

## SOUBORNÝ REFERÁT

# Hypofosfatázie: Vzácne onemocnění s jednoduchou diagnostikou a dostupnou terapií

## *Hypophosphatasia: A rare disease with an easy diagnosis and available therapy*

Zdeněk Šumník, Ondřej Souček

Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a FN v Motole, Praha

## SOUHRN

**Šumník Z, Souček O. Hypofosfatázie: Vzácne onemocnění s jednoduchou diagnostikou a dostupnou terapií**

Hypofosfatázie (HPP) je onemocnění charakterizované dominujícím skeletálním postižením a dalšími systémovými projevy v důsledku snížené koncentrace tkáňově nespecifické alkalické fosfatázy (ALP) v séru. HPP patří mezi vzácná onemocnění. Incidence závažných forem HPP v evropských populacích se odhaduje na 1 : 300 000, výskyt mírnějších forem je výrazně častější, pohybuje se kolem 1 : 6300. Klinický obraz hypofosfatázie je značně heterogenní v závislosti na míře deficitu aktivity ALP a tíže onemocnění poměrně dobře koreluje s věkem manifestace. Život ohrožující jsou formy neonatální a infantilní, a to zejména z důvodu respiračního selhání. Naopak v adolescenci a dospělosti se HPP může projevit „pouze“ mírnými deformitami skeletu, špatně se hojícími zlomeninami či artropatií. Do roku 2015 byla dostupná jen symptomatická léčba těchto pacientů. Od té doby je však k dispozici rekombinantní ALP (asfotáza alfa), jejíž indikací je HPP, u níž se první příznaky onemocnění objevily do 18 let věku, za účelem léčby kostních projevů tohoto onemocnění. Sdělení shrnuje aktuální poznatky o diagnostice, terapii a prognóze tohoto onemocnění a popisuje diferenciálně diagnostické postupy při posuzování nízké ALP či klinických symptomech upomínajících na HPP. Časně stanovená diagnóza představuje nejdůležitější preventivní nástroj proti rozvoji obávaných a často ireverzibilních komplikací.

**Klíčová slova:** hypofosfatázie, asfotáza alfa, alkalická fosfatáza, děti

## SUMMARY

**Šumník Z, Souček O. Hypophosphatasia: A rare disease with an easy diagnosis and available therapy**

Hypophosphatasia (HPP) is a disease characterized by predominant skeletal involvement and multiple systemic manifestations due to reduced activity of tissue-non-specific alkaline phosphatase (ALP) in the serum. The incidence of severe forms of HPP in European populations is estimated at 1:300 000, with the frequency of milder forms being significantly more common, around 1:6300. HPP is one of the clinically heterogeneous diseases, leading symptoms typically vary by age at manifestation. The most severe, life-threatening forms are the neonatal and infantile forms. HPP can also manifest later in life, most commonly causing skeletal deformities, poorly healing fractures or arthropathy. Until 2015, treatment of these patients was symptomatic. The situation has changed with the development and availability of recombinant ALP (asfotase alpha), the indication for which is HPP, in which the first symptoms of the disease appeared before the age of 18 years, in order to treat the bone manifestations of the disease. This review summarizes the current knowledge on the diagnosis, therapy and prognosis of this disease and illustrates the most commonly used differential diagnostic procedures when assessing low ALP or clinical symptoms suspicious for HPP. Early diagnosis represents the most important preventive tool against the development of HPP complications.

**Key words:** hypophosphatasia, asfotase alpha, alkaline phosphatase, children

Poděkování  
Problematika metabolických onemocnění skeletu je řešena s podporou výzkumné organizace FN v Motole (64203) MZ ČR a v rámci Evropské referenční sítě vzácných onemocnění skeletu (ERN-BOND).

