

Kasuistikk

Hypofosfatasi

Anne Grethe Myhre^{1,2}, Anne Skaare³, Nina Skogedal^{3,4}, Etienne Mornet⁵

²Barneavdelingen, Sentralsykehuset i Akershus, 1474 Nordbyhagen; ³Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo, 0317 Oslo; ⁴TAKO-senteret, Lovisenberggt. 7A, 0456 Oslo og ⁵Centre d'Etudes de Biologie Prénatal-SESEP, Université de Versailles, France.

Innledning

Hypofosfatasi er en sjelden, arvelig tilstand med nedsatt aktivitet av alkalisk fosfatase. Sykdommen er tidligere omtalt i *Pediatrisk Endokrinologi* (1). Det kliniske bildet er svært varierende. Vi presenterer et tilfelle av sykdommen med fokus på odontohypofosfatasi, omtaler de genetiske årsakene og diskuterer muligheter for behandling ved de ulike formene.

Kasuistikk

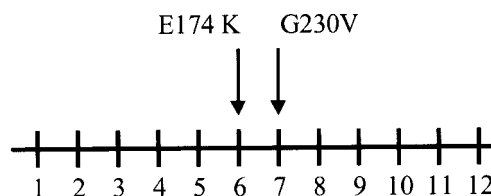
Ei 2 1/2 år gammel jente ble henvist til barnepoliklinikken pga prematur felling av melketennene. Ved undersøkelse hos spesialtannlege hadde hun felt alle incisivene i underkjeven, samt en i overkjeven før to års alder. Røntgen viste store pulpahulrom i de gjenstående tennene og redusert behøyde i over- og underkjeven (Figur 1). På bakgrunn av tannfunnene ble det foreslått utredning med tanke på hypofosfatasi. Jenta var mors første barn og første felles barn av friske, ubeslektede foreldre. Mor hadde ikke hatt spontanaborter. Far hadde 2 friske barn fra tidligere ekteskap. Farmor hadde kronisk obstruktiv lungesykdom og hadde hatt gjentatte costafracturer. Mors høyde var 155 cm og fars høyde var 170 cm. Svangerskap og fødsel



Figur 1.

Overkjevebilde som viser store pulpahulrom i primære tenner og redusert behøyde hos pasienten. Bare en tann var tatt på bildet ble tatt.

hadde vært ukomplisert. Fødselsvekten var 3490g og fødselslengden 48 cm. Hun hadde vist normal psykomotorisk utvikling. Vekstmessig hadde hun fulgt 25 percentilen både for høyde til alder og for vekt korrelert til høyde. Ved undersøkelsen hadde hun mistet i alt 6 tenner. Bortsett fra en fysiologisk preget, systolisk



Figur 2.

Skjematisert framstilling av TNSALP-genet. Morens mutasjon er i ekson 6 (E174K) og fars mutasjon er i ekson 7 (G230V).

¹: Korrespondanse til:
Overlege Anne Grethe Myhre
Barneavdelingen
Sentralsykehuset i Akershus
1474 Nordbyhagen
Tlf: 67928800
Fax: 67928788
E-post: anne.grethe.myhre@oslo.online.no

bilyd og to små café-au-lait flekker var klinisk undersøkelse normal.

Utredningen viste lav serum alkalisk fosfatase (ALP) og nesten åtte ganger høyere nivå av fosfoetanolamin i urinen enn øvre referanseområde for barn. Vitamin D-status og kalsiumutskillelse i urin var normal. Prøver fra pasient og foreldre er vist i tabell 1. Av øvrige undersøkelser ble det gjort røntgen av begge håndledd og av thorax som var normale. Det er ikke gjort bentetthetsmåling. Tomrøntgen av nyrene viste ikke kalknedslag.

Screening av genet for vevs-nonspesifikk alkalisk fosfatase i familien viste at begge foreldre var bærere av tilstanden, og at jenta hadde arvet en mutasjon fra far og en fra mor (Figur 2). Foreldrene hadde også lett forhøyet fosfoetanolamin i urinen, noe som indikerte bærertilstand.

