



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Endokrin Bilim Dalı
Literatür Sunumu
26 Haziran 2019
Arş. Gör. Dr. Yasemin ÖZGEN



Could Alerting Physicians for Low Alkaline Phosphatase Levels Be Helpful in Early Diagnosis of Hypophosphatasia?

© Asma Deeb¹, © Abubaker Elfatih²

¹*Mafraq Hospital, Clinic of Paediatric Endocrinology, Abu Dhabi, United Arab Emirates*

²*Shaikh Khalifa Medical City, Clinic of Biochemistry, Abu Dhabi, United Arab Emirates*

What is already known on this topic?

Hypophosphatasia is a rare disorder with significant morbidity and mortality. A high level of alkaline phosphatase is commonly highlighted by biochemistry labs. Asfotase alpha is a new and effective medication for hypophosphatasia treatment.

GİRİŞ

- Hipofosfatazya(HPP), ALP 'nin dokuya *özgü* olmayan izoenzimini kodlayan gendeki bir kusur nedeniyle düşük serum alkalin fosfataz (ALP) seviyesi ile karakterize doğuştan bir metabolizma *hastalığıdır* .
- Kalıtım otozomal resesif veya baskın olabilir.

- Klinik kemik mineralizasyonunun olmadığı ölü doğumdan kemik semptomları olmayan erken diş kaybına kadar geniş yelpazededir. Yaş ve kliniğe göre sınıflandırılan **6 adet HPP** formu vardır:
- perinatal (öldürücü);
- perinatal (iyi huylu);
- infantil;
- çocukluk;
- erişkin ve
- odontohifofosfatazya

- Şiddetli HPP formları (perinatal ve infantil), otozomal resesif
- Daha hafif formlarda (yetişkin ve odontohifosfosfatazya) otozomal resesif veya otozomal dominant kalıtımla geçer.

HPP Patofizyoloji: Kemik & SSS

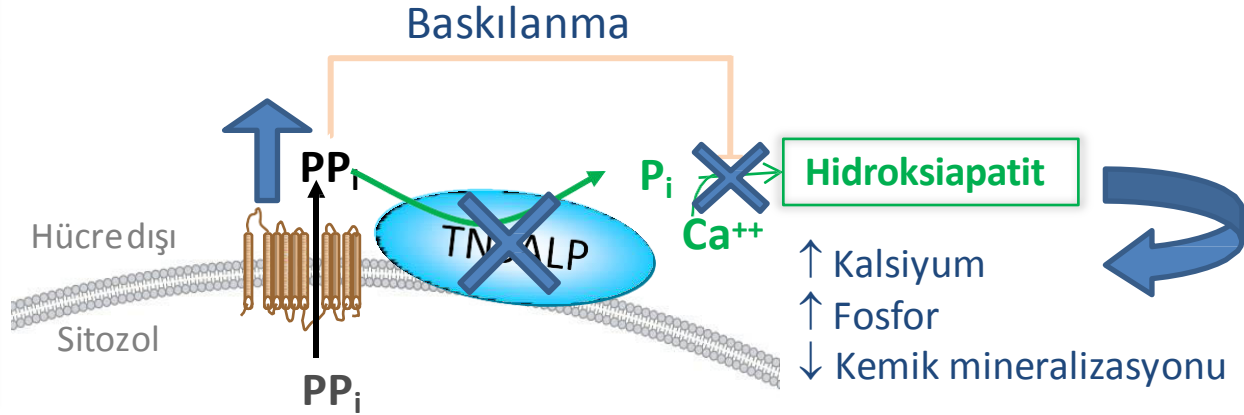
- Artmış ALP substratları
 - Pridoksal 5'-fosfat
 - İnorganik pirofosfat
 - Fosfoetanolamin