**Korespondenční adresa:**

prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.  
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole  
V Úvalu 84  
150 06 Praha 5  
zdenek.sumnik@lfmotol.cuni.cz

## ÚVOD

Hypofosfatázie (HPP) je dědičné metabolické onemocnění charakterizované nízkou aktivitou tkáňově nespecifické alkalické fosfatázy (ALP) v důsledku mutací v genu *ALPL*.<sup>(1)</sup> Nízká aktivita ALP vede k systematické akumulaci jejích substrátů, konkrétně anorganického pyrofosfátu (PPi), silného inhibitoru mineralizace, a pyridoxal-5'-fosfátu (PLP), kofaktoru řady enzymů, což do značné míry vysvětluje muskuloskeletální a systémové rysy tohoto onemocnění. HPP se vyznačuje širokým spektrem projevů a závažnosti, od úmrtí v prenatálním období až po téměř asymptomatický průběh.<sup>(1)</sup>

## EPIDEMIOLOGIE

HPP patří mezi vzácná onemocnění. Incidence závažných forem v evropských populacích činí 1 : 300 000, v případě mírnějších forem okolo 1 : 6300. HPP je výrazně častější v některých mimoevropských populacích, nejvíce u kanadských Menonitů, kde se perinatální formy vyskytují s frekvencí 1 : 2500.<sup>(2)</sup> Novější studie z Evropy nicméně ukazují na značnou poddiagnostikovanost mírnějších forem HPP.<sup>(3,4)</sup> Nedávná studie ze Španělska ukazuje geneticky potvrzený výskyt HPP u jednoho z 2500 testovaných jedinců.<sup>(3)</sup>

## GENETIKA

Gen *ALPL* kódující ALP se nachází na 1. chromozomu (lokus 1p36.12) a obsahuje 12 exonů.<sup>(5,6)</sup> Dosud bylo popsáno více než 400 patogenních variant genu *ALPL*, povětšinou jde o missense mutace. Kompletní databáze mutací pro ALP je koordinována z rakouského Linze.<sup>(5)</sup> Onemocnění se dědí autozomálně dominantně (lehčí formy) či vzácněji autozomálně recesivně (závažnější fenotyp). Můžeme se setkat též s mutacemi *de novo* nebo s uniparentální isodisomií, kdy dochází k duplikaci genetického materiálu od jednoho z rodičů.<sup>(7,8)</sup>

## FUNKCE ALP V ORGANISMU

ALP se exprimuje v kostech, zubech, játrech, CNS, placentě a nadledvinách. Základní biochemickou funkcí ALP je

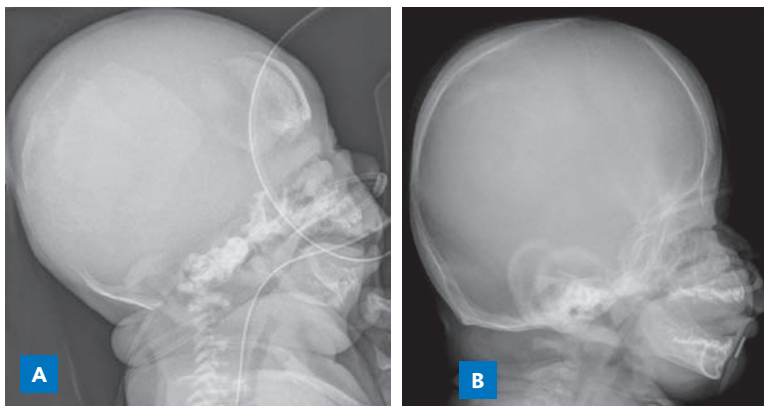
odštěpování fosfátů z různých molekul pomocí hydrolýzy. Zatímco přesná funkce ALP v játrech nebyla dosud zcela vysvětlena, význam ALP pro mineralizaci kostí je naprosto zásadní. Konverzí PPi na fosfát umožňuje ALP tvorbu hydroxyapatitu, základní látky podmiňující pevnost kostní tkáně. Nezbytným předpokladem procesu mineralizace je přítomnost kolagenu v místě působení ALP, což vysvětluje, proč nedochází ke zvápenatění ve fyziologicky nemineralizovaných tkáních, kde se přesto ALP exprimuje, tedy například v játrech, mozku či v placentě. Zvláštní místo má ALP pro fyziologii mozkových buněk. Defosforylací vitamínu B<sub>6</sub> usnadňuje jeho transport přes hematoencefalickou membránu, čímž mu umožní vykonávat funkci neurotransmiteru v mozkových buňkách. Není tedy příliš překvapivé, proč se někteří pacienti s těžkými formami HPP manifestují křečemi. V ledvinách ALP stimuluje exkreci fosfátů, v případě HPP proto typicky nalézáme hyperfosfatemii.<sup>(1)</sup>

