

# Гипофосфатазия у детей: проблемы диагностики и перспективы лечения

П.В. Новиков

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

## Hypophosphatasia in children: Diagnostic problems and treatment prospects

P.V. Novikov

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлены новейшие данные по гипофосфатазии у детей. Отражены результаты генетических исследований, вопросы патогенеза, клинических проявлений заболевания, вопросы классификации, лечения и профилактики. Особое внимание обращено на возможности клинических испытаний новых, генно-инженерных средств для патогенетической терапии гипофосфатазии — ферментозаместительной терапии.

*Ключевые слова:* дети, гипофосфатазия, моногенные болезни, щелочная фосфатаза, патогенетическое лечение, ферментозаместительная терапия, асфотаза альфа.

The paper gives up-to-date information on hypophosphatasia in children. It represents the results of genetic studies, the pathogenesis, clinical manifestations, classification, treatment, and prevention of the disease. Particular emphasis is placed on whether clinical trials of novel biological agents for the pathogenetic therapy of hypophosphatasia (enzyme replacement therapy) may be conducted.

*Key words:* children, hypophosphatasia, monogenic diseases, alkaline phosphatase, pathogenetic therapy, enzyme replacement therapy, asfotase alfa.

**Г**ипофосфатазия (фосфаэтаноламинурия) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением минерализации скелета (главным образом, костей и зубов) и дефицитом активности сывороточной и неспецифической тканевой (печень, кость, почки, легкие, кишечник) щелочной фосфатазы вследствие инактивирующей мутации в гене *ALPL* [1, 2]. Впервые описана J. Rathbun в 1948 г. [3]. Согласно оценочным данным, распространенность гипофосфатазии составляет 1/300 000 в Европе и 1/100 000 в Канаде.

### Генетические данные

Тяжелые формы заболевания — перинатальная и инфантильная — имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, в отношении других форм — детской и взрослой — типы наследственной передачи не установлены [4]. У гетерозигот тяжелых аутосомно-рецессивных форм заболевания клинические проявления обычно отсутствуют, но часто при биохимическом обследовании обнаруживается умеренное снижение активности щелочной фосфатазы крови и/или повышенная экскреция с мочой фосфоэтанол-

амина [5]. Следует отметить, что описаны случаи с предполагаемым доминантным типом наследственной передачи. При этом развиваются, как правило, легкие, субклинические формы патологии [6].

Тяжелые и среднетяжелые клинические формы гипофосфатазии обусловлены мутациями в гене тканевонеспецифической щелочной фосфатазы (ген *ALPL*). Этот ген локализован на хромосоме 1p36.1 — p34 [7], имеет размер более 50 Кб, состоит из 12 экзонов [8] и тесно сцеплен с геном Rh-фактора [9]. Внедрение современных генных технологий позволило идентифицировать более 280 типов мутаций в гене *ALPL* у больных с гипофосфатазией, что дало возможность лучше понять клиническую вариабельность заболевания [10, 11]. Большинство мутаций представлено миссенс-мутациями, однако обнаружены нонсенс-мутации, сдвиг рамки считывания и др. [12]. Некоторые из этих мутаций были найдены в семьях с летальной гипофосфатазией и выявлены в процессе проведения пренатальной диагностики [13, 14]. Генетические методы и технологии позволяют не только провести пренатальную диагностику заболевания, но также и подтвердить диагноз [15]. Предполагают существование по меньшей мере трех аллелей, сочетание которых обуславливает различные варианты патологии [16].

### Патогенез

Снижение активности щелочной фосфатазы в костной ткани приводит к генерализованной деминерализации, особенно в зонах роста (метафизы),

© П.В. Новиков, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 1:23–26

Адрес для корреспонденции: Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., зав. отделением психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики Научно-исследовательского клинического института педиатрии

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

из-за невозможности использования минеральных солей; наблюдается повышенная экскреция с мочой фосфоэтаноламина и пирофосфата. Причина накопления фосфоэтаноламина в крови и моче остается неясной. Одно из объяснений состоит в том, что фосфоэтаноламин представляет собой естественный субстрат в тканях, который гидролизуется щелочной фосфатазой для высвобождения фосфатных ионов. Вследствие недостатка щелочной фосфатазы фосфоэтаноламин гидролизуется недостаточно, накапливается в крови и выделяется с мочой [17]. Гиперкальциемия обусловлена тем, что абсорбированный кальций не используется для минерализации костного матрикса и накапливается в крови. При почечной недостаточности развивается гиперфосфатемия.

