozukluklar görülebilir. Süt çocuklarında Raşitizm tanısı konabilir. Belirtiler gençlik döneminde geçebildiği gibi orta yaş döneminde Osteopeni veya Osteoporoz şeklinde ortaya çıkar. Uzun dönem takibinde çeşitli uzmanlık alanlarının konsültasyon veya muayeneleri ile komplikasyonları minimize edilmeye çalışılır. Ufukta yeni tedaviler vardır, fakat kemik hastalıkları için kullanılan bazı ilaçları bu hastalarda kullanmak kontraendikedir. Risk altındaki akrabalar seçenekleri değerlendirmek ve kalıtımın şeklini belirlemek için genetik uzmanlarına gönderilmelidir.

Hipofosfatazya Otozomal Dominant veya Otozomal Resesif genetik geçiş gösteren nadir görülen ilerleyici bir metabolik hastalıktır. Etkilenen hastalarda normal olmayan kemik gelişimi olabilir. Süt çocuklarında Raşitizm (yanlış tanı) tanısı konabilir. Gençlik Döneminde belirtiler geçer ve orta yaşlarda Osteopeni ve Osteoporoz şeklinde kendini gösteren kemik anormallikleri görülebilir. Uzun dönem tedavide çeşitli uzmanlık alanlarınca yapılan muayene ve konsültasyonlarla komplikasyonlar minimize edilmeye çalışılır. Ufukta yani tedaviler vardır fakat kemik hastalıkları için kullanılan bazı ilaçları bu hastalarda kullanmak kontraendikedir. Risk altındaki akrabalar seçenekleri değerlendirmek ve kalıtımın şeklini belirlemek için Genetik Uzmanlarına gönderilmelidir.

### KLİNİK VAKA

30 yaşlarında zayıflamış dişler (sağlam diş köklerine rağmen diş kaybı), omuz-kaburga ve topuk ağrıları gibi belirsiz şikâyetleri de içeren kemik ağrıları, Latent Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu, kronik yorgunluk, Fibromiyalji belirtileri mevcut olan bir bayan hasta, hastanın bakısı olan hemşireye son zamanlarda Oregon eyaletinde katıldığı bir konferansta bir ilaç firması temsilcisi tarafından genel bir konuşma esnasında belirtilerin gözden geçirilmesi ve laboratuvar testleri önerileri yapılarak nadir görülen bir kemik hastalığından bahsedilmiş.

---

\*Makalenin orijinaline erişmek için bkz. Rodney W. Hicks, Leah Umnitz, Diane C. Seibert, "Hypophosphatasia: A Rare Disorder", Journal of the American Association of Nurse Practitioners, c. 30, s. 11 (2018): 600- 602. [https://journals.lww.com/jaanp/Abstract/2018/11000/Hypophosphatasia\\_\\_A\\_rare\\_disorder.3.aspx](https://journals.lww.com/jaanp/Abstract/2018/11000/Hypophosphatasia__A_rare_disorder.3.aspx). Son ulaşma tarihi 27 Şubat 2020. İngilizce'den çeviren. Uzm. Dr. Ahmet Dalmızrak.

Hemşire bu konuşmayı hastasıyla paylaşmış ve son zamanlarda yapılan ayrıntılı laboratuvar testlerinin gözden geçirmiş ve düşük serum alkali fosfataz seviyesi dışında her şey normalmiş. Hastanın kemik ağrısı, diş kayıpları ve kronik yorgunluk şikayetleri olan iki çocuğunun da olması nedeniyle hastanın ve çocuklarının bu nadir görülen genetik kemik hastalığı olup olmadığını merak etmiş. Bunu belirlemek için aşağıdaki laboratuvar testlerini istemiş.

- İdrarda
  - Fosfoetanolamin
  - İnorganik pirofosfat
- Serumda
  - Piridoksal 5-fosfat
  - Total alkalın fosfataz
  - Paratiroid hormon
  - D vitamini (25-Hidroksi ve 1,25 dihidroksi)
  - Paratiroidhormon (nPTH)
  - Kalsiyum
  - İyonize kalsiyum
  - İnorganik fosfat

Üç hastanın hepsinde de belirgin laboratuvar anormallikleri vardı.

