

Hypofosfatázie a její diferenciální diagnóza

doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.

Dětské oddělení a Osteocentrum Klatovské nemocnice, a.s., Klatovy

Hypofosfatázie (HPP) je vzácné, geneticky podmíněné onemocnění skeletu charakterizované sníženou mineralizací kostní tkáně, poruchou metabolismu kalcia a fosforu, kostními deformitami, ztrátou chrupu, opakovanými frakturami, opožděním růstu. HPP je způsobená mutací (mutacemi) genu kódujícího tkáňově nespecifickou alkalickou fosfatázou (TNSALP), lokalizovaného na chromozómu 1, lokus 1p36.12. Je popsáno přes 400 mutací uvedeného genu. Mutace vede ke ztrátě funkce TNSALP a tím k nedostatečné mineralizaci kostní tkáně. Rozlišujeme formu perinatální a infantilní, které bez léčby mají infaustní prognózu, a dále formy juvenilní, adultní a odontohypofosfatázi s příznivějším průběhem. Dědičnost je u těžkých forem HPP autozomálně recesivní, u lehkých forem autozomálně dominantní. Existují též mutace de novo. Klinické projevy mutace genu pro TNSALP jsou velmi variabilní, od těžkých život ohrožujících stavů přes skeletální deformity, mnohočetné fraktury či bolesti končetin, vzácně může být i HPP asymptomatická. Vždy je nutné diferenciálně diagnosticky odlišit hypofosfatázii od jiných onemocnění skeletu (rachitis, osteogenesis imperfecta, osteopatie nedonošených, kleidokraniální dysplazie, thanatoforická dysplazie, achondrogenese/hypochondrogenese, kampomelická dysplazie a u juvenilní a dospělé formy zcela jistě osteoporóza).

Klíčová slova: alkalická fosfatáza, kost, asfotáza, hypofosfatázie.

Hypophosphatasia and its differential diagnosis

Hypophosphatasia (HPP) is a rare, inherited, metabolic disease characterized by disorders of calcium and phosphate metabolism, bone deformities, loss of teeth, recurrent fractures, growth retardation. HPP is caused by mutations of gene encoding tissue-non-specific alkaline phosphatase (TNSALP). Over 400 TNSALP mutations have been documented so far. The mutation results in TNSALP deficiency and leads to defective skeletal mineralization. There are six subtypes of HPP: Perinatal lethal HPP and Infantile HPP, both of which are lethal; Benign prenatal HPP, Childhood-onset HPP, Adult HPP and OdontoHPP with a better prognosis. Clinical manifestations of HPP are very diverse, ranging from severe skeletal deformities to asymptomatic course. It is essential to establish a proper diagnosis and distinguish from other skeletal disorders (rickets, osteogenesis imperfecta, osteopathy of prematurity, cleidocranial dysplasia, thanatoforic dysplasia, achondrogenesis/hypochondrogenesis, campomelic dysplasia, osteoporosis).

Key words: alkaline phosphatase, bone, asfotase, hypophosphatasia.

Úvod

Hypofosfatázie (HPP) je vzácná genetická porucha, která je spojena s mnohočetnými kostními projevy, s projevy porušeného metabolismu kalcia a fosfátů, poruchami růstu a pohyblivosti, předčasnou ztrátou dentice, respiračními potížemi a křečemi. Příčinou je mutace genu pro tkáňově nespecifickou alkalickou fosfatázu (TNSALP) (1–12).

Alkalická fosfatáza

Alkalická fosfatáza (EC 3.1.3.1., ALP) je membránovým metaloenzymem, který je

tvořen v řadě orgánů (kost, játra, mozek, placenta, střevo, ledviny, nadledviny). Struktura ALP je určena geneticky a posttranslační modifikací. Existují 3 „tkáňově specifické“ izoenzymy (intestinální, placentární a placentárnímu podobný „placental-like“) a jeden „tkáňově nespecifický“, ubikvitní izoenzym, zahrnující izoformy jaterní, kostní a renální. ALP má nezastupitelnou úlohu při mineralizaci kostní tkáně, neboť hydrolyzou z řady molekul odštěpuje fosfor a přeměňuje anorganický pyrofosfát, který je inhibitorem mineralizace, na fosfát s následnou

