

Reporte de Tema

Hipofosfatasia

Hypophosphatasia

MARÍA AMPARO ACOSTA-ARAGÓN¹, GUILLERMO H. RODRÍGUEZ-VÉLEZ², JUANITA MENA-GALLEGO³

Resumen

La hipofosfatasia es una enfermedad congénita caracterizada por una deficiencia de fosfatasa alcalina no específica de tejido, que genera una mineralización anormal del tejido óseo y dental. Las manifestaciones clínicas son variables, desde formas neonatales con alta mortalidad, hasta formas más leves del adulto con fracturas por fragilidad y osteomalacia. El diagnóstico bioquímico se basa en la determinación de valores séricos bajos de fosfatasa alcalina e incremento sérico o urinario de fosfoetanolamina, piridoxal 5'-fosfato y pirofosfato inorgánico. El tratamiento ha tenido resultados limitados. Dentro de estos se ha estudiado la administración de hormona paratiroidea en la hipofosfatasia del adulto y el tratamiento de sustitución enzimática con una forma soluble de fosfatasa alcalina recombinante humana en las formas clínicas más graves.

Palabras clave: Fosfatasa alcalina, Hipofostasia, Raquitismo.

Abstract

Hypophosphatasia is a congenital disorder characterized by a deficiency of non-specific alkaline phosphatase tissue, which generates an abnormal mineralization of bone and tooth tissue. The clinical manifestations are varia-

ble, from neonatal forms with high mortality, to milder forms of adult fragility fractures and osteomalacia. The biochemical diagnosis is based on the determination of low serum alkaline phosphatase and serum or increased urinary phosphoethanolamine, pyridoxal 5'-phosphate and inorganic pyrophosphate. The treatment has had limited results. Within these has studied the administration of parathyroid hormone in adult hypophosphatasia and enzyme replacement therapy with a soluble form of recombinant human alkaline phosphatase in the most severe clinical forms.

Keywords: Alkaline phosphatase, Hypophosphatasia, Rickets.

Introducción

La hipofosfatasia es una enfermedad congénita, que fue descrita en 1948 por Rathbun¹. Se caracterizada por un defecto en la mineralización ósea y dentaria, secundario a una deficiente actividad de la isoenzima tisular inespecífica de la fosfatasa alcalina ósea, hepática y renal (TNSALP)^{2,3}.

La incidencia en la población europea se estima en 1/300,000 recién nacidos para las formas graves y en 1/6,370 en las formas moderadas⁴.

¹ Profesora Titular, Departamento de Pediatría, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. Médica y Cirujana, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, PhD en Genética de Poblaciones Humanas, Universidad de Compostela, España. e-mail: morin1924@gmail.com

² Docente, Departamento de Educación Física, Facultad de Ciencias Exactas, Naturales y de la Educación, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. Médico y cirujano, Universidad del Cauca, PhD en Deporte, Educación Física y Ocio Saludable. Universidad de A Coruña.

³ Médica y Cirujana, Universidad Surcolombiana, Residente de III año Programa de Especialización en Pediatría, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. e-mail: juanita8601@icloud.com

Recibido: enero 16 de 2016

Revisado febrero 19 de 2016

Aceptado: junio 20 de 2016

Como citar: Acosta-Aragón MA, GH Rodríguez-Vélez, Mena-Gallego J. R. Hipofosfatasia. *Rev Colomb Salud Libre*, 2016; 11 (supl): 98-101.

Etiología

La enfermedad es debida a mutaciones en el gen de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (hígado/hueso/riñón). TNSALP es una fosfomonoesterasa de 507 residuos, anclado en su extremo carboxilo terminal a la membrana plasmática por un resto fosfatidilinositol glicano. La enzima es fisiológicamente activa en su forma dimérica y escinde sustratos extracelulares pirimetamina doxal-5'-fosfato (PLP), fosfoetanolamina (PEA) y pirofosfatos inorgánicos (PPi). Su función exacta en el hueso y mineralización dental todavía no está clara pero implica la hidrólisis de PPi. El gen se encuentra en el cromosoma 1p36.1 y se compone de 12 exones distribuidos sobre 50 kb. El gen tiene una alta heterogeneidad alélica y se han descrito más de 250 mutaciones. La mayoría son mutaciones sin sentido^{2,5}.

Fisiopatología

La TNSALP es una ectoenzima expresada en la superficie externa de la membrana celular de osteoblastos y condrocitos. Su deficiencia produce una acumulación de sustratos fosforilados, incluidos piridoxal 5'-fosfato (PLP), pirofosfato inorgánico (PPi) y fosfoetanolamina, que normalmente son hidrolizados por la TNSALP. La acumulación de PLP se asocia con convulsiones dependientes de una deficiencia de piridoxina, mientras que la hipomineralización ósea es consecuencia de la capacidad del PPi de inhibir la formación y el desarrollo de los cristales de hidroxiapatita necesarios para la mineralización⁶.

