



[TUTTO SU]

L'ipofosfatasia

Le manifestazioni cliniche dell'ipofosfatasia sono estremamente variabili e costituiscono uno spettro continuo di gravità. In base all'età di insorgenza dei primi sintomi, vengono classicamente distinte 4 forme principali.

**Introduzione: cos'è l'ipofosfatasia?
Perché è importante riconoscerla?**

L'IPOFOSFATASIA (HPP) È UNA MALATTIA METABOLICA GENETICA RARA, Potenzialmente letale, dovuta a mutazioni del gene che codifica per la fosfatasi alcalina (ALP) tessuto non-specifica. Il marker biochimico della malattia è una bassa attività della ALP sierica, che costituisce un elemento diagnostico caratteristico, associata a una mineralizzazione difettosa delle ossa e/o dei denti. La gravità dell'HPP è molto variabile: il quadro clinico va dalla morte fetale, con pressoché nessuna mineralizzazione dello scheletro, alla sola patologia odontoiatrica dell'adulto.

L'incidenza delle forme più gravi di HPP è stata recentemente stimata in Europa a circa 1:300000 nascite, mentre l'incidenza delle forme meno severe è sconosciuta.

La patologia può essere ereditata con modalità autosomica recessiva (valida per tutte le forme severe) o dominante (associata a fenotipi più lievi). In generale, maggiore è la gravità delle manifestazioni dell'HPP, più bassa è l'attività della ALP, ma non esistono dei cut-off per la distinzione delle diverse forme. I normali livelli

di attività della ALP sierica variano drasticamente in base all'età. Gli adulti mostrano fisiologicamente livelli molto inferiori rispetto ai bambini, mentre i livelli più elevati di at- →

Maja Di Rocco
Annalisa Madeo

UOSD Malattie Rare Dipartimento
di Pediatria, IRCCS - Istituto G. Gaslini,
Ospedale Pediatrico, Genova

Tutto su **I** L'ipofosfatasia

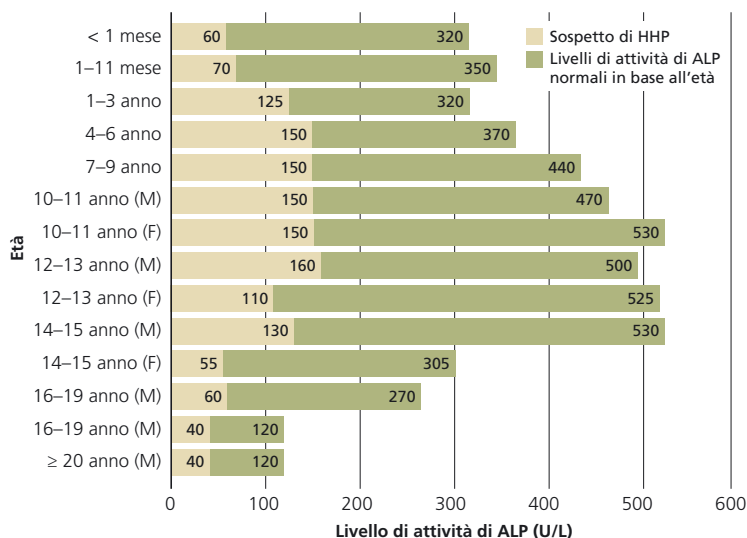


Figura 1. Livelli dei limiti inferiore e superiore di normalità dell'attività della fosfatasi alcalina (ALP) aggiustati per età e sesso. HPP: ipofosfatasia, ALP: fosfatasi alcalina.

→ tività della ALP vengono osservati durante i picchi di crescita dell'infanzia e della pubertà, rispecchiando l'attività degli osteoblasti durante la crescita ossea. Pertanto, nella valutazione dei risultati delle indagini di laboratorio, è fondamentale tenere presente che il limite inferiore dell'intervallo di normalità è maggiore in neonati, bambini e adolescenti rispetto agli adulti (Figura 1). Lo stesso livello di attività della ALP sierica, quindi, può essere normale in un adulto, ma inferiore alla norma in un bambino. Dal momento che in alcuni laboratori vengono utilizzati per tutti i pazienti i valori di riferimento della popolazione adulta, senza tenere conto delle fasce di età, spetterà al clinico la corretta interpretazione del risultato in funzione dell'età. Sarà poi fondamentale contestualizzare i risultati degli esami di laboratorio nell'ambito del quadro clinico; molte condizioni fisiologiche o patologiche, infatti, possono associarsi a variazioni nei livelli di ALP. In particolare, i livelli di ALP saranno elevati in caso di rimaneggiamento dell'osso da varie cause, quali tumori o fratture in guarigione. Al contrario, bassi livelli di ALP possono essere presenti anche in condizioni diverse dall'HPP, quali gravidanza, somministrazione di farmaci (glucocorticoidi, estrogeni, chemioterapici, bifosfonati, denosumab, omeprazolo, clofibrato), ipotiroidismo, malattia celiaca, malnutrizione severa e anemia.