tvorbou hydroxyapatitu. Hydroxyapatit je zodpovědný za mechanickou odolnost kostní tkáně. Podmínkou mineralizace kostní tkáně je přítomnost kolagenu (1–12). ALP se vyskytuje a je aktivní též v tkáních, kde k mineralizaci nedochází (střevo, placenta, ledviny, játra) a má nezastupitelnou úlohu při transportu iontů a hydrolyze, defosforyluje vitamin B₆ a tím usnadňuje jeho transport hematoencefalickou bariérou. Vitamin B₆ poté působí jako neurotransmiter. ALP se rovněž podílí na renální exkreci fosfátů (1–12).

doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.

Dětské oddělení Klatovské nemocnice, a.s., Klatovy

kutilek@nemkt.cz

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2023;24(5):299-303

Článek přijat redakcí: 25. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 3. 10. 2023

Hypofosfatázie – epidemiologie a dědičnost

Hypofosfatázie (HPP) je vzácná a v případě perinatální či infantilní formy též fatální genetická porucha. V Evropě je incidence těžkých forem HPP 1 : 300 000, mírnějších forem 1 : 6 300, v Kanadě v populaci Menonitů je díky konsanguinním sňatkům incidence těžkých forem až 1 : 2 500 (1–13).

HPP je způsobená mutací (mutacemi) genu TNSALP (lokalizovaného na chromozómu 1, lokus 1p36.12) obsahujícího 12 exonů a kódujícího tkáňově nespecifickou ALP. Mutace vede ke ztrátě funkce tkáňově nespecifické ALP. Je popsáno přes 400 mutací uvedeného genu. Dědičnost je u těžkých forem HPP autozomálně recesivní, u lehkých forem autozomálně dominantní. Existují též mutace de novo (1–13).

Patofyziologie HPP

Při nedostatečné tvorbě ALP dochází k akumulaci anorganického pyrofosfátu, který potlačuje růst krystalů hydroxyapatitu a brání tak mineralizaci skeletu. Kost má primitivní strukturu, není přestavována a obraz připomíná těžkou křivici. Osifikace kostí je omezena (1–12). Při snížené mineralizaci skeletu není dostatečné množství vápníku integrováno do kostní tkáně a dochází k rozvoji hyperkalcemie a hyperkalciurie. V důsledku snížené defosforylace vitamínu B6 a jeho absenci v mozkových buňkách se objevují křeče. Je snížena renální exkrece fosfátů s následnou hyperfosfatemii (1–11).

Klinické projevy HPP

HPP je dle formy a s tím souvisejícím stupněm závažnosti spojena s řadou klinických projevů: mnohočetným kostním postižením upomínajícím na rachitidu či osteomalacii, frakturami, porušeným metabolismem kalcia a fosfátů (hyperkalcemie, hyperkalciurie, urolitiáza), poruchou růstu a pohyblivosti, s respiračními potížemi, které mohou vyžadovat ventilaci, a záchvaty reagujícími na vitamin B6 (1–11).

Hypofosfatázii dělíme na:

Perinatální (letální) formu HPP, která neléčena, má takřka stoprocentní mortalitu. Dědí se autozomálně recesivně. Skelet je významně demineralizován s deformovanými zkrácenými končetinami a četnými frakturami. Lebni

kryt je měkký, s výrazně zvětšenou velkou a malou fontanelou. Hrudník je měkký, nedostatečně mineralizovaný. Záhy po narození se projeví akutní respirační tíseň. Postižení mívají křeče, apnoické pauzy s cyanózou a intrakraniálním krvácením. Na rentgenovém snímku je patrná významná celková demineralizace skeletu, tenká žebra, na rentgenogramu dlouhých kostí metafyzární „rachitické pohárky“. Bez léčby je prognóza infaustní, děti zmirají v prvních týdnech či měsících života na respirační selhání (1–11).

Prenatální benigní, která je extrémně vzácná, charakterizována prenatální ultrazvukovou detekcí zkrácených končetin a jejich sníženou mineralizací, postnatálně však nález a další vývoj odpovídají mírnějším fenotypům HPP (1).