## KLINICKÝ OBRAZ HPP

Hypofosfatázie je klinicky heterogenní choroba, rozlišujeme pět základních forem.<sup>(1)</sup>

### Perinatální forma

Jde o klinicky nejtěžší formu, která byla v éře před zavedením rekombinantní ALP vždy fatální. Příznaky této formy HPP je možné odhalit již prenatálně pomocí sonografie. Obraz celkové demineralizace skeletu, zvonovitý hrudník a zkrácení končetin není specifický pro HPP, může připomínat těžké formy osteogenesis imperfecta nebo některou z kostních dysplazií. Nemožnost dosažení adekvátního negativního inspiračního tlaku v důsledku měkkého, nedostatečně mineralizovaného skeletu hrudního koše způsobí u novorozenců akutní respirační tíseň, často s nutností ventilační podpory. Na skeletu nacházíme zkrácení končetin, měkké záhlaví, extrémní velkou fontanelu a otevřenou fontanelu malou. Již při narození mohou být přítomny fraktury. Tito novorozenci mají typicky vysoký hlas, jsou dráždiví, v prvních dnech života se rozvíjejí křeče. K vzácnějším komplikacím patří febrilie, anemie a intrakraniální krvácení. Radiologicky nacházíme známky generalizované demineralizace, lebeční



Obr. 1: Rentgenové snímky lebky pacienta s perinatální formou hypofosfatázie. A – při narození – těžká demineralizace s osifikací přítomnou pouze centrálně. B – v 6 měsících věku na léčbě asfetázou alfa – výrazné zlepšení stupně mineralizace.

kosti jsou typicky mineralizovány pouze centrálně (obr. 1). Bez terapie se celkový stav těchto dětí progresivně horší a umírají nejčastěji v důsledku respirační insuficience v prvních týdnech či měsících života.<sup>(2)</sup>

### Kazuistika pacienta s perinatální formou HPP

Dítě ze sledované gravidity pro podezření na kostní dysplazii dle sonografie, narozené ve 38. gestačním týdnu s adekvátní hmotností a délkou (2890 cm / 49 cm). Poporodní adaptace byla patologická, skóre dle Apgarové bylo 6-6-7 v důsledku hypotonie a perzistující cyanózy. V okresní nemocnici byl aplikován nCPAP a dítě bylo transportováno do FN Motol. V objektivním nálezu bylo kromě hypotonie patrné extrémně měkké záhlaví, rtg prokázal mnohočetné fraktury žeber a též jednostrannou frakturu humeru. Biochemicky byla nápadná hyperkalcemie (3,04 mmol/l) v kombinaci s adekvátně sníženým parathormonem (0,71 pmol/l) a neměřitelně nízkou ALP (< 0,2  $\mu$ kat/l). Genetické vyšetření prokázalo v literatuře již popsanou patogenní variantu genu *ALPL* c. 1471 G > A (p. Gly491Arg) způsobující HPP. Jedinou možnost záchrany života tohoto pacienta představovala aplikace asfotázy alfa. Vzhledem k tomu, že v době narození pacienta (2016) nebyl tento preparát v ČR k dispozici, jsme byli nuceni se obrátit na zahraniční partnerské pracoviště, kde byla léčba v rámci klinické studie zahájena. Po 6 měsících se pacient vrátil zpět do ČR, vyžadoval dlouhodobou umělou plicní ventilaci, kterou se podařilo vysadit až ve 14 měsících. Vzhledem k závažné tracheomalacii vyžadoval pacient i nadále tracheostomickou kanylu, jejíž dysfunkce vyústila v 18 měsících věku v protrahovanou hypoxii, která měla devastující efekt na mozkové funkce s následným rozvojem apalického stavu. Přes pokračující terapii asfotázou alfa a komplexní multioborovou podpůrnou a symptomatickou péči po dobu několika dalších let se nadále pacient již nezlepšoval. V paliativním režimu, který mu byl poskytován s cílem maximálního respiračního a analgetického komfortu, pak zhruba po půl roce ve věku 7 let exitoval.