Questi aspetti, insieme alla rarità della patologia e al fatto che nelle forme lievi le manifestazioni cliniche possano essere molto sfumate, contribuiscono certamente alla loro sottodiagnosi.

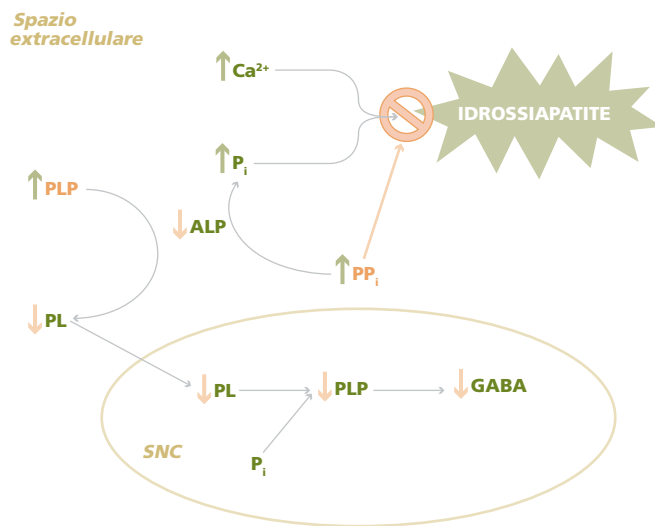


Figura 2. Rappresentazione schematica e semplificata del ruolo della fosfatasi alcalina (ALP) nella formazione dei cristalli di idrossiapatite e nel metabolismo di alcuni neurotrasmettitori come il GABA.

L'identificazione precoce della patologia è invece fondamentale, soprattutto nelle forme severe, in cui l'avvio tempestivo della terapia specifica permette di modificare radicalmente il quadro clinico. Una diagnosi corretta è importante anche per le forme lievi, sia per evitare indagini inutili, gravose per i pazienti e costose per la collettività, sia per avviare un'adeguata presa in carico e terapia, anche solo sintomatica. Infatti, un trattamento inappropriato in caso di diagnosi errata (ad esempio con dosi elevate di vitamina D, calcio o bisfosfonati) potrebbe risultare inefficace o aggravare le manifestazioni cliniche dell'HPP.



A cosa serve la fosfatasi alcalina?

LA ALP NON TESSUTO SPECIFICA È UN ENZIMA PRESENTE in tutti i tessuti, ma soprattutto nelle ossa, nel fegato e nei reni. Nelle ossa, il suo ruolo è fondamentale per il processo di mineralizzazione, attraverso la degradazione degli inibitori della mineralizzazione, come il pirofosfato inorganico (PPi) e l'osteopontina, e la produzione di fosfato inorganico (P_i), necessario per la formazione dei cristalli di idrossiapatite essenziali per la corretta formazione delle ossa (Figura 2). Il difetto di mineralizzazione derivante dalla ridotta attività della ALP compromette gravemente la formazione delle ossa e la loro stabilità. Le alterazioni del metabolismo osseo, con il mancato impiego di calcio e fosforo per la formazione dei cristalli di idrossiapatite, si associano ad

SEVERITÀ DELLA MALATTIA

Perinatale letale AR

Esordio in utero o alla nascita. Decesso alla nascita o nelle prime settimane di vita.

Ipomineralizzazione, ipoplasia toracica e polmonare, fratture costali. Epilessia B6 responsiva, encefalopatia progressiva.

Infantile AR

Esordio <6 mesi. Prognosi severa nel primo anno di vita.