### **Normal Olanlar**

- Paratiroid hormon
- D vitamini
- nPTH
- Kalsiyum ve ionize kalsiyum
- İnorganik fosfat

### **Yüksek Olanlar**

- İdrar Fosfoetanolamin (PEA)
- İdrarda Pirofosfat (PPI)
- Serumda Pirodoksal 5 fosfat (PLP)

### **Düşük**

- Total Alkalen Fosfataz (ALP)

Laboratuvar testleri HPP tanısını koymak için yeterli olsa da genetik testler ile doğrulandı. Üç hasta da 1. Kromozom 1p36.12 de bulunan ALPL geninde hatalı varyant (c.1133A>T) için heterozigot olduğu görüldü.

**Tablo1: HPP’de sınıflandırma, başlangıç ve kalıtım modelleri**

Sınıflama	Başlangıç	Kalıtım	Başlıca özellikler
Gebeliğin 20. Haftasından doğuma kadar geçen süre (Perinatal)(Ölümcül)	Rahimde (Uterusta)	Otozomal resesif	Hipemineralizasyon osteokondral çıkıntılar (kemik dikenleri gibi)
Perinatal (İyi Huylu)	Rahimde (Uterusta)	Otozomal resesif veya dominant	Uzun kemiklerde eğiklik, benign postnatal dönem
İnfantil çocukluğu)	(Süt <6 ay (6 aydan önce)	Çoğunlukla otozomal resesif	Kroniosinostozis (Kafa kemiklerinin erken kaynaması) Raşitik kaburgalar, hiperkalsiüri (idrarda kalsiyum fazlalığı)
Çocukluk (Juvenile)	>6 ay (6 aydan sonra)	Otozomal resesif veya dominant	Kısa boyluluk, iskelet bozukluğu, kemik ağrıları/ kırıkları
Yetişkin	≥18 yaş	Otozomal dominant veya resesif	Stres kırıkları; metatarsal tibia; kondrokalsinezis
Odonto Hipofosfatazya		Otozomal dominant ya da resesif	Alveolar kemik kaybı (dişlerin köklerini saran kemik)

## HİPOFOSFATAZYA

Hipofosfatazya Otozomal resesif formu daha şiddetli olmak üzere, Otozomal dominant ve Otozomal resesif genetik geçiş gösteren ilerleyici nadir görülen bir metabolik hastalıktır. 6 Klinik formunda da kemik ve diş mineralizasyon bozuklukları içeren farklı derecelerde renal, muskuloskeletal (kas-iskelet sistemine ait) ve nörolojik bulguları vardır. Düşük serum ve kemik ALP aktivitesi tüm formlarında mevcuttur.

Klinik formları, başlangıcı ve genetik geçişleri Tablo 1’de açıklanmıştır.

Etkilenmiş kişilerde kemik gelişimi bozukluğu olabilir ve bu genellikle belirgin radyolojik bulgu olarak görülür. Çocuklar infantil raşitizm tanısı almış olabilir. Kemik yoğunluğu arttığından gençlik çağında belirtiler geçebilir ve kemik bozuklukları orta yaşlarda

Osteopeni ve Osteoporoz olarak kendini gösterir. Alveolar kemik kaybı genellikle önce orta kesici dişin kaybıyla süt dişlerinin erken kaybına yol açar.

### **Etyoloji ve İnsidans (Sebebi ve Görülme Sıklığı)**

Hipofosfatazya karaciğer, böbrek ve kemikte kendini gösteren non-spesifik doku ALP izoenzimi (TNSALP) aktivitesinin azalması ile kendini gösteren ALPL fonksiyonun kaybindan kaynaklanır. ALPL geninin 340'tan fazla varyantı tanımlanmıştır. Manitoba'nın Mennonit topluluğunda (Manitoba-orta Kanada'da yer alır, buraya Rusya'dan göç eden Mennonit topluluğunda) en yüksek sıklık mevcuttur. (şiddetli perinatal formu için taşıyıcı oranı 1,25'dir) ve en az görülme sıklığı ise Afrika kıtasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde HPP "nadir hastalık" grubuna girer. (200.000'den az kişide görülür olarak tanımlanır).

