

Гипофосфатазия. Клинический случай.

Выполнили: Багманова Вилена К.

группа 4309

Галиуллина Изэль Р.

группа 4407

Руководитель: Ширяк Татьяна Юрьевна,

к.м.н, доцент

Определение

- * **Гипофосфатазия (фосфэтаноламинурия)** — 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 . Впервые описана J. Rathbun в 1948 г. Согласно оценочным данным, распространенность гипофосфатазии составляет 1/300 000 в Европе и 1/100 000 в Канаде.

* Дефицит активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови ведет к гипоминерализации, обширным нарушениям со стороны костей скелета и другим полиорганным осложнениям. Заболевание может возникнуть в любой момент от внутриутробного до взрослого возраста, а его тяжесть лежит в диапазоне от внутриутробной смерти до длительной нетрудоспособности (инвалидности) во взрослом состоянии. Наиболее тяжелые случаи наблюдаются при возникновении заболевания у плода и в младенческом возрасте; в таких ситуациях смертность может составлять вплоть до 50%. Гипофосфатазия является редким заболеванием, и пациентам могут ставиться ошибочные диагнозы, такие как, например, незавершенный остеогенез.

Патогенез

- * Снижение активности щелочной фосфатазы в костной ткани приводит к генерализованной деминерализации, особенно в зонах роста (метафизы), 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. 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 остеомалации, развивающейся в старшем детском возрасте и у взрослых.

В зависимости от типа мутации, способа наследования и сроков манифестации заболевания выделяют

6 главных клинических форм :

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

Инфантильная форма

- * **Инфантильная форма** проявляется в первые 6 мес жизни и характеризуется рахитическими изменениями скелета, краниосиностозом, деформациями грудной клетки, апноэ, судорогами (В6 зависимыми), мышечной слабостью или миопатией, болями, нефрокальцинозом и преждевременной смертностью .
- * Развивающаяся после года детская форма гипофосфатазии характеризуется задержкой роста, деформациями костей нижних конечностей, преждевременной потерей зубов [4]. Крайне редко наблюдается спонтанное улучшение состояния. У беременных женщин нередко наблюдаются преждевременные роды. Интеллект больных детей обычно сохранен.

Взрослая форма

- * **Взрослая форма** отличается поздней манифестацией и более легким течением. Костные деформации, сходные с рахитическими (чаще по типу genu valgum) вследствие остеомалации, 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. 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 . 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. Патогномоничным 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

Диагностика

- * Дифференцирующей биохимической отличительной чертой этого заболевания выступает низкая активность щелочной фосфатазы. Диагноз гипофосфатазии должен подозреваться у любого пациента, у которого возникает данный дефицит, особенно в сочетании со скелетными проявлениями или неврологическими (судороги, краниосиностоз), почечными (гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз), мышечными (миопатия) или стоматологическими патологиями (раннее выпадение молочных зубов или нарушение роста зубов).

Диагностика

- * 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 фосфэтаноламина с мочой до 12–14 мг/сут. (в норме у здоровых лиц фосфэтаноламин 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 остеомаляции, нарушение минерализации костей черепа, иногда переломы трубчатых костей. При тяжелом поражении новорожденного большинство костей рентгенологически не определяется вследствие их малой минерализации.

Критерии диагноза

Основными критериями диагноза являются:

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

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика 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. Основные дифференциально-диагностические биохимические признаки представлены в таблице.

Дифференциальная диагностика

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 | ↓ | ↑ | » | ↓ |

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. При необходимости проводилась ортопедическая коррекция костных деформаций и переломов.
- * У детей с краниостенозом в ряде случаев (при повышении внутричерепного давления) возникала 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. В последующем положительный эффект от лечения асфотазой альфа был получен и другими исследователями.

Прогноз

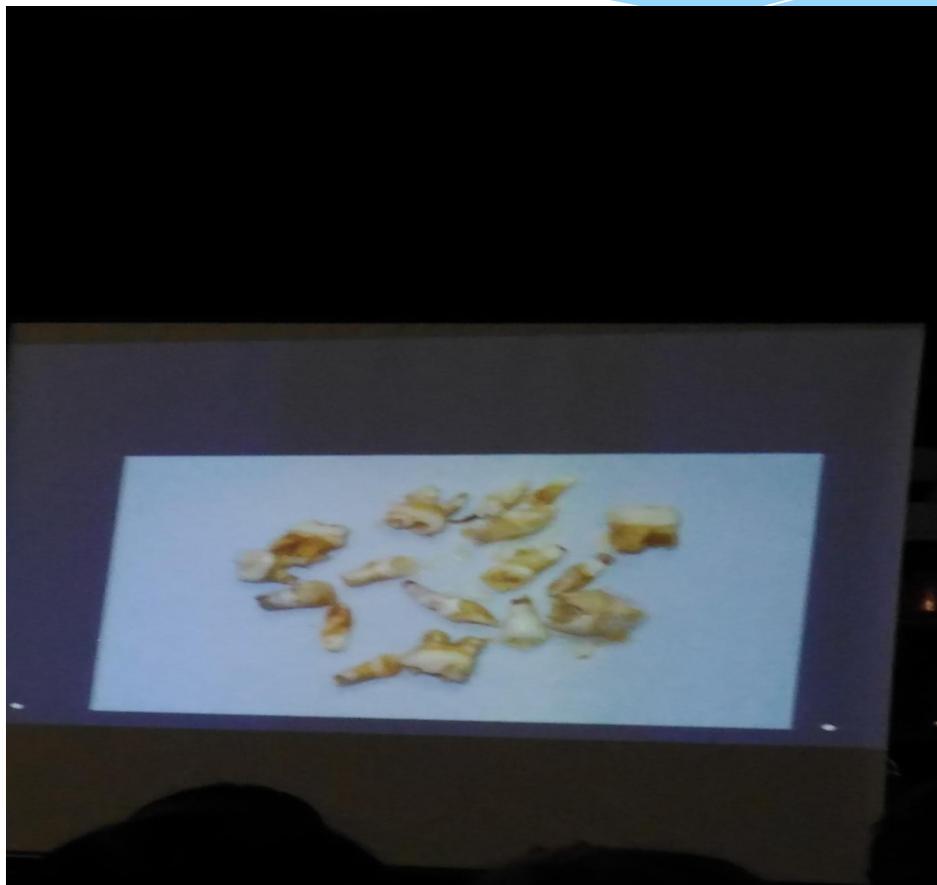
- * В тяжелых случаях у новорожденных может наступить летальный исход вследствие дыхательных расстройств. Нефрокальциноз и нефросклероз могут привести к нарушению почечных функций и развитию хронической почечной недостаточности.