Ipomineralizzazione, fratture, craniostenosi. Difetto di crescita. Perdita prematura dei denti decidui. Ipotonia/ ipostenia muscolare. Possibile epilessia, ipercalciuria, nefrocalcinosi.

Giovanile (del bambino) AR (AD)

Esordio >6 mesi.

Segni radiologici specifici, fratture, dolori ossei. Iporessia, disturbi gastrointestinali, difetto di crescita. Perdita prematura dei denti decidui. Nefrocalcinosi.

Dell'adulto AR/AD

Fratture, ipomineralizzazione. Condrocalsinosi, osteoartrite. Nefrocalcinosi. Perdita dei denti a 40-60 anni. Sintomi psichiatrici (insonnia, ansietà, depressione).

Odontoipofosfatasi AR/AD

Perinatale benigna AD/AR

Incurvamento degli arti inferiori visualizzato in utero, a spontanea risoluzione; successivamente fenotipo di variabile gravità (da forma infantile a odontoipofosfatasi).

Figura 3. Lo spettro di malattia nell'ipofosfatasi. AR: autosomica recessiva. AD: autosomica dominante.

alterazioni dell'omeostasi calcio/fosforo. L'ipercalcemia, l'ipercalciuria e l'iperfosfatemia che ne derivano possono essere responsabili di nefrocalcinosi e, nei casi più gravi, portare all'insufficienza renale. La deposizione eterotopica di pirofosfato e di cristalli di calcio, inoltre, può predisporre a processi infiammatori e malattie reumatologiche, come condrocalsinosi e pseudogotta. A livello dei denti, il difetto principale riguarda la mineralizzazione dei tessuti che ancorano i denti al legamento periodontale, per cui si assiste inizialmente a una maggiore mobilità dei denti e successivamente alla loro perdita precoce, non dolorosa, con radici intatte.²

La ALP è inoltre responsabile dell'idrolisi del piridossal-5-fosfato (PLP), la forma attiva della vitamina B6, a piridossale (PL). L'accumulo di piridossal-fosfato (dosabile come marker diagnostico) è inoltre responsabile di un'alterazione metabolica a livello neuronale che sembrerebbe essere associata alla comparsa di convulsioni vitamina B6-responsive nei neonati affetti da HPP.

Infine, la difettosa attività della ALP è responsabile dell'accumulo di fosfoetanolamina (PEA), che costituisce

un ulteriore marker diagnostico di HPP, anche se il suo significato patogenetico non è ancora stato chiarito.

In base a quanto detto, è evidente come i principali organi target della patologia siano i tessuti mineralizzati, come l'osso e i denti, e secondariamente i reni e il sistema nervoso centrale. Tuttavia, anche molti altri organi e tessuti sono coinvolti, con meccanismi patogenetici solo parzialmente chiariti.



Come si manifesta clinicamente la carenza di fosfatasi alcalina?

LE MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'HPP SONO estremamente variabili e costituiscono uno spettro continuo di gravità. In base all'età di insorgenza dei primi sintomi, vengono classicamente distinte 4 forme principali (HPP perinatale, infantile, giovanile e dell'adulto), alle quali vanno affiancate altre forme specifiche con caratteristiche peculiari (HPP benigna perinatale, odontoipofosfatasi, pseudoipofosfatasi) (Figura 3). →

L'identificazione precoce della patologia è fondamentale, soprattutto nelle forme severe in cui l'avvio tempestivo della terapia specifica permette di modificare radicalmente il quadro clinico.

→ Benché le manifestazioni cliniche costituiscono un continuum, tale distinzione deve essere tenuta ben presente nell'inquadramento della patologia: non tutte le possibili manifestazioni cliniche sono presenti contemporaneamente, il fenotipo è molto diverso nelle diverse età e alcune caratteristiche cliniche sono peculiari di alcune forme specifiche (ad esempio, l'epilessia e l'insufficienza respiratoria sono una prerogativa delle forme ad esordio prima dei 6 mesi). Un'altra considerazione da fare è che, sebbene le forme più severe siano quelle con insorgenza più precoce, anche le forme "lievi" diagnosticate in età adulta possono associarsi a complicanze severe e invalidanti per il soggetto affetto. Qui di seguito tratteremo la presentazione clinica, le metodiche diagnostiche e il trattamento delle principali forme di interesse pediatrico.



