

**Outi Mäkitie**

*Sigrid Jusélius -lastenendokrinologian professori  
Helsingin yliopisto, Lastenkliniikka*



# Uusinta uutta: Entsyymihoito riisitautiin

Hypofosfatasia on harvinainen perinnöllinen riisitaudin muoto, jossa luuston vajaa mineraalistuminen johtaa vaikeisiin luusto-ongelmiin. Vaikeimmillaan sairaus johtaa lapsen menehtymiseen jo perinataalivaiheessa, lievemmät muodot diagnosoidaan aikuisiässä. Kliiniseen käyttöön tullut entsyymikorvaushoito on mullistanut hypofosfatasian ennusteen.

**H**ypofosfatasia on harvainen perinnöllinen riisitaudin muoto, jossa luuston mineralisaation häiriö johtaa varsin moninaisiin ja vaihtelevanasteisiin ongelmiin. Hypofosfatasia on pitkään ollut riisitaudin ainoa muoto, johon ei ole ollut spesifistä hoitoa.

Hiljattain markkinoille tulleen entsyymikorvaushoidon (asfotaasi alfa, kaupp nimi Strensiq) tehosta ja turvallisuudesta on vaikuttavaa lyhyen aikavälin näyttöä vaikeimmissa hypofosfatasian muodoissa. Lisätutkimusta ja laajaa kansainvälistä, pitkäjänteistä yhteistyötä tarvitaan hoidon käyttöaiheiden täsmentämiseksi ja pitkäaikaistulosten selvittämiseksi.

Sairauden harvinaisuuden vuoksi diagnoosi viivästy usein etenkin

lievemmissä muodoissa. Koska diagnoosilla on merkittävä vaikutus hoidon suunnitteluun, on potilaiden tunnistaminen tärkeää myös lievemmissä muodoissa.

## Riisitaudin monet kasvot

Riisitaudissa luun mineraalistuminen on häiriintynyt ja seurauksena ovat vaihtelevanasteiset luun pituuskasvun ja muotoutumisen häiriöt sekä mineraalitasapainon muutokset. Tavallisimmin riisitauti johtuu ravitsemuksellisista syistä, erityisesti joko D-vitamiinin tai kalsiumin saannin niukkuudesta. Fosfaatin puute on tavallinen riisitaudin aiheuttaja keskosilla.

Tunnetaan kuitenkin myös useita geneettisiä sairauksia, joissa mine-

raaliaineenvaihdunnan säätelyn poikkeavuus johtaa riisitautiin. Hypofosfateemisessa riisitaudissa fosfaattia menetetään ylimäärin virtsaan ja fosfaatin puute johtaa luun mineralisaation häiriintymiseen. D-vitamiinin hydroksylaation häiriöt voivat myös aiheuttaa vaikean synnynnäisen riisitaudin. Hypofosfatasia kuuluu riisitautia aiheuttaviin monogeenisiin sairauksiin, mutta siinä luun mineraalistumisen häiriö ei johdu mineraalien vajeesta vaan alkalisen fosfaatin (Afos) puutoksesta.

## Hypofosfatasia johtuu alkalisen fosfaatin heikentyneestä toiminnasta

Alkalista fosfaasia koodittavan ALPL-geenin mutaatiot johtavat ei-kudosspesifisen alkalisen fosfaata-

sin toiminnan heikkenemiseen. Sairausten biokemiallisena markkerina toimii seerumin Afos, jonka pitoisuus on potilailla matala.

Normaalisti alkalinen fosfataasi hajottaa substraattejaan pyrofosfaattia, pyridoksaali-5-fosfaattia (PLP) ja fosfoetanolamiinia (PEA), ja geeni-virheistä johtuva entsyymin puute johtaa substraattien kertymiseen. Luusto-oireiden kannalta tärkeintä on pyrofosfaatin hajotuksen estyminen: kohonnut pyrofosfaattipitoisuus ja toisaalta alentunut vapaan fosfaatin määrä luun väliaineksessa (osteoidi) estävät hydroksyapatiitin muodostusta ja siten luun mineraalustumista.

Hypofosfatasian vaikeimmissa muodoissa luuston mineraalustumisen on jo sikiökehityksen aikana lähes täysin estynyt. Lievemmissä muodoissa alkalisen fosfataasin toiminta on vain osittain häiriintynyt ja sairaus voi ilmetä vasta myöhemmällä lapsuusiällä tai aikuisiällä.

Yleensä vaikeimmat muodot ovat resessiivisesti ja lievemmat muodot dominantisti periytyviä. Vaikea hypofosfatasia on harvinainen sairaus ja ilmaantuvuuslukujen perusteella arvioituna Suomessa syntyy yksi sairas lapsi muutaman vuoden välein. Lievemmat hypofosfatasian muodot (1–2/10 000 henkeä) ovat kuitenkin selvästi tavallisia.