Infantilní formu HPP, která vykazuje též závažné deformity skeletu. Manifestuje se během prvního půlroku života a připomíná progredující demineralizaci skeletu křivici. Dítě je hypotonické, neprospívá, má široce otevřenou fontanelu. Hrudník má rachitický růženec a Harrisonovu rýhu. Rozvíjí se kraniosynostóza. Charakteristická je svalová slabost a psychomotorická retardace. U postižených někdy bývá hyperkalcemie s hyperkalciurií. Objevují se pyridoxin-responzivní křeče. Rentgenový nález na skeletu je podobný jako u perinatální formy, je patrná výrazná demineralizace kostní tkáně, nález může být zaměněn s rachitidou. Přítomna bývá též tracheomalacie. Dechové obtíže při demineralizaci skeletu hrudníku vedou posléze k úmrtí až poloviny postižených (1–11).

Dětskou (juvenilní) formu HPP, která je patrná po 6. měsíci věku. Pro tuto formu je typická předčasná ztráta mléčného chrupu před pátým rokem s intaktními kořeny zubů a hypoplazie až aplázie dentinu. Nemocní mají malou postavu, dolichocefalii, chůze je obtížná a kolébavá, udávají bolesti končetin a trpí na opakované stresové zlomeniny (1–12).

Adultní formu HPP, manifestující se až ve středním věku a později následujícími příznaky: bolestmi hlavy (až 55 %), bolestivými nízkozátěžovými frakturami a pseudofrakturami (u 40–90 % postižených), bolestmi svalstva a končetin (60–95 %) a předčasnou ztrátou chrupu (47 %). Přítomna může být též svalová slabost (62 %) a snížená tolerance fyzické aktivity (11 %) a bolestivé periartikulární kalcifikace (13–25). V anamnéze bývá údaj

o prodělané „křivici“ v dětství (1–11, 13–25). Čtvrtina pacientů udává víc než 10 prodělaných fraktur (15). Denzita kostního minerálu je snížena (1–6, 13–25).

Odontohypofosfatázie, která je charakterizována poruchou vývoje dentice a předčasnou ztrátou chrupu, která se vyskytne v nepřítomnosti patologických změn na skeletu (1–11, 22–24).

Diagnostika HPP

U perinatální formy je již možná prenatální detekce ultrazvukem (1–11). U perinatální či infantilní formy je výrazně snížená mineralizace skeletu a patrné zkrácení dlouhých končetin. Na rtg snímcích je jasná porucha osifikace klenby lebni i dlouhých kostí, objevují se patologické fraktury. Změny v metafýzách upomínají na křivici, tyto rachitické změny progredují. Denzita kostního minerálu je snížena. Na juvenilní či dospělé formu HPP nebo odontohypofosfatázii je rovněž nutno pomyslet u pacientů s předčasnou ztrátou chrupu či poruchou dentice (22, 24). Tito pacienti заслужují detailní vyšetření.

Konstantním laboratorním nálezem u HPP je výrazně snížená aktivita alkalické fosfatázy v séru (obvykle pod 1,0 μ kat/l u dětí a adolescentů, pod 0,7 μ kat/l u pacientů s ukončeným růstem). V moči je vysoká koncentrace fosfoetanolaminu, který je jedním ze substrátů alkalické fosfatázy. V séru je nejcitlivějším ukazatelem vzestup pyridoxal 5-fosfátu. V molekulárně-genetické diagnostice se uplatňuje sekvenční analýza a delečně-duplikační analýza (1–11, 21, 23, 25).

Diferenciální diagnostika hypofosfatázie

Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit křivici (jakéhokoliv původu), osteogenesis imperfecta, osteopatii nedonošených, kleidokraniální dysplazii, thanatoforickou dysplazii, achondrogenezi/hypochondrogenezi, kam-pomelickou dysplazii a u juvenilní a dospělé formy HPP zcela jistě osteoporózu.

U **rachitidy/osteomalacie** jakéhokoliv původu je vždy zvýšena S-ALP nad příslušnou referenční hodnotu (běžně nad 10 μ kat/l). Pro všechny druhy křivice platí, že je snížena hladina fosforu v séru a zvýšena fosfaturie (ať už v důsledku sekundární hyperparatyreózy či zvýšené produkce FGF23).