L'ipofosfatasia nel neonato e nel lattante

La *forma perinatale benigna* può essere identificata ecograficamente in epoca prenatale a causa dell'incurvamento degli arti con possibile presenza di esostosi a livello delle ossa lunghe (spesso in corrispondenza di una fossetta cutanea)

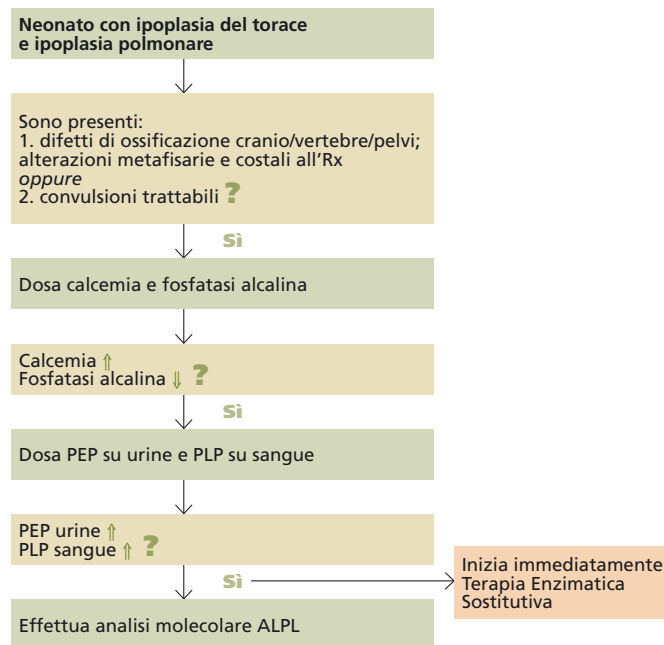
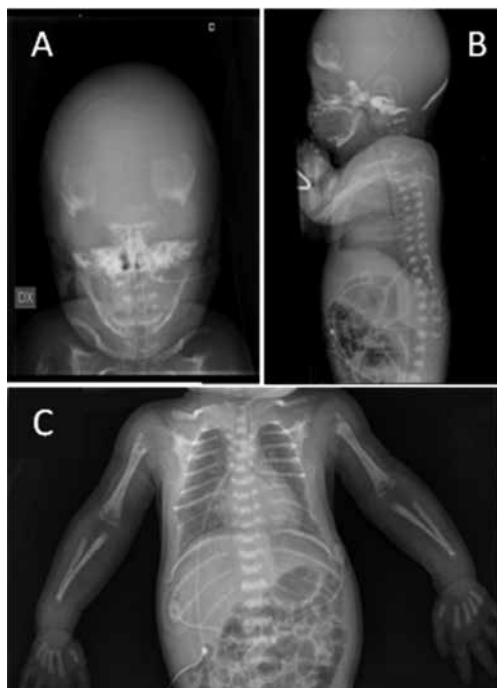


Figura 4. Varismo di un osso lungo in un paziente di 1 giorno affetto da HPP perinatale benigna.

(Figura 4). A differenza della forma perinatale severa, la mineralizzazione ossea è normale o solo modestamente ridotta e il torace è di dimensioni normali. Nella maggior parte dei casi si assiste a un miglioramento spontaneo dell'incurvamento degli arti nel corso del terzo trimestre di gravidanza o nei primi mesi o anni di vita. Il quadro clinico successivo varia da una condizione benigna di odontoipofosfatasia ad una condizione simile alle forme giovanili. Nella maggior parte dei casi la mutazione è trasmessa dalla madre e le alterazioni del feto sono il risultato di una carenza di ALP materna.

Anche la *forma perinatale severa* può essere diagnosticata ecograficamente in epoca prenatale in ragione dell'ipoplasia del torace e dei polmoni e dell'incurvamento degli arti. Alcuni neonati muoiono in prima giornata per le complicanze respiratorie secondarie all'ipoplasia polmonare e toracica, gli altri sviluppano un distress respiratorio che generalmente richiede ventilazione assistita. L'aspetto radiografico è peculiare: mancata o irregolare ossificazione delle ossa craniche (Figura 5A e B), delle vertebre e della pelvi, alterazioni metafisarie caratteristiche, coste sottili (Figura 5C). Alcuni

Figura 5. Algoritmo diagnostico per ipofosfatasia a esordio neonatale. PEP: fosfoetanamina. PLP: piridossal-fosfato.