Manifestaciones clínicas

La expresión clínica es muy variable, presentándose casos de muerte intraútero por alteración severa de la mineralización ósea e incluso caída precoz de la dentición en la edad adulta como única manifestación. Se pueden diferenciar 6 formas clínicas según la edad de aparición de los síntomas, con severidad y pronósticos muy

diferentes. Estas formas clínicas son: perinatal letal, perinatal benigna, infantil, juvenil, adulta y odontohipofosfatemia⁷.

Forma perinatal letal. Los pacientes muestran marcada mineralización anormal *in utero*. Algunos niños pueden sobrevivir unos pocos días, pero tienen complicaciones respiratorias debido a hipoplasia pulmonar y deformidades raquícticas del tórax (Figura 1). Otras manifestaciones incluyen apnea, convulsiones y marcado acortamiento de los huesos largos.

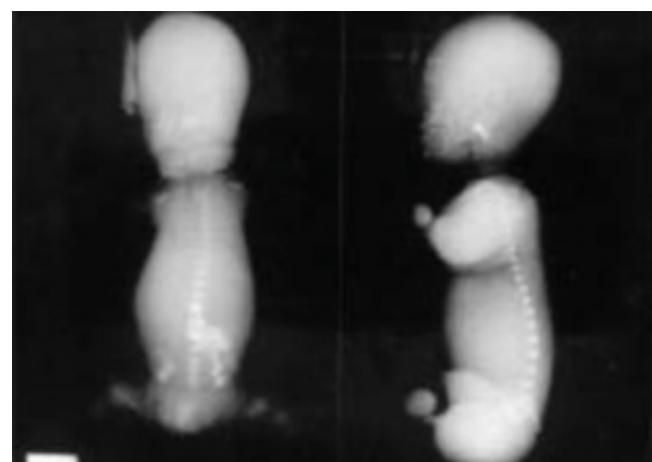


Figura 1. Craneotabes severo, falta generalizada de osificación, caja torácica pequeña, extremidades cortas⁸.

Forma prenatal benigna. Con mejoría espontánea de los defectos esqueléticos. El acortamiento de las extremidades es visible con deformidades de los huesos largos. La ultrasonografía ha mostrado mejoría progresiva de las deformidades y mineralización esquelética durante el tercer trimestre de embarazo.

Forma infantil. Los pacientes pueden parecer normales al nacer. Los signos clínicos aparecen durante los primeros seis meses. Tiene complicaciones respiratorias debido a deformidades raquícticas del tórax. A pesar de la presencia de una fontanela abierta, la craneosinostosis prematura es un hallazgo común que puede dar lugar a aumento de la presión intracranal. Las radiografías muestran desmineralización y cambios raquícticos generalizados en las metáfisis (Figura 2).

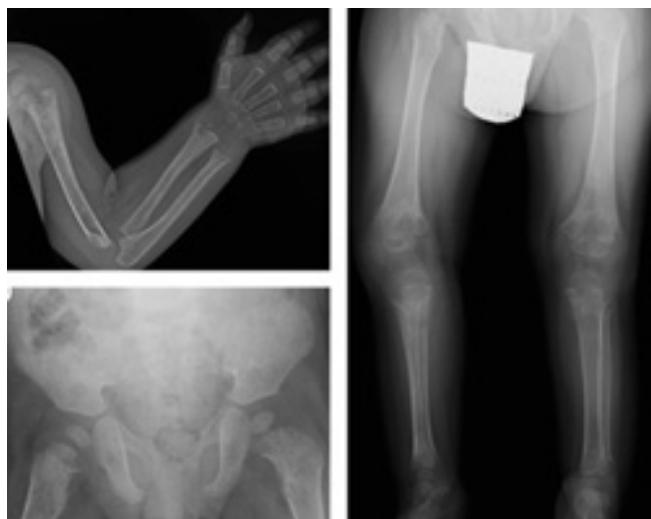


Figura 2. Marcada alteración en metáfisis de huesos largos (proximales de ambos húmeros, distales de ambos radios y cúbitos y proximales de ambos fémures, tibias y peronés), pérdida de densidad ósea, trabéculas gruesas y proyecciones radiolúcidas que se extienden desde la fisis hacia la metáfisis⁷.

La hipercalcemia también está presente, lo que explica, en parte, una historia de la irritabilidad, falta de apetito, anorexia, vómitos, hipotonía, polidipsia, poliuria, deshidratación y estreñimiento. El aumento de la excreción de calcio puede conducir a daño renal.

Forma juvenil. Presentan deformidades esqueléticas como dolicocefalia, articulaciones agrandadas, retraso en la marcha, talla baja, estatura y marcha de pato. Los signos de hipertensión intracranal o retraso del crecimiento son típicos. Historia de fracturas, dolor óseo y defectos óseos focales que ayudan para el diagnóstico. La pérdida prematura de la dentición es común, los incisivos suelen ser los que primero se afectan. La remisión espontánea de la enfermedad ósea ha sido descrita, pero la enfermedad puede volver a aparecer en la edad adulta media o tardía.