INZERCE

Osteogenesis imperfecta (OI) II. či III. typu může být zejména v novorozeneckém a kojeneckém věku obtížně odlišitelná od HPP. U obou chorobných stavů je na rentgenovém snímku patrná hypomineralizace skeletu, četné fraktury, caput membranaceum, krátké končetiny. U HPP je demineralizace skeletu podstatně výraznější, „kosti nejsou téměř vidět“, na snímku zápěstí bývají u HPP na rozdíl od OI patrné „rachitické“ pohárky. Na rtg snímku lbi jsou u OI viditelné wormiánské kůstky, u HPP nikoliv (27, 28). Zcela zásadní je zde vyšetření S-ALP, která je u HPP velmi nízká (pod 1 μ kat/l) (27).

Kleidokraniální dysplazie

Kleidokraniální dysplazie (CCD) je charakterizována absencí klíčních kostí a širokou velkou fontanelou, imponující jako absence lebního krytu. Podkladem je mutace genu pro transkripční faktor RUNX2, což vede k defektní endochondrální a intramembranózní osifikaci. U CCD je tedy na rentgenovém snímku hrudníku vždy patrná absence klíčku či jeho hypoplazie, skelet může být mírně hypomineralizovaný, na rentgenogramu lbi je patrný kostní defekt v oblasti kalvy, což činí diferenciálně-diagnostické rozpaky. U perinatální nebo infantilní HPP nebývá na rentgenovém snímku hrudníku klíční kost viditelná v důsledku těžké hypomineralizace skeletu, obdobně je patrný nemineralizovaný lební kryt. U CCD se nevyskytují fraktury, skelet je na rentgenovém snímku dobře viditelný, ale nejdůležitějším nálezem je v takovéto situaci normální hodnota S-ALP oproti výrazně snížené až téměř neměřitelné S-ALP u HPP (28).

Osteopatie nedonošených

Osteopatie nedonošených je způsobena nedostatečným přísunem minerálů, zejména fosforu, jedná se tedy o fosfopenickou záležitost. Manifestuje se mezi 4.–12. týdnem života u extrémně nezralých novorozenců (26). Osteopatie nedonošených může při snížené mineralizaci skeletu a přítomných frakturách dlouhých kostí na rentgenogramu skeletu vzácně imponovat jako HPP. Mineralizace skeletu není tak výrazně snížena jako u HPP. Na rozdíl od perinatální či infantilní HPP je u osteopatie nedonošených vysoká S-ALP (většinou 10 μ kat/L

a více) a hypokalciurie, bývá hypofosfatemie a hypofosfaturie (26).

Achondrogeneze/Hypochondrogeneze

Achondrogeneze je letální skeletální dysplazie, jejíž podstatou je mutace genu pro kolagen II. typu. Hypochondrogeneze je autozomálně dominantně dědičná skeletální dysplazie, která je letální. Její podstatou je rovněž mutace genu pro kolagen II. typu – COL2A1. Achondrogeneze/hypochondrogeneze je charakterizována časným hydropsem, krátkým trupem, úzkým soudkovitým hrudníkem, prominujícím břichem, extrémní mikromelií, makrocefálií, krátkým krkem, plochým obličejem a plochým nosem. Na rentgenogramu je porušená osifikace skeletu, u achondrogeneze nejsou obratle viditelné, zatímco u hypochondrogeneze je osifikace bederní páteře téměř normální, ale zcela deficitní v páteři hrudní (28).

Thanatoforická dysplazie

Patří mezi letální prenatální kostní dysplazie, je autozomálně dominantně dědičná. Charakteristická je mikromelie, brachydaktylie, platyspondylie, úzký hrudník, krátká žebra a výrazně prominující břicho (28).

Kampomelická dysplazie

Je autozomálně dominantně dědičná kostní dysplazie, se špatnou prognózou quod vitam. Kampomelická dysplazie je charakterizována výrazně zkrácenými končetinami, hypoplastickými fibulami a lopatkami, výraznou angulací končetin, přítomností pouze 11 párů žeber – tedy absencí 12. páru žeber, rozštěpem patra, Pierre-Robinovým syndromem, laryngotracheomalacií, vrozenou dislokací loketních kloubů. Na rozdíl od HPP není přítomna hypomineralizace skeletu (28).