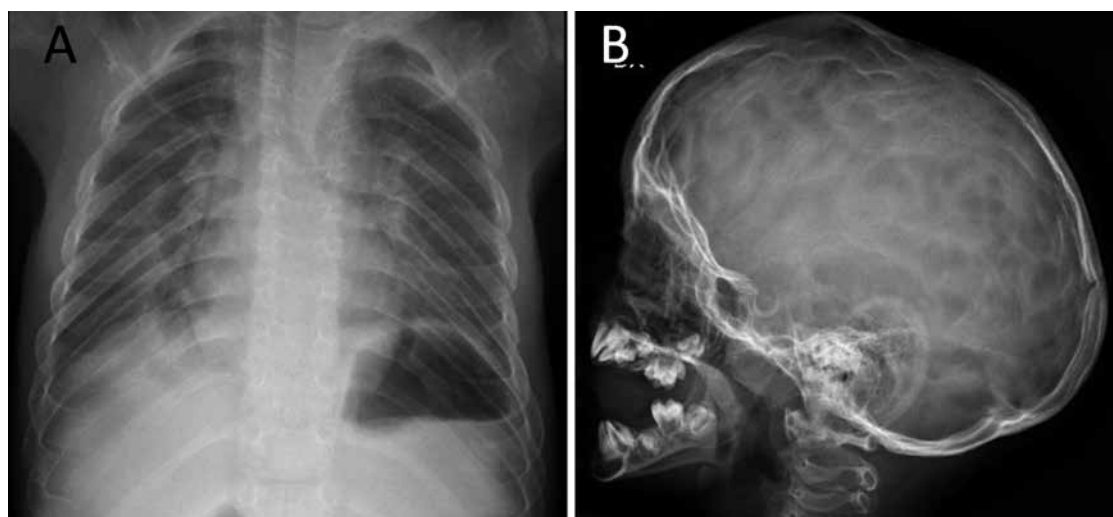


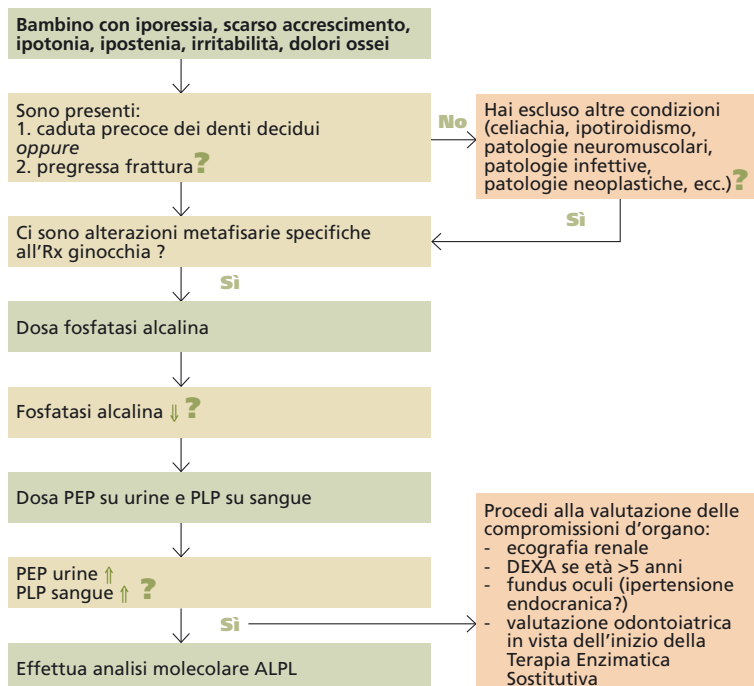
Figura 6. Torace ipoplasico simil-rachitico (A) e tipiche alterazioni delle ossa craniche (B) in una forma infantile di ipofosfatasia.

giorni dopo la nascita possono comparire convulsioni farmaco-resistenti, responsive alla vitamina B6 (piridossina). Gli esami di laboratorio di primo livello dimostrano ipercalcemia, iperfosfatemia e riduzione della ALP.