Kemik

Osteoblast membranlarında düşük TNSALP →

Ekstrasellüler PP_i birikimi →

Mineralizasyonun baskılanması

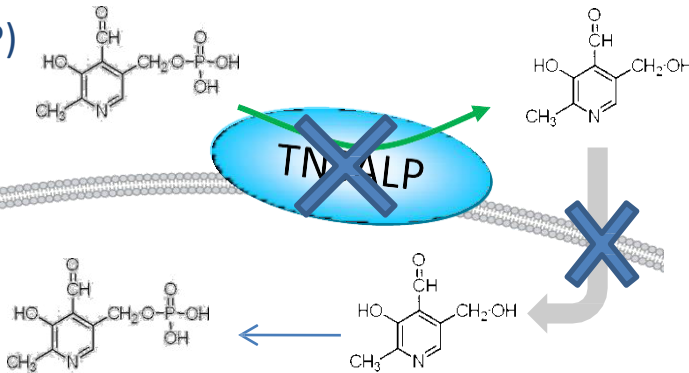


Pridoksal-5'-fosfat (PLP)

Pridoksal (PL)

Hücre dışı

Sitozol



SSS

Sistemik olarak, TNSALP normalde pridoksal-5'-fosfatı (PLP) pridoksala (PL) dönüştürerek SSS'ne geçmesini sağlar. TNSALP eksikliği SSS'inde Vitamin B6 eksikliğine bağlı nöbetlere yol açar.

- HPP kemik ve kas tutulumu ile majör morbiditeye neden olur.
- Nefrokalsinozis ile ilişkili hiperkalsemi, HPP'nin bilinen bir özelliğidir.
- Kraniosinositozis bebeklerin yaklaşık% 40'ında görülür .
-
- HPP, doğumda şiddetli iskelet hastalığının belirgin olduğu durumlarda yaşamın başlarında hemen hemen her zaman ölümcüldür .
- Çocukluk döneminde kemik kırılabilirliği ve tekrarlayan kırıklar HPP'nin bulgusu olarak ortaya çıkabilir.

- Perinatal form sekonder piridoksin eksikliği ensefalopatisinin yol açtığı inatçı nöbetlerle ortaya çıkabilir. Bu, piridoksal-5'-fosfat nörotransmitterlerinin metabolizması için gerekli olan ALP eksikliğinden kaynaklanmaktadır.
- Piridoksine cevap veren kasılmalar ile başvuran yenidoğanlarda HHP tanısı göz önünde bulundurulmalıdır.

■ Klinik bulgular

- Yetersiz mineralizasyon (kemik ve diş)
 - İyileşmeyen kırıklar
 - Deformiteler
- Substrat birikimine bağlı sistemik etkiler
 - Solunum yetersizliği^{1,5}
 - Vitamin B6'ya yanıtı nöbetler ve kraniosinostoz
 - Nefrokalsinoz, böbrek yetersizliği
 - Kemik ve kas ağrısı, ilerlemeyen miyopati

- HHP için klinik bulguların spesifik olmaması nedeniyle HPP için tanıyı doğrulamak için biyokimyasal, radyolojik ve muhtemelen genetik test gereklidir.
- Düşük ALP seviyesi, HPP tanısını diğer birçok yaygın pediatrik bozukluktan ayırmak için bir anahtardır .
- Her ne kadar yüksek bir ALP seviyesi biyokimya laboratuvarları tarafından genellikle vurgulanırsa da, düşük seviyeler genellikle işaretlenmez.
- Düşük ALP seviyesi için uyarı, spesifik olmayan bulgularla başvuran HPP hastalarının erken teşhisi için bir fırsat olabilir.

- HPP'nin erken tespiti, bu hastalara son zamanlarda bu potansiyel ölümcül hastalığı tedavi etmede etkili bir yöntem olduğu gösterilen yeni bir enzim replasman tedavisinden yararlanma fırsatı sunacaktır .
- Bu çalışma, biyokimya laboratuvarlarının hekimleri düşük ALP seviyelerine uyarıp uyarmadığını ve aynı zamanda düşük ALP seviyesine sahip olan hastalarda klinik özelliklerin incelenmesi gerekliliğini kontrol etmek için tasarlanmıştır.