### Infantilní forma

Infantilní formu HPP diagnostikujeme do 6 měsíců života. Bezprostřední postnatální adaptace nebývá u těchto dětí alterována tak, jako je tomu u výše popsané formy perinatální, v následujících týdnech se však postupně objevují nespecifické, ale ve své tíži progresivní příznaky – neprospívání, problémy s krmením, svalová slabost, opoždění v psychomotorickém vývoji. V objektivním nálezu jsou nápadné deformity hrudníku, široce otevřená velká fontanela a hypertelorismus. Rozvíjí se porucha růstu, vzhledem k nízkému kostnímu obratu se předčasně uzavírají lebeční švy za vzniku kraniosynostózy. K častým projevům infantilní formy HPP dále patří tracheomalacie s tendencí k respiračním infekcím, včetně recidivujících infekcí dolních dýchacích cest leckdy s protrahovaným průběhem. Prognosticky nepříznivým příznakem jsou pyridoxin responzivní křeče. Radiologický obraz se podobá infantilní formě, demineralizace skeletu je však vyjádřena méně. Prognóza těchto dětí je bez terapie velmi vážná, bez léčby přibližně 50 % z nich umíralo v kojeneckém věku.<sup>(2)</sup>



Obr. 2: Detail deformity hrudníku u chlapce s dětskou formou hypofosfatázie

### Dětská forma

Děti s touto formou HPP jsou diagnostikovány po šestém měsíci věku. Symptomaticky se jedná o heterogenní skupinu, od mírných forem až po případy imitující infantilní HPP. Nápadná je předčasná ztráta primární dentice, děti ztrácejí mléčné zuby většinou již v předškolním věku, kvalita permanentní dentice je nízká a vykazuje známky demineralizace. Nálezy na skeletu připomínají rachitické změny. Typická je deformita hrudníku, rozšíření metafýz dlouhých kostí a genua vara. Vývoj motoriky je celkově opožděn, snižuje se růstová rychlost a rozvíjí se porucha růstu. Radiograficky jsou pro HPP typické radiolucenční „jazyky“ ukazující na demineralizaci skeletu a zasahující od růstové ploténky do metafýz. Růstové štěrby jsou nepravidelné, mohou být přítomna ložiska osteosklerózy. Mezi komplikace kraniosynostózy patří zvýšení intrakraniálního tlaku se známými důsledky. Na snímku lbi můžeme nalézt tzv. beaten-copper nález jako známku sagitální kraniosynostózy, dřeňové kanálky zubů jsou rozšířené (shell-teeth). Riziko fraktur není nápadně zvýšené; pokud ale k fraktuře dojde, hojí se velmi pomalu s vysokým rizikem refraktury ve stejném místě. Psychický vývoj bývá normální nebo lehce opožděný.

### Kazuistika pacienta s dětskou formou HPP

Prvním příznakem HPP bylo u tohoto chlapce předčasné vypadávaní zubů, a to v 15 měsících věku. Tento symptom společně s mírně zpomaleným psychomotorickým tempem vedl k provedení komplexního vyšetření zaměřeného na Ca/P metabolismus s průkazem nízké ALP (0,28  $\mu$ kat/l). Genetické vyšetření potvrdilo HPP nálezem složeného heterozygota pro známé patogenní varianty genu *ALPL* (c. 212G > A / c. 571G > A). Dítě dále nevyžadovalo žádnou terapii, nápadná byla jen deformita hrudníku (obr. 2). Nejvýznamnější kostní komplikací byla fraktura femuru vzniklá ve 12 letech, jejíž hojení se protáhlo na jeden rok. Byl sledován pro malý vzrůst (SD -3,0) a dosáhl konečné dospělé výšky 160 cm. V dospělosti pacient pociťoval chronické bolesti dolních končetin a nízkou svalovou sílu, kvůli níž se nemohl plně zapojit do běžného pracovního