La *forma infantile* si manifesta tra la nascita e i 6 mesi di vita con distress respiratorio, iporessia, difetto di accrescimento staturò-ponderale, ipotonia ed ipostenia. L'insufficienza respiratoria rappresenta la complicanza più severa, che può portare a morte fino al 73% dei casi a 5 anni. Seppure più raramente che nella forma perinatale, possono manifestarsi crisi convulsive vitamina B6-responsive. I bambini che so-

pravvivono presentano una fontanella anteriore ampia, che accanto al torace ipoplasico possono indurre ad un'erronea diagnosi di rachitismo (Figura 6). Dal secondo anno di vita è possibile la fusione precoce delle suture craniche (craniosinostosi), che talora comporta un aumento della pressione intracranica. Fratture patologiche sono frequenti. L'ipercalcemia e l'ipercalciuria sono causa di vomito ricorrente e nefrocalcinosi. Frequentemente si assiste alla perdita dei denti decidui prima dei 5 anni di vita.

Figura 7. Possibile algoritmo diagnostico per l'ipofosfatasia nel bambino. PEP: fosfoetanolamina. PLP: piridossal-fosfato.



Tutto su **i** L'ipofosfatasia



Figura 8. Significativo miglioramento del quadro radiografico in una paziente con ipofosfatasia giovanile dopo la pubertà: a sinistra, Rx all'età di 9 anni in cui si evidenziano le caratteristiche aree di radiolucenza, non più apprezzabili all'Rx effettuato all'età di 13 anni (a destra).



Figura 9. Ortopantomografia di un paziente di 6 anni affetto da una forma infantile di ipofosfatasia.

→ L'ipofosfatasia nel bambino > 6 mesi (forma giovanile), l'odontoipofosfatasia e la pseudoipofosfatasia

La *forma giovanile* esordisce tra i 6 mesi e i 18 anni e comprende una vasta gamma di quadri clinici, differenti per severità. Il bambino presenta anche in questa forma ipotonia, ipostenia, ipopressia, scarso accrescimento statura-ponderale e possibili fratture patologiche soprattutto diafisarie e metafisarie. La perdita dei denti decidui è precoce. Sono frequentemente riportati dolori osteo-articolari e difficoltà di deambulazione. A causa dell'iperocalciuria può manifestarsi una nefrocalcinosi, che nelle età successive può evolvere verso un'insufficienza renale. La calcemia, a differenza delle forme perinatali e infantili, può essere aumentata o normale. Chiave della diagnosi può essere costituita dalle caratteristiche alterazioni metafisarie (aree di radiolucenza che sporgono dalle placche di accrescimento delle metafisi), che non si ritrovano in alcuna altra malattia ossea (Figura 7). In queste forme è possibile un miglioramento spontaneo degli aspetti radiografici al termine dell'adolescenza (Figura 8).

L'*odontoipofosfatasia* è caratterizzata dalla presenza delle sole manifestazioni odontoiatriche, in assenza di patologia scheletrica associata. La principale diagnosi differenziale è la dentinogenesi imperfetta, caratterizzata da decolorazione dei denti con denti traslucidi o opalescenti, di colore da giallo a marrone brunoastro, spesso associata a usura e fratture. L'Rx ortopantomica evi-

denza le radici dentali corte tipiche della patologia (Figura 9).

La *pseudoipofosfatasia* è una forma estremamente rara, in cui i segni clinici, radiografici e biochimici sono quelli dell'HPP infantile, ma l'attività sierica della ALP risulta costantemente normale o aumentata. Il difetto enzimatico sembra coinvolgere una ALP non tessuto specifica, che con i comuni metodi di rilevamento in laboratorio mantiene una normale attività catalitica, ma ha diminuita attività a livello endogeno. In caso di significativo sospetto diagnostico, sarà possibile procedere al dosaggio di PEP su urine e PLP su sangue, che risulteranno aumentati come nell'HPP classica.



