



Roma, 8-11 novembre 2018

L' Ipofosfatasia (HPP)



ITALIAN CHAPTER



HPP è una malattia rara, progressiva, sistemica (incidenza stimata 1:100.000 nati vivi, verosimile sottostima per forme lievi).

È dovuta a mutazioni del gene che codifica per la fosfatasi alcalina tessuto-non specifica (TNSALP).

Può presentarsi ad ogni età. L'espressione clinica è eterogenea: da morte perinatale a forme paucisintomatiche.

Bassa attività della ALP inibisce la mineralizzazione ossea, portando a morte prematura, progressiva disabilità fisica, scarsa qualità della vita nei bambini. **Nelle forme ad esordio adulto, predispone a fragilità ossea, precoce edentulia e ritardata guarigione delle fratture.**

La diagnosi si basa sulle analisi di laboratorio e sul sequenziamento del DNA del gene ALPL.

La storia



ITALIAN CHAPTER

Aprile 2016

Miriam, 67 anni, inviata dai colleghi ortopedici per **OP e ritardata guarigione di frattura paucitraumatica arto inferiore sinistro.**

Non patologie di rilievo nel gentilizio, non figli, 1 sorella in abs.

Anoressia nervosa in adolescenza con amenorrea II per 4 anni, **menopausa anticipata.** **Sindrome di Sjogren** dall'età di 48 anni, *edentulia completa* dai 50 anni.

Plurimi interventi di osteosintesi sino a protesi totale ginocchio. Trattata con **Denosumab 60 mg da 5/2015.**

Inoltre Ca 600 mg/die, colecalciferolo 50 000 U/mese, PPI, Citalopram.

Kg 46 h 164 cm, **BMI 17**
PAO 130/85 mmHg

Cifosi dorsale
Muscolatura ipotrofica
Sofferente, algie gamba sin
Deambula con appoggio

Tono dell'umore deflesso

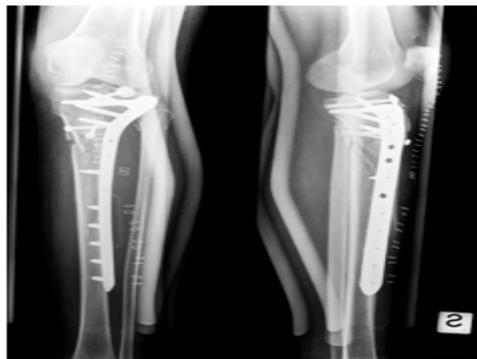


Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

2005



2011



2015





Dati biochimici e BMD



ITALIAN CHAPTER

- ✓ Ematochimici generali di norma, salvo **ALP 26 U/I (vn 38-126)**
- ✓ Ca tot, P, Mg di norma, 25OHD3 38.6 ng/ml, TSH IGF-I di norma per età
- ✓ **A ricontrollo ALP 23 U/I, bALP indosabile, osteocalcina ridotta**
- ✓ Screening celiachia negativo
- ✓ **BMD collo femore 0.541/-3.3/- 1.6**

Box 1 | Causes of hypophosphatasemia

- Cardiac bypass surgery
- Coeliac disease
- Clofibrate therapy
- Cleidocranial dysplasia
- Cushing syndrome
- **Hypophosphatasia**
- Hypothyroidism
- Improperly collected blood (oxalate, EDTA*)
- Inappropriate reference range
- Massive transfusion
- Milk-alkali syndrome
- Multiple myeloma
- Osteogenesis imperfecta, type II
- Pernicious or profound anaemia
- Radioactive heavy metals
- Starvation
- Vitamin C deficiency
- Vitamin D intoxication
- Wilson disease
- Zn²⁺ or Mg²⁺ deficiency

*EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid

HPP diagnosi biochimica

Ridotta attività e ↓ livelli ALP

BIOCHEMICAL AND CLINICAL IMPACT OF LOW ALP ACTIVITY

Piridossal-5-fosfato
↑ PLP
(vitamin B₆)

↓ Low ALP
↑ pirofosfato
P_i

↑ fosfoetanolina
PEA

Systemic accumulation of PLP results in a

P_i blocks bone mineralization and

PEA is a diagnostic marker of HPP, but

Dosaggio vitamina B6 = 30 µg/l (vn < 27)

NEUROLOGIC



DENTAL



SKELETAL



MUSCULAR/
RHEUMATOLOGIC



RESPIRATORY



RENAL





Roma, 8-11 novembre 2018

Consulenza genetica



Il sequenziamento diretto delle regioni codificanti del gene ALPL ha evidenziato **una variante non descritta in letteratura** in esone 7: c.657G>T (p.Met219Ile) in eterozigosi.

Variante non patogena?

Variazioni a carico di Met in posizione 219 sono state già **associate all'HPP**

Sospeso il trattamento con Denosumab ed avviato Teriparatide.

Dopo 3 mesi i livelli di bALP risultavano aumentati.

Seguiva frattura atraumatica di femore sx trattata con osteosintesi, proseguiva Teriparatide con guarigione della frattura.



Conclusioni



ITALIAN CHAPTER

- L'ipofosfatasia è una **malattia rara** che deve essere tenuta in considerazione nella diagnosi differenziale dei casi di grave osteoartropatia.
- In letteratura sono riportati alcuni casi in cui **Teriparatide** ha favorito la riparazione fratturativa in soggetti affetti da ipofosfatasia. La risposta terapeutica sembra variare sulla base della mutazione TNSALP coinvolta.
- La terapia sostitutiva con l'enzima **asfotase alfa** al momento è autorizzata solo nelle forme pediatriche.

Grazie per l'attenzione!

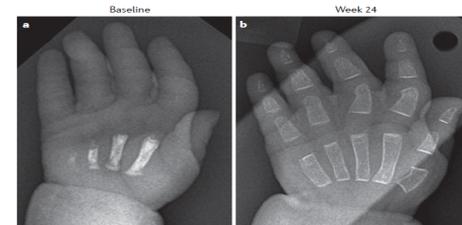


Figure 8 | Perinatal hypophosphatasia: response to asfotase alfa treatment. a | Before asfotase alfa treatment, this 20-day-old boy has such extreme skeletal hypomineralization that only a few bones are apparent in his left hand. b | At week 24 of treatment, substantial mineralization is apparent. Reproduced from Whyte, M. P. et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N. Engl. J. Med.* **366**, 904–913 (2012), copyright Massachusetts Medical Society.