Osteoporóza

Velice důležité je odlišení adultní či juvenilní formy HPP od postmenopauzální či sekundární nebo juvenilní osteoporózy a to zejména s ohledem na možnosti léčby. Zásadním nálezem může být snížená denzita kostního minerálu při vyšetření metodou DXA a údaje o opakovaných nízkozátěžových frakturách, myalgii a svalové slabosti. Důležitým vodítkem je pak důkladné odebrání osobní a rodinné anamnézy (předčasná ztráta chrupu, údajná

„křivice“ v dětství snížená mineralizace skeletu na rtg snímku). Významně pomůže nález snížené hodnoty S-ALP (viz výše), vyšší hodnoty močového fosfoetanolaminu a vyšší hladina pyridoxal 5-fosfátu v séru, eventuálně využití molekulárně-genetických metod (1–11, 23).

Terapie HPP

Onemocnění bylo do roku 2011 neléčitelné a perinatální a infantilní formy byly tudíž letální. V terapii se v současné době uplatňuje podávání asfotázy alfa, lidského rekombinantního tkáňově nespecifického fúzního proteinu alkalická fosfatáza, který vykazuje enzymatickou aktivitu a podporuje mineralizaci skeletu. Podává se subkutánně 2 mg/kg 3× nebo 1 mg/kg 6× týdně. Podávání asfotázy vedlo k významnému zvýšení kostní mineralizace a pozoruhodnému zlepšení zdravotního stavu pacientů s perinatální či infantilní formou HPP včetně zlepšení dechových poměrů a snížení nutnosti dechové podpory (29–33). Ve srovnání s neléčenými historickými kontrolami vedlo podávání asfotázy těmto dětem po průměrnou dobu 3 let k 91% přežití (versus 27 % u neléčených historických kontrol) (30). Signifikantně se zlepšil růst postižených dětí i jejich psychomotorický vývoj a svalová síla. U perinatální a infantilní formy tudíž zlepšilo podávání asfotázy výrazně životní prognózu pacientů a jejich kvalitu života (29–33). Pacienti s perinatální a infantilní formou HPP musí být rovněž sledováni dětským neurologem ve spolupráci s neurochirurgem vzhledem k riziku rozvoje kraniosynostózy (1–11). **U pacientů s HPP nesmí být v žádném případě podávány antikatabolické (antiresorpční) léky, tedy zejména bisfosfonáty, neboť tyto přípravky snižují kostní resorpci a celkový kostní obrát a v případě HPP významně zhoršují mineralizaci skeletu a zvyšují riziko patologické fraktury** (34–36).

Závěr

Hypofosfatázie je vzácné onemocnění, které může mít jak fatální, tak i benigní průběh, kdy je ovšem snížena kvalita života. V současné době již existuje dostupná enzymatická náhradní léčba. Na HPP je nutno pomyslet v diferenciálně diagnostických úvahách u pacientů všech věkových kategorií.