### Клиническая характеристика

Гипофосфатазия отличается выраженной клинической вариабельностью — от тяжелой перинатальной формы, характеризующейся мертворождением или ранней гибелью детей с тяжелыми дыхательными расстройствами, дефектами внутриутробной минерализации скелета и патологическими переломами, до остеомаляции, развивающейся в старшем детском возрасте и у взрослых [1, 4, 18]. Манифестация заболевания может наблюдаться в любом возрасте [19].

В зависимости от типа мутации, способа наследования и сроков манифестации заболевания выделяют 6 главных клинических форм [20]:

1) перинатальная летальная; 2) пренатальная доброкачественная; 3) инфантильная; 4) детская; 5) взрослая; 6) одонтогипофосфатазия.

Для наиболее тяжелых форм, начинающихся внутриутробно или в раннем неонатальном периоде, характерны остеомаляция с тяжелыми деформациями скелета (конечностей, пальцев, ребер, позвоночника) по типу рахитоподобных, выраженные изменения основания черепа, расширение черепных швов, увеличение родничков, отсутствие окостенения костей черепа, тяжелое общее состояние, связанное с гиперкальциемией (мышечная гипотония, рвота, дегидратация, анорексия, повышенная нервная возбудимость, дыхательные расстройства, запоры). Возможна внутриутробная гибель плода, а также гибель детей в раннем неонатальном периоде вследствие выраженных дыхательных расстройств. Обычно это наступает в первые несколько часов или дней (ранняя постнатальная летальность) [21].

**Инфантильная форма** проявляется в первые 6 месяцев жизни и характеризуется рахитическими изменениями скелета, краниосиностозом, деформациями грудной клетки, апноэ, судорогами ( $V_6$ -зависимыми), мышечной слабостью или миопатией, болями, нефрокальцинозом и преждевременной смертностью [19, 22]. Развивающаяся после года детская форма гипофосфатазии характеризуется задержкой роста, деформаци-

ями костей нижних конечностей, преждевременной потерей зубов [4]. Крайне редко наблюдается спонтанное улучшение состояния [23]. У беременных женщин нередко наблюдаются преждевременные роды. Интеллект больных детей обычно сохранен.

**Взрослая форма** отличается поздней манифестацией и более легким течением. Костные деформации, сходные с рахитическими (чаще по типу genu valgum) вследствие остеомаляции, развиваются постепенно и варьируют по степени выраженности. Могут наблюдаться псевдопереломы или истинные переломы при минимальной травме, при этом часто беспокоят мышечные боли и боли в суставах [24, 25]. Преимущественно поражаются нижние конечности, походка больных нарушена, длина тела уменьшена. Нередко обнаруживается краниостеноз, обусловленный преждевременным окостенением черепных швов. Встречаются хондрокальциноз и псевдоподагра, укорочение и искривление длинных трубчатых костей, артропатии [1]. Грудная клетка уменьшена в объеме за счет укорочения ребер. Особенностью аллельного варианта гипофосфатазии — одонтогипофосфатазии — является манифестация заболевания в виде нарушения минерализации дентина зубов и ранней патологии зубочелюстной системы. Патогномичным признаком считается преждевременное выпадение молочных и постоянных зубов в анамнезе. Часто молочные зубы выпадают в возрасте 3 лет. Данный вариант болезни может у взрослых проявляться остеопорозом, повышенной ломкостью костей, ранним выпадением зубов [26].

Существуют варианты заболевания, протекающие бессимптомно, у больных выявляется только сниженная активность щелочной фосфатазы в крови. В более легких случаях гипофосфатазии скелетные изменения развиваются через несколько недель или месяцев после рождения. Чем позже после рождения манифестирует заболевание, тем менее выражены поражения скелета. Кости черепа хорошо минерализованы. Кортикальная часть диафизов длинных трубчатых костей может быть остеопоротичной и истонченной.

### Данные лабораторных и функциональных методов исследования

При биохимическом определении активности щелочной фосфатазы обнаруживается снижение ее активности в лейкоцитах и сыворотке крови (до 3–4 ЕД на 100 мл плазмы при норме 11–20 ЕД на 100 мл), хрящах, костях, слизистой оболочке кишечника, печени, а также выявляется повышенная экскреция фосфоэтаноламина с мочой до 12–14 мг/сут (в норме у здоровых лиц фосфоэтаноламин в моче не определяется). Обычно наблюдается снижение активности щелочной фосфатазы в плазме крови в 3–20 раз по сравнению с нормой. Уровень кальция в крови повышен, особенно при ранних формах заболевания, а уровень

фосфора — нормален. У грудных и маленьких детей уровень кальция может оставаться нормальным.

