

## **195. Hypofosfatasemie**

### **Synoniemen:**

Hypofosfatasemie  
Hypophosphatasia  
Alkaline phosphatase deficiëntie

Meest gebruikte naam:  
Hypofosfatasemie

### **Inleiding**

Hypofosfatasemie is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

### **Achtergrond**

Hypofosfatasemie werd voor het eerst beschreven in 1948 door de Canadese kinderarts Rathbun. Het belangrijkste kenmerk van de ziekte is een afwijkende botopbouw.

#### *Oorzaak*

De oorzaak van de ziekte is een verlaagde activiteit van het enzym alkalische fosfatase. Het enzym alkalische fosfatase komt voor in de lever, botten en nieren. Dit enzym zorgt normaal gesproken voor een goede opbouw van bot.

Door het enzymtekort treedt een ophoping op van de voorlopers van het enzym. Eén van die voorlopers is het zogenoemde anorganisch pyrofosfaat. Deze stof remt normale skeletmineralisatie, maar stimuleert afzetting van calciumfosfaatkristallen. Hierdoor ontstaat gebrekkige mineralisatie van het bot. Ook mineralisatiestoornissen in de tanden en het bot van de kaak treden vaak op. Dit leidt tot vroegtijdig uitvallen van tanden en gaatjes.

#### *Zeldzaamheid*

Hoe vaak hypofosfatasemie voorkomt in West-Europese landen is niet bekend. Uit onderzoek blijkt dat de ernstige vormen van de ziekte voorkomen bij 1 op de 100.000 mensen. De mildere vormen komen waarschijnlijk vaker voor.

### **Symptomen**

Patiënten met hypofosfatasemie hebben een abnormale opbouw van het bot en de tanden. De symptomen kunnen sterk variëren, van problemen met de vorming van een gezond gebit tot vervormde ledematen. De borstkas kan ook onvoldoende ontwikkeld zijn, waardoor een onderontwikkeling van de longen kan ontstaan. Daarnaast kan een verhoogde hoeveelheid kalk in de urine leiden tot beschadiging van de nieren. Hoe jonger de leeftijd waarop de

eerste symptomen optreden -een baby kan als gevolg van deze aandoening al tijdens de zwangerschap overlijden- des te ernstiger zal de aandoening zijn.

Er zijn vier vormen van de ziekte te onderscheiden: perinatale, infantiele, juveniele en adulte hypofosfasemie. Symptomen ontstaan respectievelijk rond de geboorte, op de zuigelingleeftijd, op de kinderleeftijd en op volwassen leeftijd.

#### *Perinatale hypofosfasemie*

Bij deze ernstigste vorm van hypofosfasemie, overlijdt de baby vaak al in de baarmoeder. Als het kindje wel geboren wordt, heeft het kenmerkende verkorte en vervormde ledematen, zachte schedelbeenderen en onvoldoende botvorming. Vaak zijn de borst en de longen niet goed ontwikkeld, waardoor ademhalingsproblemen kunnen ontstaan. Een baby met deze ziekte groeit vaak niet voldoende. Andere meer algemene kenmerken zijn: huilen op hoge toon, prikkelbaarheid, braken, korte periodes van niet-ademen, koorts en bloedarmoede. Ook kunnen bloedingen in de hersenen en epileptische aanvallen optreden.

#### *Infantiele hypofosfasemie*

Bij kinderen met infantiele hypofosfasemie ontstaan de eerste symptomen vaak in de eerste zes levensmaanden. Meestal hebben ze voedingsproblemen, onvoldoende groei en onvoldoende spierspanning. Vaak valt bij de baby een abnormale vorm van de borst op, die het gevolg is van vormveranderingen van de ribben. Deze afwijking van de ribben geeft een verhoogde kans op infecties, zoals een longontsteking, en op kortademigheid.

Ook andere delen van het skelet kunnen afwijkingen vertonen. Vaak is er sprake van veel calcium in de urine, wat schadelijk is voor de nieren. Van de kinderen met deze vorm sterft ongeveer de helft als gevolg van een luchtweginfectie, doordat de longen dan onvoldoende hun werk kunnen doen. Na de zuigelingenleeftijd verbetert de prognose duidelijk.

#### *Juveniele hypofosfasemie*

De meeste kinderen met juveniele hypofosfasemie verliezen op de babyleeftijd een of meer tanden van hun melkgebit. Het blijvend gebit kan zich normaal ontwikkelen, maar soms zijn er problemen in de zin van het laat doorkomen van het gebit, loszitten van tanden en kiezen en veel gaatjes. Een aantal kinderen heeft een achtergebleven lengtegroei en kenmerken van de zogenoemde 'Engelse ziekte' (onder meer O-benen). Bij de meeste kinderen treedt spontaan verbetering op.

#### *Adulte hypofosfasemie of odontohypofosfasemie*

Mensen met deze vorm van hypofosfasemie krijgen op volwassen leeftijd meestal eerst tandproblemen (loszittende tanden en gaatjes). Later kunnen ook problemen aan het skelet met breuken, lage rugpijn, gewrichtspijn en gewrichtsontstekingen ontstaan. Vaak blijkt dat er op de kinderleeftijd ook (milde) symptomen zijn geweest, die weer verdwenen. Sommige patiënten hebben alleen tandproblemen.

### **Diagnose**

De diagnose wordt meestal vermoed op grond van de symptomen. Voor de bevestiging is bloedonderzoek in een metabool laboratorium nodig.

#### *Prenatale diagnostiek*

Als er al eerder in het gezin een kindje met hypofosfasemie is geweest, is prenatale

diagnostiek mogelijk om bij een volgende zwangerschap. Met behulp van een vlokentest kan men hypofosfatasemie voor de geboorte vaststellen. Er wordt dan DNA-onderzoek gedaan om de hoeveelheid alkalische fosfatase te bepalen. De perinatale vorm is soms voor de geboorte door middel van echo-onderzoek te diagnosticeren.

### **Behandeling**

Hypofosfatasemie is niet te genezen. Wel zijn er verschillende behandelingen onderzocht bij patiënten met hypofosfatasemie, maar de interpretatie is moeilijk door kleine patiënten aantallen en door spontane verbetering van het ziektebeeld.

Onderzoekers hebben geprobeerd de aanmaak van het enzym te stimuleren door middel van verschillende stoffen, waaronder vitamine D, corticosteroiden en zink. Dit gaf echter geen verbetering. Ook wordt geprobeerd mensen met hypofosfatasemie extra enzym te geven. Dit is nog in onderzoek. Vooralsnog is er daarom geen behandeling die de oorzaak weg kan nemen en de ziekte geneest;

De patiënten worden wel ondersteunend behandeld. Vanaf jonge leeftijd is regelmatige tandheelkundige controle erg belangrijk, gezien de grote kans op kaak- en tandproblemen. Daarnaast wordt geprobeerd om luchtweginfecties zoveel mogelijk te voorkomen.

De toekomstverwachting is sterk afhankelijk van de leeftijd waarop de eerste symptomen optreden en dus van het specifieke subtype van de ziekte. Vroege herkenning van het ziektebeeld is bij de ernstigste vormen van groot belang voor een goede ondersteunende behandeling en voor erfelijkheidsvoorlichting.

### **Erfelijkheid**

Zie "Erfelijkheid van stofwisselingsziekten"