Diagnosi

ABBIAMO VISTO COME, UNA VOLTA POSTO IL SOSPETTO diagnostico sulla base dei dati clinici e radiografici, per la diagnosi di tutte le forme siano necessari:

- 1) la dimostrazione di livelli di ALP inferiori alla norma per età (Figura 1), in più misurazioni ripetute in condizioni cliniche stabili.
- 2) Nelle forme perinatale severa e infantile, il riscontro di ipercalcemia e ipercalciuria (che potranno mancare nelle forme a esordio più tardivo).
- 3) L'aumento dei metaboliti che si accumulano secondariamente al deficit di ALP, da considerare soprattutto nei casi dubbi o per la valutazione dell'attività di malattia:
 - piridossal-fosfato (PLP) su sangue, dosabile in alcuni laboratori come "vitamina B6", che costituisce un marker sensibile e specifico. Il

paziente non deve aver assunto una supplementazione con vitamina B6 nella settimana precedente il test;

- fosfoetanolamina (PEA) su urine, dosabile nell'ambito della cromatografia degli aminoacidi urinari.

4) L'analisi molecolare del gene ALPL, che codifica per la ALP sierica. Tuttavia, se i primi 3 criteri sono soddisfatti e il quadro clinico è suggestivo, è necessario avviare immediatamente il trattamento senza aspettare il risultato dell'indagine genetica. L'analisi molecolare viene richiesta per confermare definitivamente la diagnosi nei casi più complessi e per la consulenza genetica. Fino ad oggi, sono state individuate più di 300 mutazioni associate all'HPP. Alcuni studi hanno dimostrato il valore predittivo del genotipo, per cui per esempio il 90% dei pazienti con un genotipo identico presentano un fenotipo comune. L'indagine potrà essere effettuata anche sul DNA estratto dagli amniociti in caso di diagnosi prenatale.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

LE PRINCIPALI CONDIZIONI CHE DEVONO ESSERE CONSIDERATE nella diagnosi differenziale dell'HPP sono elencate nella Tabella 1.

In particolare possiamo prendere in considerazione:

- **le displasie scheletriche:** gli aspetti radiografici sono spesso peculiari e la ALP è normale. La displasia campomelica costituisce la principale diagnosi differenziale della forma perinatale benigna in caso di riscontro prenatale di incurvamento dei femori;
- **il rachitismo:** può essere sospettato soprattutto in caso di fontanella anteriore ampia. Tuttavia gli aspetti clinici (tra cui il varismo delle ginocchia, assente nell'HPP) e radiografici sono differenti. Tra gli esami di laboratorio sono dirimenti la ALP (elevata nel rachitismo), ma anche la vitamina D (ridotta nel rachitismo carenziale, normale nell'HPP), il PTH (normale o aumentato nel rachitismo, normale o ridotto nell'HPP), la calcemia

e la fosfatemia (normali o ridotte nel rachitismo, aumentate nella forma infantile di HPP). La distinzione tra le due condizioni è fondamentale anche per evitare l'impropria supplementazione con calcio e vitamina D nell'HPP;

- **l'osteogenesi imperfetta:** è l'altra condizione più frequentemente considerata, in particolare in caso di fratture multiple. In questo caso si associano spesso una storia familiare positiva per fratture patologiche, il riscontro di sclere blu e talvolta ipoacusia, il possibile riscontro radiografico di ossa wormiane nel bambino piccolo, e, soprattutto, livelli di ALP normali o aumentati;
- **l'osteoporosi:** la ridotta densità minerale ossea in assenza di significative deformità scheletriche e la normalità della ALP sono dirimenti. È importante evitare una terapia inappropriata e potenzialmente dannosa con bifosfonati nell'HPP.



Prognosi, terapia e follow-up

L'HPP A ESORDIO PRECOCE PRESENTA TASSI DI MOR-TALITÀ elevati: 100% nella forma perinatale, 50% entro il primo anno di vita nella forma infantile, principalmente come conseguenza dell'insufficienza respiratoria e dell'epilessia. Nelle altre forme, la morbilità è elevata a causa delle complicanze scheletriche, muscolari/reumatologiche e odontoiatriche.

Fino ad alcuni anni fa non esisteva alcuna terapia eziologica efficace. Recentemente, l'evoluzione delle forme severe è stata rivoluzionata dalla terapia enzimatica sostitutiva con asfotase alfa, enzima di sintesi prodotto con la tecnica del DNA ricombinante. Il suo utilizzo nell'HPP ad esordio in età pediatrica è stato approvato dall'EMA nel 2015, e il farmaco è diventato disponibile in commercio in diversi Paesi europei. La somministrazione deve essere effettuata sottocute, 3 volte alla settimana (2 mg/kg/dose), o 6 volte alla settimana (1 mg/kg/dose). Gli studi effettuati hanno dimostrato un notevole miglioramento degli aspetti radiologici e dell'ipostenia e un significativo →