Рентгенография костей позволяет обнаружить скелетные деформации и признаки остеомалиции, нарушение минерализации костей черепа, иногда переломы трубчатых костей. При тяжелом поражении новорожденного большинство костей рентгенологически не определяется вследствие их малой минерализации [27].

Гистоморфометрические исследования, проведенные у ряда больных с гипофосфатазией, показали нормальное расположение трабекул и тонкие слои остеонной ткани [28]. В отдельных случаях при экскреторной урографии выявляется нефрокальциноз.

### Критерии диагноза

Основными критериями диагноза являются:

- снижение активности щелочной фосфатазы крови,
- низкая активность щелочной фосфатазы в тканях (кости, почки, печень),
- повышенная экскреция фосфоэтаноламина с мочой,
- деформации скелета.

**Дифференциальный диагноз** проводится с фосфатдиабетом, синдромом Фанкони, первичными и вторичными тубулопатиями, несовершенным остеогенезом и др. Расширенные размеры большого родничка, которые встречаются при гипофосфатазии, могут ошибочно рассматриваться как проявления витамин D-дефицитного рахита с назначением препаратов кальция и витамина D [29]. Основные дифференциально-диагностические биохимические признаки представлены в таблице.

### Лечение

До недавнего времени отсутствовали какие-либо специфические патогенетические препараты для лечения гипофосфатазии. У больных с гипофосфатазией использовались фосфаты, назначался кальцитонин как в виде инъекций (в зависимости от возраста и массы тела ребенка от 7 до 15 МЕ в сутки), так и интраназально (миокальцик). Однако большинство

предпринимаемых попыток, включая инфузии щелочной фосфатазы, трансплантации костного мозга, препарата терипаратида, оказывались безуспешными [30]. При необходимости проводилась ортопедическая коррекция костных деформаций и переломов. У детей с краниостенозом в ряде случаев (при повышении внутричерепного давления) возникла необходимость нейрохирургического вмешательства.

Внедрение генно-инженерных технологий в практику активизировало разработки способов ферментозамещающей терапии больных с гипофосфатазией. Недавно были опубликованы данные о клинических испытаниях фазы 2 энзимозамещающей терапии с помощью асфотазы альфа у грудных детей и детей младшего возраста с тяжелыми жизнеугрожающими формами гипофосфатазии. Сообщается о положительных результатах испытаний в виде улучшения рентгенологической картины скелета, функции легких и других физиологических функций [31]. В последующем положительный эффект от лечения асфотазой альфа был получен и другими исследователями [32].

### Прогноз

В тяжелых случаях у новорожденных может наступить летальный исход вследствие дыхательных расстройств. Нефрокальциноз и нефросклероз могут привести к нарушению почечных функций и развитию хронической почечной недостаточности.

### Профилактика

Предупреждение развития заболевания в семьях базируется на данных медико-генетического консультирования. Генетический риск для sibсов высок и составляет 25%. Для выявления гетерозигот показано исследование активности щелочной фосфатазы у родителей. Аутосомно-доминантный тип наследования может быть установлен при наличии повторных случаев в ряду поколений [13]. В спорадических случаях нельзя исключить спорадическую (новую) мутацию. Для пренатальной диагностики может быть рекомендовано ультразвуковое исследование плода для выявления тяжелых форм патологии, сопровождающихся внутриутробными переломами трубчатых костей.

**Таблица. Основные дифференциально-диагностические признаки гипофосфатазии и сходных заболеваний**

Показатель	Заболевания				
	Гипофосфатазия	Рахит	Фосфатдиабет	Несовершенный остеогенез	Синдром Фанкони
Щелочная фосфатаза в крови	↓	↑	↑	Норма	↑
Пиридоксальфосфат в крови	↑	↓	↓	»	Норма
Фосфоэтаноламин в моче	↑	↓	↓	»	»
Кальций и фосфор в крови	↑ или норма	↓	↓	»	↑
Паратгормон в крови	↓ или норма	↑	↑	»	↑
Витамин D в крови	Норма	↓	↑	»	↓