### Hypofosfatasian oireet, löydökset ja diagnostiikka

Hypofosfatasia jaetaan eri muotoihin sairauden vaikeusasteen ja ilmene-misiän mukaan. Perinataalinen ja infantiilinen muoto kuvaavat sairauden vaikeinta ääripäätä, ja näissä muodoissa luuston mineraalustumisen puutos aiheuttaa oireita jo loppuras-kaudesta ja vastasyntyneisyyskaudel-la. Luiden kasvu on poikkeavaa ja luut ovat lyhyet, poikkeavasti muotoutu-neet, murtuma-alttiit ja kasvulinjojen alueella nähdään vaikeat riisitauti-muutokset. Rintakehä on pieni, kylki-luut lyhyet ja hennot, mikä vaikeut-taa huomattavasti hengittämistä ja aiheuttaa usein hengitystuen tarvet-ta. Muita mahdollisia ongelmia ovat hyperkalsemia, hyperkalsiuria ja nef-

rokalsinoosi, kouristukset, kraniosy-nostoosi ja muut luuston ulkopuoliset ongelmat.

Lapsuusiän hypofosfatasia ilmenee kuuden kuukauden jälkeen mutta ennen aikuisikää. Tavallisimmat oireet ovat maitohampaiden irtoami-nen (juurineen, ilman traumaa ja kipua), hidas pituuskasvu, raajojen virheasennot ja lihasheikkous.

Aikuisiän hypofosfatasia on aikaisem-min ilmeneviä tautimuotoja lievempi. Sen keskeisin piirre on huonosti paranevat rasitusmurtumat osteo-malasiasta johtuen. Odonto-hypo-fosfatasiassa oireita ilmenee vain hampaistossa.

Kaikissa muodoissa sairauden diag-nostiikka perustuu ensisijaisesti matalaan S-Afos arvoon: mitä vaikeam-pi sairauden muoto on kyseessä, sitä matalampi on S-Afos. Erotusdiagno-stiikassa tarvitaan muitakin laboratori-otutkimuksia, ja lopullisesti diagnoosi tulisi varmentaa ALPL-geenin mutaa-tiotutkimuksella.

### Entsyymihoito on merkittävästi parantanut vaikean hypofosfatasian ennustetta

Hypofosfatasian hoitoon ei aiemmin ole ollut spesifistä hoitoa. Vuosien kehitystyön jälkeen markkinoille on kuitenkin hiljattain saatu luustospe-sifinen entsyymivalmiste asfotaasi alfa.

Vuonna 2012 julkaistiin tutkimus, jossa asfotaasi alfaa oli annettu 11 potilaalle, joilla oli henkeä uhkaava hypofosfatasia. Lääke korjasi tehok-kaasti jo ensimmäisten hoitokuukau-sien aikana vaikean luuston mineraa-listumisvajeen ja riisitautimuutokset. Kylkiluiden kasvu ja vahvistuminen paransivat hengitysfunktiota ja näistä lapsista suurin osa pääsi odotettua nopeammin vierottumaan hengitys-tuesta.

Jatkotutkimukset laajemmassa kohor-tissa ovat vahvistaneet lääkityksen suotuisat vaikutukset. Hoidon myötä kuolemaan tai vaikeaan liikunta-vammaisuuteen johtavissa hypo-fosfatasian muodoissa on sairauden

ennuste hoidon myötä olennaisesti muuttunut.

Tutkimukset ovat toistaiseksi kui-tenkin enimmillään viiden vuoden kestoisia, eikä hoidon tehosta ja tur-vallisuudesta pidemmällä aikavälillä ole tietoa. Positiivista tuloksista huo-limatta monet asiat kaipaavat vielä jatkotutkimusta. Huolta aiheuttavat muun muassa 3–5 kertaa viikossa ihon alle annettavan pistohoidon paikalliset haittavaikutukset, osalle potilaista hoidon aikana kehittyvät vasta-aineet, ja mahdolliset luuston ulkopuoliset vaikutukset.

Hoitopäätöksiin vaikuttavat myös entsyymihoidon erittäin korkea hinta. Vaikeimmissa muodoissa hoitopää-tös tämän hengenpelastavan lääki-tyksen aloituksesta on helpompi kuin myöhemmin ilmenevissä muodoissa, joissa oireet ovat lievemmat, mutta hoidosta saatu hyöty kuitenkin toden-näköisesti merkittävä ainakin elä-mänlaadun mittareilla arvioituna. ●

#### KIRJALLISUUTTA

- Bishop N, ym. Transformative therapy in hypophosphatasia. Arch Dis Child 2016; 101(6): 514–5.
- Whyte MP. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2016; 12(4): 233–46.
- Whyte MP, ym. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(1): 334–42.
- Whyte MP, ym. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. N Engl J Med 2012; 366(10): 904–13.
- Whyte MP, ym. Hypophosphatasia: Natural history study of 101 affected children investigated at one research center. Bone 2016; 93: 125–38.