Diskusjon

Prematur felling av melketennene uten at det foreligger underliggende sykdom er sjelden. Hvis mange melketenner har gått tapt før normal tannfellingstid uten åpenbar årsak, bør barnet utredes med tanke på sykdom (2). Hypofosfatasi er den systemsykdommen som oftest er assosiert med for tidlig felling av melketennene. Den skyldes nedsatt syntese av vevs-nonspesifikk alkalisk fosfatase (lever/bein/nyre) på grunn av mutasjoner i TNSALP - (tissue non-specific alkaline phosphatase) genet på kromosom 1. Andre isoenzymer av alkalisk fosfatase (placentær og intestinal type) er uaffisert. Tilstanden presenterer seg innen et stort spek-

ter av kliniske former som hovedsakelig skyldes graden av bevart enzymatisk aktivitet (3). Når alkalisk fosfatase aktiviteten er nedsatt får man akkumulert pyrofosfat som hemmer beinmineraliseringen. Økt utskillelse av fosfoetanolamin og pyrofosfat i urinen er følsomme markører for nedsatt alkalisk fosfatase aktivitet.

Ut i fra alder ved symptomdebut kan sykdommen deles inn i fem ulike former: Perinatal, infantil, juvenil, adult og odontohypofosfatasi (4). De kan også deles inn i letale og nonletale former, der de letale omfatter perinatale og infantile former med død i løpet av første leveår (3). Det kliniske bildet varierer fra perinatale former med intrauterin fosterdød og et skjelett som nærmest er uten mineralisering, til adulte former som debuterer med patologisk frakturtenndens i godt voksen alder. Hyperkalssemi og hyperkalsiuri med risiko for nefrokalsinose er vanlig ved de infantile formene (1). De juvenile formene er oftest mildere, men rakittforandringer og muskelsvakheter er typisk.

Begrepet odontohypofosfatasi brukes i noen artikler om tilfeller der man kun finner tannaffeksjon uavhengig av alder (3-5). Andre nevner ikke odontohypofosfatasi som en egen sykdomsform (6). Prematur felling av melketennene er imidlertid en vanlig manifestasjon ved den juvenile formen. Sementen på tennene er mangelfullt utviklet på grunn av nedsatt enzymaktivitet slik at rothinnfibrene ikke får feste. Det er ikke like vanlig at tilstanden rammer permanente tenner, men når det skjer er mekanismen den samme. Ulike former for periodontitt er viktige differentialdiagnoser, siden caries

Tabell 1

Blod- og urinanalyser av pasient og asymptotiske foreldre.

	s-ALP (U/L) (barn: 250-800) ¹ (voksne: 80-275)	s-Ca (mmol/L) (2,20-2,70) ¹	s-Ca ⁺⁺ korr. (mmol/L) (1,15-1,32) ¹	s-PTH (pmol/L) (1,1-6,8) ¹	u-Fosfoetanolamin (µmol/mmol kreatinin) (barn: 6,5-20) ¹ (voksne: 0-6,0)
Pasient	46	2,62	1,32	0,9	154
Mor	80	2,49	i.u. ²	i.u. ²	12
Far	83	2,44	1,22	1,5	16

¹: Referanseområder angitt i parentes.

²: Ikke undersøkt.

og periodontitt kan utvikles sekundært til løsningen av tennene.

Det finnes ingen spesifikk eller effektiv terapi for hypofosfatasi, men det er gjort forsøk med en rekke ulike behandlingsopplegg. Serum fra pasienter med Pagets sykdom (høy alkalisk fosfatase aktivitet) har hatt en viss effekt hos enkelte (7). Ved alvorlig, infantil form er det rapportert enkelttilfeller med effekt av calcitonin for å korrigere hyperkalsemien, hydrochlorothiazid for å redusere hyperkalsiurien og bisfosfonater for å redusere benresorpsjonen (8). Andre har hatt et fatalt forløp tross slik behandling (6).

Ved de juvenile formene kan rakittbehandlingen være vanskelig siden tilførsel av vitamin D kan medføre utvikling av eller forverre hyperkalsemi (7). Det er også forsøkt behandling med store perorale doser av fosfat (7). Smerter i muskel/skjelett bør behandles for å øke livskvaliteten, og det er antydning at NSAID skulle være spesielt gunstig hos disse pasientene (9).

TNSALP-genet er lokalisert til kromosom 1p36.1-34 og består av 12 exoner distribuert over 50 kb. (10) (Figur 2). Det er foreløpig beskrevet mer enn 50 ulike mutasjoner. De alvorlige formene nedarves autosomt recessivt, mens arvegangen ved de moderate og milde formene er mer uavklart. Både autosomt recessiv og dominant overføring har blitt foreslått (11,12). Visse mutasjoner nedarves dominant. Det er kjent at bærere kan ha lette symptomer på sykdom og subnormale ALP-nivåer i serum. Graden av bevart enzymaktivitet ved



Figur 3.
Intraoralt foto av pasientens tannstatus ved vel 3 års alder.

ulike mutasjoner er undersøkt in vitro og sammenlignet med vill-typen av genet. Ut fra dette har man forsøkt å klassifisere mutasjonene som moderate eller alvorlige. Man har også funnet at alvorlige og moderate alleler er lokalisert i ulike posisjoner i en tredimensjonell modell av TNSALP-molekylet (3). I praksis har det imidlertid vært vanskelig å forutsi det kliniske forløpet ut i fra pasientens genotype. Interaksjoner mellom mutante alleler eller andre, hittil ukjente modifierende gener kan kanskje bidra til å forklare den store fenotypiske variasjonen (M. Hauschild, personlig meddelelse).