Yöntem:

- 18 yaşın altındaki ve düşük ALP seviyesine sahip hastalar, 6 ay boyunca biyokimya kayıtlarından tespit edildi.
- Referans aralıkları ilişkili Bölgesel ve Üniversite Patologlar Referans Laboratuvarı'na (Utah, ABD) göre kullanılmıştır.
- Düşük seviyeli hastalar için elektronik sonuçlar, anormal / düşük ALP sonuçları olarak işaretleme için kontrol edildi.
- Tanımlanan hastaların çizelgeleri gözden geçirildi. Sunulan özellikler bozukluk grupları altında kategorize edildi.

Sonuçlar:

- ALP düzeyleri 2890 hastada test edildi. 702 hasta, 160 U / L'den daha düşük değerlere sahipti.
- Bu hastaların 226'sında (% 32) yaş / cinsiyete özgü düşük ALP vardı.
- Düşük ALP sonuçlarından hiçbirisi düşük olarak işaretlenmedi.
- 21 hastada birden fazla düşük değer vardı ve çizelgeleri gözden geçirildi.

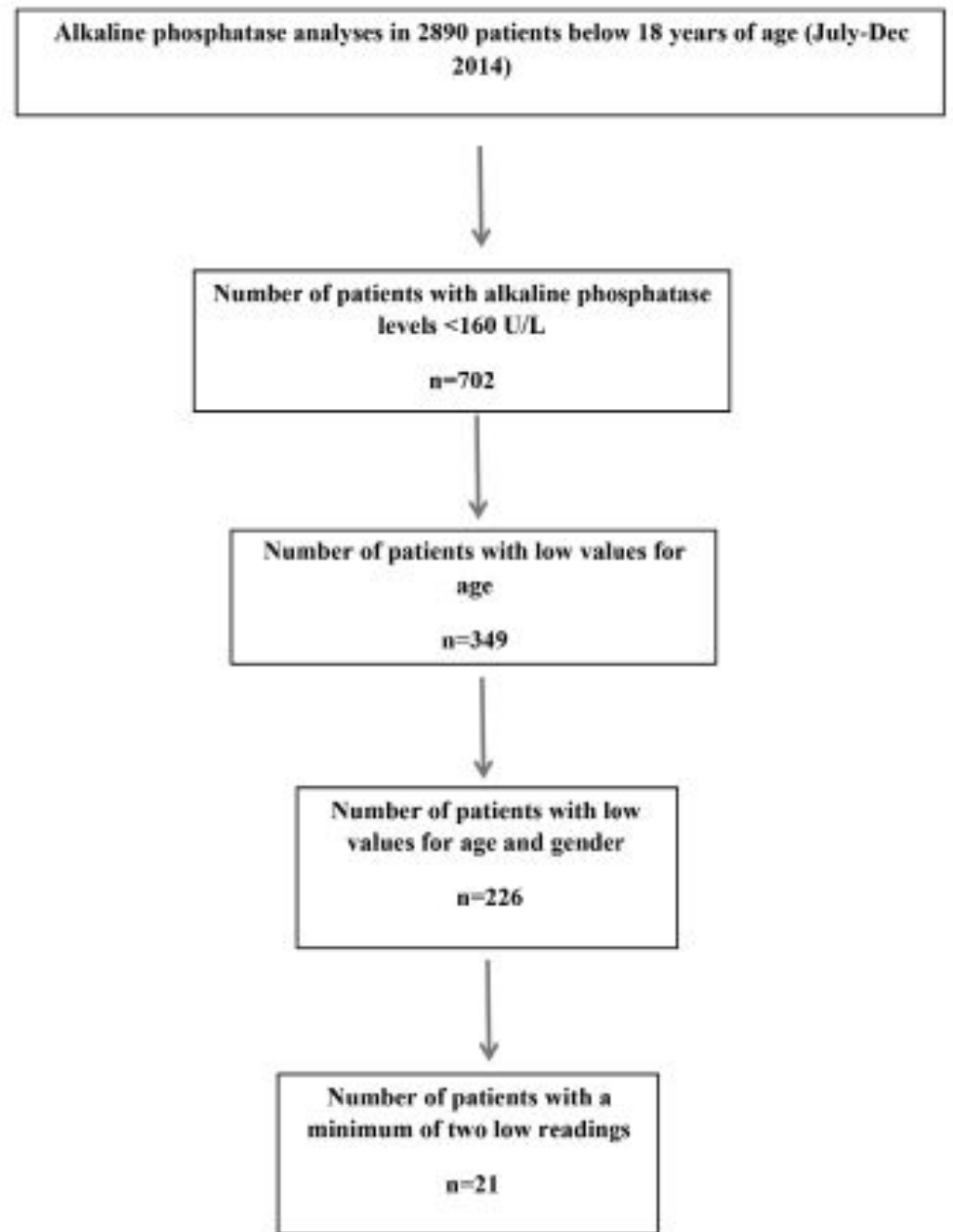


Figure 1. Flow chart showing of number subjects with low alkaline phosphatase levels by age and gender

Table 1. Numbers of patients with low alkaline phosphatase concentrations for age and gender (total 226)

Age range	16-19 (years)		14-15 (years)		12-13 (years)		10-11 (years)	7-9 (years)	4-6 (years)	1-3 (years)	1-11 (months)
Gender	F	M	F	M	F	M	No gender difference in reference range				
Lowest normal value U/L	40	60	55	130	110	160	150			125	70
Number of patients	0	1	4	20	10	14	19	35	74	48	1

F: female, M: male

Tartışma:

- HPP, major ko-morbidite ve kötü prognoz ile ilişkili bir hastalıktır. Spesifik olmayan çok çeşitli bulgular HPP tanısını zorlaştırır.
- Geçmişte çeşitli tedavi yaklaşımları denenmiştir. Tedavi yöntemleri arasında transplantasyon tedavisi, Paget hastalarından ALP ile zenginleştirilmiş plazma infüzyonu, kemik iliği nakli ,düşük kalsiyumlu süt ve pamidronat kullanılarak konservatif tedavi uygulandı.

- Bisfosfanatlar pirofosfat analoglarıdır ve hastalığın ilerlemesini hızlandırabilir.