Tabella 1. Principali condizioni da considerare nella DD dell'ipofosfatasia nelle diverse fasce di età. OI: osteogenesi imperfetta. HPP: ipofosfatasia.

| Perinatale benigna | Perinatale severa | Infantile | Giovanile | OdontoHPP |
|-----------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Displasia campomelica | OI tipo 2 | OI tipo 3 | OI | Dentinogenesi imperfetta |
| | Acondrogenesi | Rachitismo | Osteoporosi idiopatica giovanile | Malattie periodontali |
| | Ipocondrogenesi | Condrodisplasia metafisaria | | |

Sebbene le forme più severe siano quelle con insorgenza più precoce, anche le forme 'lievi' diagnosticate in età adulta possono associarsi a complicanze severe e invalidanti per il soggetto affetto.

→ recupero della crescita staturale rispetto ai controlli storici non trattati. Inoltre, la maggior parte dei pazienti trattati sottoposti a ventilazione meccanica ha acquisito la respirazione autonoma. Il farmaco ha mostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità. La principale reazione avversa, riscontrata comunemente, è un eritema transitorio nella sede di inoculo. Altre reazioni avverse possibili sono di ipersensibilità, lipodistrofia localizzata nelle sedi di inoculo, calcificazioni ectopiche dell'occhio e nefrocalcinosi. Resta oggetto di discussione l'indicazione alla terapia enzimatica nelle forme giovanili (che, come mostrato precedentemente, vanno spesso incontro a miglioramento spontaneo) e nelle forme iposintomatiche dell'adulto.

Oltre alla terapia sostitutiva, restano fondamentali le misure di supporto. Per le forme neonatali è spesso necessario un supporto ventilatorio e nutrizionale e, in caso

di convulsioni, il trattamento con piridossina. In caso di craniosinostosi con aumento della pressione intracranica è indicata la correzione chirurgica.

La classica dieta ad apporto controllato e ridotto di calcio e fosforo nei pazienti in terapia enzimatica sostitutiva dovrà essere liberalizzata per evitare il rischio di ipocalcemia. La supplementazione con vitamina D è indicata solo se i livelli ematici sono <20 ng/ml.

Nelle forme diagnosticate in età adulta, il trattamento è attualmente sintomatico. L'utilizzo dei FANS per il controllo della sintomatologia dolorosa deve essere il più possibile limitato e associato al monitoraggio della funzione renale.

In alcuni pazienti possono essere necessari interventi di chirurgia ortopedica e dispositivi di supporto, quali sedie a rotelle, deambulatori, tutori o plantari. Molti pazienti traggono giovamento da trattamenti fisioterapici e da un esercizio fisico moderato, avendo cura di evitare le attività a rischio di traumatismo.

Infine, un'accurata igiene orale è raccomandata in tutti i pazienti; nei bambini è preferibile ricorrere a degli apparecchi protesici mobili o fissi per sostituire gli elementi decidui mancanti, per favorire l'acquisizione della masticazione e della fonazione e il corretto sviluppo della dentizione permanente.

Il management dell'HPP richiede quindi un approccio multidisciplinare in un centro con esperienza nella gestione della patologia. È probabile che in un prossimo futuro assisteremo a un'ulteriore evoluzione dell'approccio diagnostico (aumento dei casi diagnosticati, attraverso una maggiore attenzione ai valori inferiori di normalità per età) e delle indicazioni terapeutiche, in particolare per le forme ad esordio più tardivo ■

Bibliografia

1. Mornet E. Genetics of hypophosphatasia. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2013;11:71-77.
2. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem* 2012;58:854-68.
3. Hypophosphatasia (HPP) Visual Aid. Cheshire, CT: Alexion Pharmaceuticals, Inc.; 2013.
4. 32.ARUP Laboratories. Alkaline Phosphatase Isoenzymes, Serum or Plasma. 2013.
5. Linglart A, Bioso-Duplan M. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep* 2016;14:95-105.
6. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the Clinical Nosology for Children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone* 2015;75:229-39.
7. SESEP Laboratory. The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutations Database. 2013
8. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013;10(Suppl 2):380-8.
9. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012;366: 904-13.
10. Orimo H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:777-86.

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.