

# Scheda informativa sull'ipofosfatasia (HPP)

## Panoramica sulla HPP

L'ipofosfatasia, o HPP, è una malattia metabolica ereditaria estremamente rara e progressiva, per la quale i pazienti manifestano effetti gravi a carico di molteplici sistemi dell'organismo e affrontano complicanze debilitanti o potenzialmente fatali.<sup>1,2</sup> Si caratterizza per un difetto di mineralizzazione ossea, che può dar luogo a deformità delle ossa e ad altre anomalie scheletriche, nonché per complicanze sistemiche quali grave debolezza muscolare, crisi convulsive ed insufficienza respiratoria con conseguente decesso.<sup>1-3</sup>

L'HPP può colpire sia gli uomini che le donne di tutte le età e può avere esiti gravi in qualsiasi fase della vita.<sup>1</sup> Molti pazienti affetti da HPP presentano ossa deboli o molli, con conseguenti fratture frequenti, nonché deformità scheletriche.<sup>1-3</sup> Tali anomalie possono impedire la crescita nei bambini e continuare a compromettere la capacità di un individuo a svolgere le normali attività quotidiane, come camminare, correre, saltare, stare in piedi e salire le scale.<sup>4-5</sup>

Segnatamente, i lattanti e i bambini piccoli possono presentare sintomi di HPP gravi, quali crisi convulsive e insufficienza respiratoria.<sup>1</sup> Storicamente, nei lattanti che manifestavano il loro primo sintomo di HPP entro i primi sei mesi di vita il tasso di mortalità era molto alto: il 73% intorno ai cinque anni di età.<sup>6</sup>

## Cause

L'HPP è una malattia ereditaria dovuta a un difetto (mutazione) nel gene che codifica la produzione di un enzima noto come TNSALP (Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase [fosfatasi alcalina non specifica del tessuto]).<sup>1,7</sup> Ne consegue un basso livello dell'attività della fosfatasi alcalina (FA).<sup>1,7,8</sup> Quando la FA funziona normalmente, consente a due minerali fondamentali, il calcio e il fosfato, di legarsi insieme per formare ossa ben mineralizzate.<sup>7,9</sup> Nei pazienti affetti da HPP, tuttavia, l'attività della FA è bassa, con conseguente inadeguata mineralizzazione di calcio e fosfato dell'osso in formazione.<sup>10</sup> Inoltre, il calcio e il fosfato possono accumularsi in altre sedi in tutto l'organismo, provocando danni a carico delle ossa e degli organi.<sup>10</sup>

## Conseguenze

I segni e i sintomi dell'HPP possono variare da paziente a paziente e possono includere problemi a livello delle ossa, del sistema nervoso centrale, dei muscoli, delle articolazioni, dei polmoni, dei denti e dei reni.<sup>1,8</sup> A causa della natura progressiva della malattia, possono presentarsi nuovi sintomi ad ogni età e la sintomatologia può peggiorare nel tempo, provocando una significativa invalidità.<sup>1</sup> Gli effetti causati dall'HPP sulle diverse parti del corpo possono includere:

### Ossa

- Ossa indebolite o fragili<sup>3,11</sup>
- Rachitismo correlato all'HPP<sup>1</sup>
- Fratture frequenti, soprattutto del femore, delle ossa dei piedi e delle dita dei piedi.<sup>1</sup>

Un'indagine con valutazioni riferite dai pazienti condotta su 125 individui adulti affetti da HPP (tra cui vi erano pazienti sia con la forma della malattia a esordio adulto sia con la forma a esordio infantile), ha rivelato una media di circa 13 fratture nel corso dell'intera vita<sup>5</sup>

- Fratture che non guariscono adeguatamente<sup>1,12</sup>
- Gambe arcuate<sup>1</sup>
- Dolore osseo persistente<sup>1</sup>
- Necessità di utilizzare dispositivi di assistenza, quali stampelle, deambulatori o sedie a rotelle<sup>1</sup>

### **Muscoli e articolazioni**

- Debolezza muscolare<sup>1</sup>
- Artrite (negli adulti e nei bambini)<sup>1</sup>
- Pseudogotta causata da depositi di calcio nelle articolazioni<sup>1</sup>
- Andatura ondeggiante<sup>1</sup>