- Kırık ve osteoporoz ile başvuran ve bifosfanatla tedavi edilen ve tanı konmamış HPP hastalarının böbrek yetmezliğine kadar ilerlediği bildirilmiştir ve HPP'yi tedavi etmek için bifosfanat kullanımı halen kontrendikedir.

- **Asfotase Alfa**, kemiğe yönlendirilmiş rekombinant insan *TNSALP*(*doku non-spesifik alkalen fosfataz*)'dır.
- Klinik çalışmalarda kullanılmıştır ve iskelet anormalliklerinin iyileşmesini arttırdığı ve solunum ve motor fonksiyon bozukluğunu iyileştirdiği gösterilmiştir.
- Asfotase alfa, HPP'li hastalarda kullanılmak üzere Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanmıştır

Table 2. System involvement in 21 patients with persistent low alkaline phosphatase and repeated medical presentations

Category	Neuromuscular diseases	Rheumatological diseases	Repeated fractures and immobility	Single fractures	Other conditions/ associations
Number of patients	4	5	3	5	4
Clinical description					
Arthrogryposis	SLE, lupus nephritis	Cerebral palsy, single fracture	One fracture (wrist)	Nemaline myopathy and kidney stones	
Multiple skeletal deformities	Juvenile rheumatoid arthritis	Cerebral palsy, repeated fractures	One fracture (radius and ulna)	Demyelinating sensory and motor neuropathy	
Arthrogryposis and repeated fractures	SLE	Cerebral palsy, single fracture	One fracture, distal ulna	Recurrent infections	
Neuromuscular deformities and fractures	Juvenile rheumatoid arthritis		One humerus fracture and shoulder dislocation	Down syndrome, repeated ICU admission for respiratory infections. Short femur/humerus	
Juvenile rheumatoid arthritis					
One forearm fracture and teeth crowding					
SLE: systemic lupus erythematosus, ICU: intensive care unit					

- Bizim kohortumuzda düşük ALP seviyesine sahip ancak spesifik tanı koymayan bir grup hasta saptadık.
- Birden fazla test durumunda ALP seviyesinin düşük olmasına rağmen, biyokimya laboratuvarı tarafından düşük değere dikkat çeken herhangi bir uyarı olmamıştır.