Tab. 1: Příčiny nízké aktivity ALP v séru, upraveno dle<sup>(9,11)</sup>

Preanalytické/analytické	Přechodné	Trvalé	
		Získané	Geneticky podmíněné
<ul style="list-style-type: none"> <li>Špatný odběr, záměna vzorku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sepse</li> <li>Velké chirurgické zákroky</li> <li>Trauma</li> <li>Akutní onemocnění</li> <li>Léčiva (fibráty, intoxikace vitaminem D)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Endokrinní choroby</b> (hypoparatyreóza, hypotyreóza, selhání nadledvin)</li> <li><b>Nutriční příčiny</b> (malabsorpce, deficit vitaminu D, B<sub>12</sub>, Ca, Zn nebo Mg, celiakie)</li> <li><b>Hematologická onemocnění</b> (anémie, mnohočetný myelom)</li> <li><b>Renální insuficience</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wilsonova nemoc</li> <li>Kleidokraniální dysplazie</li> <li>Hypofosfatázie</li> </ul>

procesu. Pacient je vhodným adeptem do nové klinické studie modifikované asfotázy alfa podávané dospělým pacientům.

## Adultní forma

V dospělosti se HPP typicky manifestuje ve středním věku, nejčastěji předčasnou ztrátou dentice nebo opakovanými, těžko se hojícími stresovými frakturami metatarsů nebo subtrochanterickou pseudofrakтурой femuru (naštípnutí kortexu femuru v oblasti Looserových zón). Hojení těchto fraktur výrazně zpomaluje antiresorpční terapie bisfosfonáty, které jsou u HPP z tohoto důvodu kontraindikovány. Fraktura krčku femuru, která je klasickým zástupcem osteoporotických fraktur u seniorů, se u HPP vyskytuje velmi vzácně. Nehojící se fraktury významně zhoršují kvalitu života těchto pacientů. Extracelulární akumulace anorganického pyrofosfátu mohou způsobovat vznik pyrofosfátové artropatie, depozice krystalů hydroxyapatitu v blízkosti kloubů periartritidu, může docházet i k osifikaci ligament. I u dospělých nacházíme svalovou slabost, bolesti kostí a kloubů.

## Odontohypofosfatázie

Jde o nejmírnější formu HPP, která se projevuje výhradně stomatologickými příznaky – předčasnou ztrátou mléčných zubů, které velmi nápadně vypadávají včetně kořenů, tedy bez jejich resorpce, jak je běžné u zdravých dětí. Předčasná ztráta dentice je nepříjemným symptomem též u dospělých osob s HPP.

## DIAGNOSTIKA

Diagnostika HPP je založena na kombinaci nízké aktivity ALP v séru doprovázené typickými klinickými symptomy.<sup>(9)</sup> Při hodnocení sérové koncentrace ALP je třeba mít na paměti, že normální hodnoty ALP kolísají v důsledku fyziologických změn růstové rychlosti.<sup>(10)</sup> V období rychlého růstu, tedy v kojeneckém a částečně v batolecím věku a dále v době pubertálního růstového výšvihu, koncentrace ALP fyziologicky stoupá. Je proto zcela nezbytné používat věkové specifické normy. Vyšetřování izoenzymů ALP nehraje v diagnostice HPP žádnou roli a není indikováno.

Kromě HPP může způsobovat nižší aktivitu ALP řada jiných stavů (tab. 1). Ty je třeba zohledňovat při interpretaci

a diagnostickém postupu při suspekci na HPP. Biochemické markery (PLP, resp. fosfoetanolamin – PEA), které se akumulují v krvi v důsledku dysfunkce ALP, mohou podpořit diagnózu v případě diskrepance mezi fenotypem, sérovou koncentrací ALP anebo výsledkem genetické analýzy genu *ALPL*. Specifita i senzitivita PLP a PEA jsou nicméně nízké, patologicky zvýšené hodnoty PLP se nalézají pouze u 50 % a PEA dokonce u pouze 5 % jedinců s HPP.<sup>(9)</sup>

V diferenciální diagnostice dále zvažujeme jiné metabolické kostní poruchy, zejména rachitidy, a osteogenesis imperfecta. U těch však prakticky vždy nacházíme zvýšenou, nikoli nízkou koncentraci ALP v séru (tab. 2).<sup>(9,11)</sup> Hyperkalcemie a sekundární hypoparatyreóza jsou typickými nálezy pro perinatální a infantilní formu – tyto nálezy odrážejí insuficientní mineralizaci skeletu.