### **Costole e polmoni**

- Torace rachitico, una condizione in cui le ossa della gabbia toracica possono non crescere o svilupparsi (formarsi) in maniera adeguata; ciò può dar luogo a iposviluppo polmonare, soprattutto nei bambini.<sup>13</sup> Nella storia naturale, oltre l'80% dei pazienti in età neonatale affetti da HPP con compromissione respiratoria è deceduto<sup>6</sup>
- Complicanze respiratorie gravi che richiedono un dispositivo per la respirazione assistita, soprattutto nei bambini<sup>1,5</sup>
- Polmonite<sup>6</sup>

### **Sistema Nervoso Centrale**

- Craniosinostosi, una condizione in cui le piastre ossee del cranio si saldano prematuramente, conferendo al capo una forma anormale ed eventualmente causando un aumento della pressione intracranica e l'edema del nervo ottico<sup>1,11</sup>
- Crisi convulsive (soprattutto nei bambini piccoli) che possono essere potenzialmente fatali. Storicamente, il 100% dei pazienti in età neonatale che hanno manifestato crisi convulsive responsive alla Vitamina B6 è deceduto<sup>1,14</sup>

### **Reni**

- Accumulo di calcio nei reni (nefrocalcinosi) che può determinare una riduzione della funzionalità renale<sup>1</sup>

### **Denti**

- Perdita prematura dei denti (prima dei 5 anni di età)<sup>1</sup>
- Perdita di denti durante la quale la caduta del dente con la sua intera radice non provoca dolore<sup>9,11</sup>
- Parodontite<sup>15</sup>

### **Diagnosi e trattamento**

Dal momento che l'HPP presenta sintomi simili ad altre malattie più comuni, i ritardi e gli errori nella formulazione della diagnosi sono comuni.<sup>1,16</sup> Tuttavia, la diagnosi di HPP può essere formulata in modo inequivocabile combinando una valutazione clinica completa con una semplice analisi del

sangue per la misurazione della bassa attività della FA, rettificata per età e sesso.<sup>1,15</sup> Porre una diagnosi accurata con la massima tempestività è fondamentale per garantire un trattamento adeguato.<sup>1,15</sup>

#### Bibliografia

1. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013; 10(suppl 2):380-388.
2. Fraser D. Hypophosphatasia. *Am J Med.* 1957;22(5):730-746.
3. Whyte M.P., Greenberg C.R., Salman N., et al. Enzyme-replacement therapy in lifethreatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012;366(10):904-913.
4. Seshia S.S., Derbyshire G., Haworth J.C., Hoogstraten J. Myopathy with hypophosphatasia. *Arch Dis Child.* 1990;65(1):130-131.
5. Weber T., et al. Burden of Disease in Adult Patients with Hypophosphatasia: Results from Patient-Reported Outcomes Surveys. Poster presentato al Endocrine Society Annual Meeting, San Diego, March 5-8, 2015
6. Whyte M.P., Madson K. Phillips D., et al. Alfosfato alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight* doi:10.1172/jci.insight.85971
7. Whyte M.P. Hypophosphatasia: nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian J.P., Raisz L.G., Martin T.J., eds. *Principles of Bone Biology.* Vol. 1. 3<sup>a</sup> ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008:1573-1598.
8. Whyte M.P. Hypophosphatasia. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* Vol. 4. 8<sup>a</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:5313-5329.
9. Whyte M.P. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192:190-200.
10. Beck C., Morbach H., Stenzel M., Collmann H., Schneider P., Girschick H.J. Hypophosphatasia — recent advances in diagnosis and treatment. *Open Bone J.* 2009;1:8-15.
11. Beck C., Morbach H., Wirth C., Beer M., Girschick H.J. Whole-body MRI in the childhood form of hypophosphatasia. *Rheumatol Int.* 2011;31(10):1315-1320.
12. Coe J.D., Murphy W.A., Whyte M.P. Management of femoral fractures and pseudofractures in adult hypophosphatasia. *J Bone Joint Surg Am.* 1986;68(7):981-990.
13. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:40. <http://www.orphandb.com/content/2/1/40>. Accesso 29 febbraio 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/>. Pubblicato il 20 novembre 2007. Aggiornato il 5 agosto 2010. Accesso 31 marzo 2014.
14. 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(6):1655-1661.
15. Mornet E., Nunes M.E. Hypophosphatasia. In: Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K., eds. *GeneReviews.* Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993.
16. Mohn A., De Leonibus C., de Giorgis T., Mornet E., Chiarelli F. Hypophosphatasia in a child with widened anterior fontanelle: lessons learned from late diagnosis and incorrect treatment. *Acta Paediatr.* 2011;100(7):e43-e46.