Профилактика

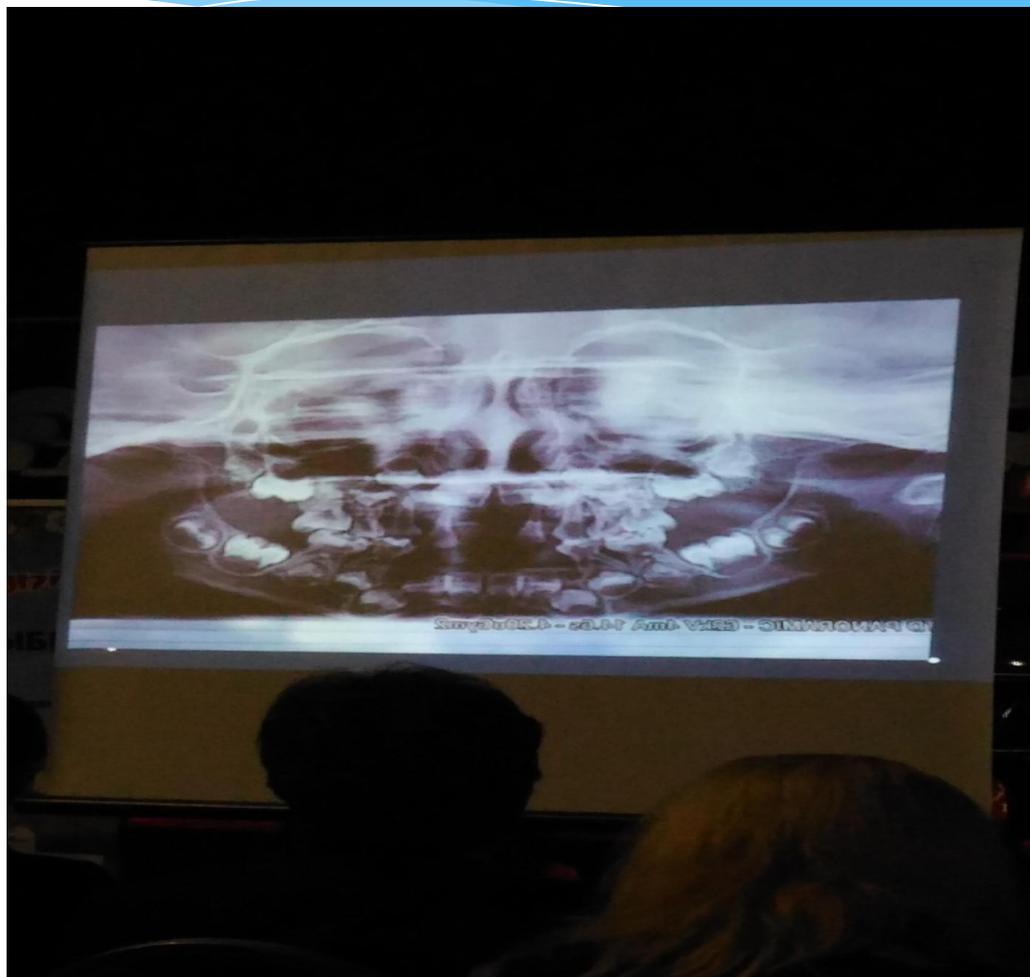
- * Предупреждение развития заболевания в семьях базируется на данных медико-генетического консультирования. Генетический риск для sibсов высок и составляет 25%. Для выявления гетерозигот показано исследование активности щелочной фосфатазы у родителей. Аутомно-доминантный тип наследования может быть установлен при наличии повторных случаев в ряду поколений. 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.

Примеры из клиники

- * Все выпавшие временные зубы с несформированными корнями



Ортопантограмма- остеопороз. убыль альвеолярного отростка



* Постоянные зубы с гипоплазией. Ребенку 7 лет.
Деформация скелета, искривление костей нижней конечности.

Гипофосфатазия- детская форма (инфантильная).

Повыш уровень щелочной фосфатазы

Ему на 6 зубы были поставлены стандарт коронки.

Инвалидность. Лечение у эндокринолога.

Диф диагностика - забол Папиона-Лефевра. Также ранняя потеря временных зубов, но за счет пародонтита

* Общая симптоматика