Denne jenta ser ut til å ha en mild form av sykdommen, selv om hun har mutasjoner i begge sine TNSALP-gener. Foreløpig er det altså kun påvist tannaffeksjon, men hvorvidt skjelettminaliseringen er nedsatt er foreløpig ikke fullt utredet. Dette kan sannsynligvis også være vanskelig å avgjøre ved milde former. I løpet av et års oppfølging har tilveksten vært normal og hun har vært vesentlig frisk. Hun spiser vanlig kost selv om hun nå har igjen bare 2 insisiver i overkjeven og primære molarer (Figur 3). Uttalen er god tross tanntapene. Man vil vurdere behov for tannprotetiske løsninger etterhvert. Serum-kalsium og serum-fosfat har vært normalt, men i øvre referanseområdet og korresponderende s-PTH tilsvarende litt lav. Seneste serum-ALP var <40 U/L.

Mors mutasjon er tidligere beskrevet ved moderate infantile og juvenile former for hypofosfatasi hos blandet (compound) heterozygote individer. Den er imidlertid også funnet ved en letal form hos et blandet heterozygot individ (3). Fars mutasjon er ikke beskrevet tidligere. Selv om sykdommen har vist stor fenotypisk heterogenitet er det ikke rapportert om interfamilær variasjon ved samme genotype. Ved ny graviditet vil familien vil bli henvist til genetisk veiledning.

Den affiserte jenta må følges videre med tanke på utvikling av skjelettaffeksjon. Det må gjøres bentetthetsmålinger siden vanlig røntgenundersøkelse av skjelettet er for lite sensitivt til å vurdere bentetthet (13). Hvis hun utvikler rakitt kan den bli en terapeutisk utfordring.

Referansliste

1. Knudtzon J, Aarskog D. Hypofosfatasi. *Pediatrisk Endokrinologi* 1990;4:103-4.
2. Hartsfield JK, Jr. Premature exfoliation of teeth in childhood and adolescence. *Adv Pediatr* 1994;41:453-70.
3. Zurutuza L, Muller F, Gibrat JF, Taillandier A, Simon-Bouy B, Serre JL, Mornet E. Correlations of genotype and phenotype in hypophosphatasia. *Hum Mol Genet* 1999;8:1039-46.
4. Whyte MP. Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. *Endocr Rev* 1994;15:439-61.
5. Brittain JM, Oldenburg TR, Burkes EJ, Jr. Odontohypophosphatasia: report of two cases. *ASDC J Dent Child* 1976;43:106-11.
6. Deeb AA, Bruce SN, Morris AA, Cheetam TD. Infantile hypophosphatasia: disappointing results of treatment. *Acta Paediatr* 2000;89:730-3.
7. Sperling MA, red. *Pediatric Endocrinology*. W.B. Saunders Company, 1996:498-9.
8. Barcia JP, Strife CF, Langman CB. Infantile hypophosphatasia: treatment options to control hypercalcemia, hypercalciuria, and chronic bone demineralization. *J Pediatr* 1997;130:825-8.
9. Girschick HJ, Seyberth HW, Huppertz HI. Treatment of childhood hypophosphatasia with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Bone* 1999;25:603-7.
10. Weiss MJ, Henthorn PS, Lafferty MA, Slaughter C, Raducha M, Harris H. Isolation and characterization of a cDNA encoding a human liver/bone/kidney-type alkaline phosphatase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:7182-6.
11. Whyte MP, Teitelbaum SL, Murphy WA, Bergfeld MA, Avioli LV. Adult hypophosphatasia. Clinical, laboratory, and genetic investigation of a large kindred with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1979;58:329-47.
12. Eastman JR, Bixler D. Clinical, laboratory, and genetic investigations of hypophosphatasia: support for autosomal dominant inheritance with homozygous lethality. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1983;3:213-34.
13. Miller LC. Musculoskeletal signs of metabolic and systemic diseases in childhood. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:725-30.