## TERAPIE

Do roku 2015, kdy přišla na evropský trh rekombinantní ALP, byla léčba těchto pacientů symptomatická. Možnost substituční terapie asfotázou alfa (obchodní název Strensiq®) zásadním způsobem změnila prognózu těchto pacientů.<sup>(12–14)</sup> Preparát se podává 3× týdně subkutánní injekcí. Schválenou indikací je prokázaná HPP, u níž se první příznaky onemocnění objevily do 18 let věku, za účelem léčby kostních projevů tohoto onemocnění. Longitudinální studie z posledních

Tab. 2: Základní biochemická diferenciální diagnostika hypofosfatázie

Biochemický parametr	Hypofosfatázie	Rachitida	Osteogenesis imperfecta
Ca	Normální nebo zvýšené	Normální nebo snížené	Normální
P	Normální nebo zvýšený	Normální nebo snížený (rachitidy z nedostatku P)	Normální
ALP	<b>Snížená</b>	<b>Zvýšená</b>	<b>Normální</b>
PTH	Normální nebo snížený (v případě hyperkalcemie)	Zvýšený (v případě rachitis z nedostatku Ca) nebo normální (fosfopenické rachitidy)	Normální

Ca – vápník; P – fosfor; PTH – parathormon



let ukazují jasné zlepšení stavu dětí s HPP ve všech hodnocených parametrech, tedy v muskuloskeletální, respirační, psychomotorické i neurologické oblasti.<sup>(14)</sup> Sedmileté sledování první kohorty pacientů s HPP léčené asfotázou ukazuje povšechné zlepšení radiologických známek kostního onemocnění (radiographic global impression of change, RGI-C) a rtg známek rachitidy (rickets severity score, RSS).<sup>(12,14)</sup> Řada dětí s časné nastupující HPP vyžaduje dlouhodobou ventilační podporu, v případě terapie asfotázou bylo možné ji ukončit nejčastěji mezi 1. a 2. rokem života. Na terapii dochází též k výraznému urychlení růstu v průměru o 1,0 SD, nicméně průměrná pozice v růstovém grafu zůstává poměrně nízká, pohybuje se okolo  $-2,5$  SD.<sup>(14)</sup> Podobné výsledky lze očekávat též stran vývoje psychiky i motoriky, na terapii je patrné jednoznačné zlepšení, nicméně jisté opožďování ve vývoji u některých pacientů přes včas zahájenou terapii přetrvává.<sup>(14)</sup> Největší profit ze substituce ALP mají děti s nejtěžšími formami HPP (zejména infantilní formou), pro které je tato možnost život zachraňující.<sup>(13)</sup> Otázkou zůstává dlouhodobý vývoj dětí s perinatální formou HPP – řada z nich i přes zavedenou terapii zůstává polymorbidní se spornou prognózou budoucího zapojení do běžného života. Přes dostupnost terapie zůstává HPP ve svých raných formách život ohrožujícím onemocněním, z 11 dětí zařazených do klinického zkoušení byly hlášeny dva exity.<sup>(14)</sup>

## DALŠÍ SMĚRY VÝVOJE

Nově se uvažuje o léčbě pacientů s dětskou a adultní formou.<sup>(15)</sup> Nedávno publikovaná studie udává, že aplikace asfotázy alfa dospělým s HPP vedla ke zlepšení svalových funkcí a kvality života u těchto pacientů,<sup>(16)</sup> další studie probíhají

a jsou dostupné též pro pacienty z ČR. Další nadějný trend představuje teoretická možnost aplikace asfotázy alfa v prenatálním období jako prevence demineralizace skeletu. Experimentální modely naznačují, že i toto může být cesta pro pacienty s těžkými formami diagnostikované prenatálně.<sup>(17)</sup> Asi nejslibnějším rozšířením indikací terapie rekombinantní ALP představuje podpora hojení fraktur u dospělých pacientů s HPP. Nedávná studie prokázala, že kromě očekávatelného zvýšení sérové aktivity ALP došlo po zahájení léčby asfotázou po několika letech nehojících se fraktur k rychlému vyhojení, remineralizaci osteoidu a konsolidaci kostní tkáně.<sup>(18)</sup> Zlepšila se též mikroarchitektura charakterizovaná vyšším objemem i širší trabekul v oblasti původně se nehojící kosti. Tyto radiografické CT nálezy šly ruku v ruce s obnovením funkce končetin s možností plné zátěže a se zlepšením neuromuskulárních parametrů a svalové síly.<sup>(18)</sup>