- Romatizmal hastalıkları olan ve hareketsizliğe bağlı kırıkları olan iki grupta ALP anormalliği altta yatan hastalığa bağlanabilir.
- Tek kırığı olan üçüncü bir hasta grubunda ise (hastalar aksi takdirde sağlıklıydı) tanı konmamış bir HPP'ye sahip olma ihtimalleri düşüktü.
- Bununla birlikte, nöromüsküler hastalık grubundaki hastalar HPP olasılığını dışlamak için daha fazla incelemeye değer.

- Nöromüsküler gruptaki dört hastada iskelet deformasyonları ve kırıklar vardı ve spesifik bir tanıları yoktu.
- Onlar da HPP'yi dışlamak için daha fazla araştırma yapmaya hak kazanıyorlar.
- Yüksek seviyelerde ALP çeşitli kemik bozukluklarında görülebilir, ancak düşük seviyeler klinik uygulamada sık görülmez.

- Yüksek bir ALP seviyesi biyokimya laboratuvarı tarafından rutin olarak işaretlenir, ancak bu düşük ALP seviyeleri için geçerli değildir.
- Biyokimya laboratuvarlarının, özellikle ilişkili hiperkalsemi durumunda olası anormallikleri vurgulamak için ALP seviyeleri için referans aralıklarına sahip olmaları gerekir.
- ALP tahlili yaygın olarak bulunur ve oldukça ucuz bir testtir.
- HPP teşhisi için bir anahtardır ve etkili bir tedavinin mevcut olduğu HPP'yi teşhis etmek için iyi bir tarama testi yapar.

Çalışma Sınırlamaları

- Çalışmanın ana sınırlaması, ALP düşüklüğü için kesin bir nedene ulaşılmadığından şüphelenilen durumlarda HPP tanısını doğrulamamamızdır.
- Bu gibi şüpheli vakalarda genetik test için daha ileri planlar tanıyı kolaylaştıracaktır.

Sonuç:

- Spesifik olmayan belirti ve semptomları olan hastalarda sürekli düşük ALP seviyelerinin HPP'yi daha fazla araştırmak ve dışlamak için bir rehber olarak kullanılabileceği sonucuna vardık.
- Bu özellikle önemlidir, çünkü tedavi artık HPP için mevcuttur ve morbiditeyi iyileştirmede ve bu hastalıkta yaşam kalitesini arttırmada etkili olduğu gösterilmiştir.
- Buna göre, biyokimya laboratuvarları tarafından hekimlerin düşük ALP seviyelerine uyarılması çok faydalı olabilir.

Table 1. Mean serum ALP levels (U/L), -2SD, +2SD and square root transformed mean and SD values by age groups

Females (age groups)	N	-2SD	Mean	+2SD	SQR-Mean	SQR-SD
0-6 months	90	355	663	1037	25.5	3.3
6 -12 months	40	350	563	812	23.6	2.4
1 year	79	311	570	884	23.7	3.0
2-3 years	62	265	526	849	22.7	3.2
4-5 years	74	294	516	783	22.6	2.7
6-7 years	97	255	473	738	21.6	2.8
8-9 years	116	326	530	769	22.9	2.4
10-11 years	100	328	587	899	24.0	3.0
12-13 years	99	204	515	924	22.3	4.0
14-15 years	97	82	282	564	16.4	3.7
16-17 years	50	88	180	293	13.3	1.9
Males (age groups)	N	-2SD	Mean	+2SD	SQR-Mean	SQR-SD
0-6 months	86	297	746	1178	25.8	4.3
6 -12 months	36	299	611	998	24.4	3.6
1 year	61	327	664	1118	25.8	3.8
2-3 years	48	319	509	734	22.5	2.3
4-5 years	64	273	485	755	22.0	2.7
6-7 years	96	388	570	785	23.9	2.1
8-9 years	89	241	458	743	21.4	2.9
10-11 years	92	400	641	938	25.3	2.7
12-13 years	91	286	596	1000	24.3	3.7
14-15 years	108	164	559	1000	22.2	4.7
16-17 years	66	68	210	430	14.5	3.1

SQR: square root, SD: standart deviation, ALP: alkaline phosphatase

- TEŞEKKÜR EDERİM...