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Mornet E.* Hypophosphatasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 113–127.
2. *Orimo H., Goseki-Sone M., Sato P., Shimada T.* Detection of deletion 1154–1156 hypophosphatasia mutation using TNSALP exon amplification. *Genomics* 1997; 42: 364–366.
3. *Rathbun J.C.* Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. *Am J Dis Child* 1948; 75: 822–831.
4. *Whyte M.P.* Hypophosphatasia and the alkaline phosphatase in skeletal mineralization. *Endocr Rev* 1994; 15: 439–461.
5. *Rasmussen H.* Hypophosphatasia. In: Stanbury J.B., Wyn-gaarden J.B., Fredrickson D.S. et al. (eds.). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 1983; 1497–1507.
6. *Bixler D., Poland C., Brandt I.K., Nicholas N.J.* Autosomal dominant hypophosphatasia without skeletal disease. *Am J Hum Genet* 1974; 26: 14A.
7. *Greenberg C.R., Evans J.A., McKendy-Smith S. et al.* Infantile Hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p36.11-34 an prenatal diagnosis using linkage DNA-markers. *Amer J Yum Genet* 1990; 46: 286–292.
8. *Weiss M.J., Ray V., Henthorn P.S. et al.* Structure of the human liver /bone/kidney alkaline phosphatase gene. *J Biol Chem* 1998; 263: 12002–12010.
9. *Chodirker B.N., Evan J.A., Lewis M. et al.* Infantile hypophosphatasia — linkage with the RH locus. *Genomics* 1987; 1: 3: 280–282.
10. *Ukarapong S., Ganapathy S.S., Haidet J., Berkovitz G.* Childhood Hypophosphatasia with Homozygous Mutation of ALPL Gene. *Endocr Pract* 2014; 6: 1–9.
11. *Mornet E.* The tissue nonspecific alkaline phosphatase gene mutations database. At [http://www.sesep.uvsq.fr/03\\_hypo-mutations.php](http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo-mutations.php). (Accessed 12 August 2010).
12. *Silvent J., Gasse B., Mornet E., Sire J.Y.* Molecular Evolution of the Tissue-nonspecific Alkaline Phosphatase Allows Prediction and Validation of Missense Mutations Responsible for Hypophosphatasia. *J Biol Chem* 2014; 289: 35: 24168–24179.
13. *Orimo H., Nakajima Z., Kijima K. et al.* First trimester prenatal molecular diagnosis of infantile hypophosphatasia in a Japanese family. *Prenatal Diagnosis* 1996; 6: 559–563.
14. *Henthorn P.S., Raducha M., Fedde K.N. et al.* Different mutations at the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene locus in autosomal recessively inherited forms of mild and severe hypophosphatasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9924–9928.
15. *Mornet E.* Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 40.
16. *McKusick V.A.* First South-North Human Genome Conference. *Genomics*. 1992; 14: 4: 1121–1123.
17. *Андреев И.* Энзимные нарушения скелета. В кн.: Врож-денные и приобретенные энзимопатии. М1980; 320.
18. *Hofmann C., Girschick H., Mornet E. et al.* Unexpected high intrafamilial phenotypic variability observed in hypophosphatasia. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 10: 1160–1164.
19. *Barvencik F., Beil F.T., Gebauer M. et al.* Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia — a clinical and histological analysis. *Osteoporosis Int* 2011; 22: 10: 2667–2675.
20. *Whyte M.P.* Heritable metabolic and dysplastic bone diseases. *Endocr Metab Clin Noth Am* 1990; 19:133–173.
21. *Brun-Heath I., Chabrol E., Fox M. et al.* A case of lethal hypophosphatasia providing new insights into the perinatal benign form hypophosphatasia and expression of the ALPL gene. *Clin Genet* 2008; 73: 245–250.
22. *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*. McGraw-Hill, New York, 1995; 4095–4112.
23. *Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блишников О.Е.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М: Практика 1996; 416.
24. *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: 981–990.
25. *Whyte M.P.* Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1132–1134.
26. *Foster B.L., Ramnitz M.S., Gafni R.I. et al.* Rare Bone Diseases and Their Dental, Oral, and Craniofacial Manifestations. *J Dent Res* 2014; 93: 7:7S–19S.
27. *McKiernan F.E., Berg R.L., Fuehrer J.* Clinical and radiographic findings in adults with persistent hypophosphatasemia. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 7: 1651–60.
28. *Amling M., Hahn M., Wening V.J. et al.* The microarchitecture of the axis as the predisposing factor for fracture of the base of the odontoid process. A histomorphometric analysis of twenty-two autopsy specimens. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 1840–1846.
29. *Mohn A., De Leonibus C., de Giorgis T. et al.* Hypophosphatasia in a child with widened anterior fontanelle: lessons learned from late diagnosis and incorrect treatment. *Acta Paediatr* 2011; 100: 7: e43–e46.
30. *Whyte M.P.* Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1192: 190–200.
31. *Whyte M.P., Greenberg C.R., Salman S. et al.* Enzyme replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366: 10: 904–913.
32. *Ozono K.* Enzyme replacement therapy for hypophosphatasia. *Clin Calcium* 2014; 24: 2: 257–263.

Поступила 20.10.14