## ZÁVĚR

Hypofosfatázie je závažné, ale v současné době již léčitelné onemocnění. Včasné stanovení správné diagnózy je naprosto zásadní pro zlepšení prognózy těchto dětí. Úloha pediatrů spočívá ve vyhledávání dosud nedagnostikovaných pacientů prostřednictvím pečlivého zhodnocení biochemických nálezů u dětí se suspektními klinickými symptomy. Vzhledem ke komplexní problematice péče o děti s HPP je nutné tyto děti sledovat a léčit v centrech se zkušeným multidisciplinárním týmem, který zahrnuje kromě dětského endokrinologa též neurochirurga, neurologa, otorinolaryngologa, dětského pneumologa, ortopeda a anesteziologa, rehabilitačního lékaře, fyzioterapeuta. Prenatální a preimplantační poradenství je v rukou klinických genetiků v těchto centrech. |

## LITERATURA

1. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 233–46.
2. Martos-Moreno GÁ, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Clinical Profiles of Children with Hypophosphatasia Prior to Treatment with Enzyme Replacement Therapy: An Observational Analysis from the Global HPP Registry. *Horm Res Paediatr* 2023. doi: 10.1159/000531865
3. González-Cejudo T, Villa-Suárez JM, Ferrer-Millán M, et al. Mild hypophosphatasia may be twice as prevalent as previously estimated: an effective clinical algorithm to detect undiagnosed cases. *Clin Chem Lab Med* 2022. doi: 10.1515/cclm-2023-0427
4. Schmidt T, Schmidt C, Amling M, et al. Prevalence of low alkaline phosphatase activity in laboratory assessment: Is hypophosphatasia an underdiagnosed disease? *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 452.
5. <https://alplmutationdatabase.jku.at/portal/>
6. Weiss MJ, Ray K, Henthorn PS, et al. Structure of the human liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene. *J Biol Chem* 1988; 263: 12002–12010.
7. Hancarova M, Krepelova A, Puchmajerova A, et al. Hypophosphatasia due to uniparental disomy. *Bone* 2015; 81: 765–6.
8. Watanabe A, Satoh S, Fujita A, et al. Perinatal hypophosphatasia caused by uniparental isodisomy. *Bone* 2014; 60: 93–97.
9. Riancho JA. Diagnostic approach to patients with low serum alkaline phosphatase. *Calcif Tissue Int* 2023; 112(3): 289–296.
10. Turan S, Topcu B, Gökçe İ, et al. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z-scores in different types of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3: 7–11.
11. Bronský J, Kalvachová B, Kutílek Š, et al. Doporučený postup České pediatrické společnosti a Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP pro suplementaci dětí a dospívajících vitaminem D. *Ces-slov Pediat* 2019; 74(8): 473–482.
12. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366: 904–13.
13. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 334–342.
14. Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, et al. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(2): 93–105.
15. Shapiro JR, Lewiecki EM. Hypophosphatasia in adults: clinical assessment and treatment considerations. *J Bone Miner Res* 2017; 32(10): 1977–1980.
16. Seefried L, Genest F, Petryk A, et al. Effects of asfotase alfa in adults with pediatric-onset hypophosphatasia over 24 months of treatment. *Bone* 2023; 116856. doi: 10.1016/j.bone.2023.116856
17. Yoshida K, Ishizuka S, Nakamura-Takahashi A, et al. Prenatal asfotase alfa-mediated enzyme replacement therapy restores delayed calcification in a severe infantile form of hypophosphatasia model mice. *Eur J Med Genet* 2023; 66(7): 104787.
18. Stürznickel J, Schmidt FN, von Vopelius E, et al. Bone healing and reactivation of remodeling under asfotase alfa therapy in adult patients with pediatric-onset hypophosphatasia. *Bone* 2021; 143: 115794.