### **Yetişkinlerde HPP tanısı**

Yukarıdaki vakamızda olduğu gibi, yetişkinler orta yaş grubunda tekrarlayan kemik ağrıları (genellikle ayak ağrısı) ve metatarsal stres kırıklarının yavaş iyileşmesi şikayetleri sonrasında HPP tanıları konulur. Ayırıcı tanı yaşa göre (çocuk, erişkin vs) değişiklik gösterir. HPP'yi diğer hastalıklardan ayırt etmekte kemik hipomineralizasyonu ve sürekli düşük serum Alkalen Fosfataz enzim aktivitesi yardımcı olur. Yaşa göre ayrıntılı ayırıcı tanı listesi HPP üzerine Gene Reviews makalesinde bulunabilir.

### **Tedavi ve İzlem**

İlk tanı konulduktan sonra genetik danışmanı ve klinik genetikçi ile hastalığın düzeyini bulabilmek için yapılan tanısal testler baz alınarak yapılması gerekenler:

- Böbrek Fonksiyonu: BUN ve serum kreatinin
- Raşitizm: Serum kalsiyum, Fosfor, Magnezyum, D vitamini (25 OH) ve (1.25 (OH)<sub>2</sub>) Paratiroid Hormon (N-terminal bölümü)
- Prognozu belirlemek için çocuklarda (süt çocuğu) pulmoner fonksiyon (şiddetli vs benign tip)
- Röntgen incelemesi: Kraniosinostozis (Kafa kemiklerinin kaynaması-birleşmesi)
- Diş muayenesi
- Ortopedi muayenesi

Uzun süreli izlemde komplikasyonları minimize etmek üzerine konsültasyonlar, Endokrinoloji, Nefroloji, Ortopedi, Ağrı Yönetimi, Diş Hekimliği ve Fizik Tedavi muayeneleri, periyodik olarak önerilir. Düşük dozda egzersiz, kalsiyum ve D vitamini takviyesi HPP konusunda uzmanlaşmış doktorların takibinde koruyucu önlemlerin alınması tavsiye edilir. Ufukta yeni tedaviler mevcut olup (Strensiq) Asfotaz alfa enzimi yerine koymak amacıyla spesifik olarak geliştirilen ilk ilaç Ekim 2015’de Amerikan FDA kurumunca perinatal, süt çocukluğu ve juvenil dönemde başlangıç gösteren çocuklar için onaylanmıştır. Strensiq haftada 1 kez subkütan (derialtı) olarak uygulanır ve uzun dönem etkinliği konusunda çalışmalar devam etmektedir. Genel olarak kemik bozukluklarında kullanılan bazı ilaçlar bu hasta grubunda kontraendikedir. Bisfosfonatlar (Fosamax), aşırı D vitamini ve Teriparatide (Rekombinant insan paratiroid hormonu) önerilmez ve kontraendikedir. Çünkü infantil (süt çocuğu) HPP hastalarında bu ilaçlar kemik kırığı riskini arttırabilir, tümöre yol açabilir ve hiperkalsemiyi daha da şiddetlendirebilir.

Tüm genetik rahatsızlıklarda olduğu gibi risk altındaki akrabalar kalıtsal modu belirlemek ve üreme, tarama ve gözetim seçeneklerini konuşmak için genetik uzmanlarına sevk edilmelidir.

### Referanslar

- Bianchi, M. L. (2015). Hypophosphatasia: An overview of the disease and its treatment. *Osteoporosis International*, 26, 2743–2757.
- Linglart, A., & Biosse-Duplan, M. (2016). Hypophosphatasia. *Current Osteoporosis Reports*, 14, 95–105.
- Mornet, E. (2007). Hypophosphatasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2, 40.
- Mornet, E., & Nunes, M. E. (1993). Hypophosphatasia. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. Stephens & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews((R))*. Seattle, WA. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/>.
- Rockman-Greenberg, C. (2013). Hypophosphatasia. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 10(Suppl 2), 380–388.

Shapiro, J. R., & Lewiecki, E. M. (2017). Hypophosphatasia in adults: Clinical assessment and treatment considerations. *Journal of Bone and Mineral Research*, 32, 1977–1980.

Whyte, M. P., Coburn, S. P., Ryan, L. M., Ericson, K. L., & Zhang, F. (2018). Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology. *Bone*, 110, 96–106.