LITERATURA

1. Villa-Suarez JM, Garcia-Fontana CG, Andujar-Vera F, et al. Hypophosphatasia: A unique disorder of bone mineralization. *Int J Mol Sci*. 2021;22:4303.
2. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism*. 2018;82:142-155.
3. Millan JL, Whyte MP. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int*. 2016;98:398-416.
4. Whyte MP. Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. *Endocr Rev*. 1994;15:439-461.
5. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Scriver CR ed. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill 1995:4095-4111.
6. Whyte MP. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:233-246.
7. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism*. 2017 Sep 20. pii: S0026-0495(17)30229-9. doi: 10.1016.
8. Mornet E, Taillandier A, Domingues C, et al. Hypophosphatasia: a genetic-based nosology and new insights in genotype-phenotype correlation. *Eur J Hum Genet*. 2021;29:289-299.
9. Mornet E. Genetics of hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017;24:5S51-5S56.
10. Šumník Z, Souček O, Lebl J. Hypofosfatázie: Kdy na ni myslet a jak ji léčit. *Pediatr. Praxi*. 2016;17:37-40.
11. Kutílek Š, Šumník Z. Hypofosfatázie – onemocnění skeletu, na které musíme myslet. *Čes-slov Pediat*. 2017;72:228-231.
12. Moss DW. Alkaline phosphatase isoenzymes. *Clin Chem*. 1982;28:2007.
13. Fauvert D, Brun-Heath I, Lia-Baldini AS, et al. Mild forms of hypophosphatasia mostly result from dominant negative effect of severe alleles or from compound heterozygosity for severe and moderate alleles. *BMC Med Genet*. 2009;10:51.
14. Barvencik F, Beil FT, Gebauer M, et al. Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia – a clinical and histological analysis. *Osteoporos Int*. 2011;22:2667-2675.
15. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, et al. Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: Results from two patient-reported surveys. *Metabolism*. 2016;65:1522-1530.
16. Iqbal U, Anwar H, Chaudhary A, et al. Recurrent Metatarsal Fractures in Postmenopausal Woman With Low Serum Alkaline Phosphatase: A Rare Diagnosis Not to Miss. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017;5:2324709617718851. doi: 10.1177/2324709617718851. eCollection 2017 Jul-Sep.
17. Guañabens N, Blanch J, Martínez-Díaz-Guerra G, et al. Identification of hypophosphatasia in a clinical setting: Clinical manifestations and diagnostic recommendations in adult patients. *Med Clin (Barc)*. 2017; S0025-7753(17)30527-4. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.040. [Epub ahead of print].
18. Braunstein NA. Multiple fractures, pain, and severe disability in a patient with adult-onset hypophosphatasia. *Bone Rep*. 2015;4:1-4.
19. Schmidt T, Mussawy H, Rolvien T, et al. Clinical, radiographic and biochemical characteristics of adult hypophosphatasia. *Osteoporos Int*. 2017 May 25. doi: 10.1007/s00198-017-4087-z.
20. Yavuz U, Sökücü S, Demir B, et al. An unusual stress fracture in an archer with hypophosphatasia. *Case Rep Orthop*. 2013;2013:1-3.
21. Tenorio J, Álvarez I, Riancho-Zarrabeitia L, et al. Molecular and clinical analysis of ALPL in a cohort of patients with suspicion of Hypophosphatasia. *Am J Med Genet*. 2017;173:601-610.
22. Hayashi-Sakai S, Numa-Kinjoh N, Sakamoto M, et al. Hypophosphatasia: Evaluation of Size and Mineral Density of Exfoliated Teeth. *J Clin Pediatr Dent*. 2016;40(6):496-502.
23. Reibel A, Manière MC, Clauss F, et al. Orodental phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:6. doi: 10.1186/1750-1172-4-6.
24. Mori M, DeArme SL, Weber TJ, et al. Case series: Odon-tohypophosphatasia or missed diagnosis of childhood/adult-onset hypophosphatasia? – Call for a long-term follow-up of premature loss of primary teeth. *Bone Rep*. 2016;5:228-232.
25. Bangura A, Wright L, Shuler T. Hypophosphatasia: Current Literature for Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*. 2020;12:e8594.
26. Borg SA, Bishop NJ. New diagnostic modalities and emerging treatments for neonatal bone disease. *Early Hum Dev*. 2018;126:32-37.
27. Castells L, Cassanello P, Muñoz F, et al. Neonatal lethal hypophosphatasia: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e13269.
28. Offiah AC, Vockley J, Munns CF, et al. Differential diagnosis of perinatal hypophosphatasia: radiologic perspectives. *Pediatr Radiol*. 2019;49:3-22.
29. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med*. 2012;366:904-913.
30. 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.
31. Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, et al. Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Apr 4. doi: 10.1111/cen.13343. [Epub ahead of print].
32. Whyte MP. Hypophosphatasia: An overview for 2017. *Bone*. 2017 Feb 24. pii: S8756-3282(17)30056-X. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.011.
33. Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme replacement therapy brings new opportunities and new challenges. *J Bone Miner Res*. 2017;32:667-675. doi: 10.1002/jbmr.3075. Epub 2017 Jan 31.
34. Righetti M, Wach J, Desmarchelier R, et al. Teriparatide treatment in an adult patient with hypophosphatasia exposed to bisphosphonate and revealed by bilateral atypical fractures. *Joint Bone Spine*. 2017; pii: S1297-319X(17)30206-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.12.001.
35. Bhattacharyya T, Jha S, Wang H, et al. Hypophosphatasia and the risk of atypical femur fractures: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:332. doi: 10.1186/s12891-016-1191-8.
36. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res*. 2009;24:1132-1134.