Forma adulta. La primera queja puede ser dolor en el pie, hacer hincapié en las fracturas de los metatarsianos. Otra forma de presentación es dolor en el muslo, debido a seudofracturas del fémur. Hay condrocalcinosis y osteoartropatía tardías. Tras la obtención de una historia

en profundidad, muchos de estos pacientes revelan que tenían pérdida prematura de los dientes.

Odontohipofosfatasia. Se caracteriza por exfoliación prematura de los dientes y caries dentales graves, a menudo no asociados con anomalías del sistema esquelético. Los dientes temporales anteriores son más propensos a ser afectados y la pérdida más frecuente implica los incisivos. Las radiografías dentales muestran una reducción del hueso alveolar, cámaras pulpares agrandadas y endodoncias. Aunque la única característica clínica es la enfermedad dental, los hallazgos bioquímicos son generalmente indistinguibles de los de los pacientes con formas leves de hipofosfatasia. Se debe considerar en cualquier paciente con antecedentes de pérdida inexplicable temprana de los dientes o dientes anormalmente sueltos en el examen dental².

Diagnóstico

El diagnóstico incluye parámetros bioquímicos y radiológicos. El diagnóstico bioquímico se caracteriza por una disminución de los valores séricos y tisulares (ósea, hepática y renal) de actividad de la TNSALP y por un aumento de los sustratos de esta enzima como la fosfoetanolamina, PLP y PPi en plasma y en orina. En la determinación de estos metabolitos se basa el diagnóstico. En algunas ocasiones se puede observar un aumento del calcio y fosfato séricos y del calcio urinario, que es más frecuente en las formas tempranas que en las tardías. En la evaluación radiológica, se pueden observar imágenes compatibles con osteopenia, condrocalcinosis y/o fracturas patológicas; sin embargo, ningún hallazgo es patognomónico⁶.

Diagnóstico diferencial. Depende de la edad a la que se considera el diagnóstico. De forma prenatal se debe tener en cuenta la osteogénesis imperfecta tipo II, displasia campomélica y condrodisplasias con defecto de la mineralización ósea que al nacimiento exteriormente

son difíciles de identificar pero con las radiografías se logra. En la infancia y la niñez tener en cuenta los errores innatos del metabolismo energético, la acidemia orgánica, el raquitismo, la negligencia y trauma no accidental⁵.

Se deben descartar otras enfermedades que pueden cursar con disminución de la fosfatasa alcalina, como hipotiroidismo, anemia grave, enfermedad celíaca, déficit de magnesio o zinc, la inanición, la intoxicación por vitamina D, la intoxicación por metales pesados, la enfermedad de Wilson⁶.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con hipofosfatasia se ha caracterizado por una carencia de intervenciones eficaces. Teniendo en cuenta la fisiopatología como deficiencia enzimática hereditaria, el tratamiento de este proceso se ha caracterizado tradicionalmente por la ausencia de criterios uniformes y por constituir un área de investigación con resultados limitados⁶.

Los progresos más recientes y con mejores perspectivas se relacionan con 2 enfoques terapéuticos: el uso de PTH y el reemplazo enzimático con TNSALP recombinante. Hay publicaciones de casos de hipofosfatasia del adulto tratados con teriparatida, con mejoría en la consolidación de las fracturas y disminución del dolor, aumento de los valores séricos de fosfatasa alcalina y normalización de los marcadores de remodelado óseo. La utilización de la PTH tiene fundamento por su mecanismo de acción celular y molecular. La terapia de reemplazo enzimático, se asoció con mejoría radiológica, en la función pulmonar y física de lactantes y niños con hipofosfatasia potencialmente mortal^{6,9}.

Conflicto de interés

Los autores no tienen conflictos de interés.

Referencias

1. Rathbun JC. Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. *Am J Dis Child.* 1948; 75: 822-31. URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18110134>
2. Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 40.
3. Orimo H. The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease. *J Nippon Med Sch.* 2010; 77: 4-12. URL disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-2-40> DOI: 10.1186/1750-1172-2-40
4. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet.* 2011; 75 (3): 439-45. URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21488855> DOI: 10.1111/j.1469-1809.2011.00642.x
5. Mornet E, Hofmann C, Bloch-Zupan A, Girschick H, Le Merrer M. Clinical utility gene card for: Hypophosphatasia - update 2013. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22 (4). URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3953904/> DOI: 10.1038/ejhg.2013.177
6. Alonso G, Varsavsky M, Muñoz-Torres M. Hipofosfatasia: nuevas perspectivas terapéuticas. *Med Clin (Barc).* 2009; 132 (3): 108-11. URL disponible en: file:///D:/DIAGRAMACIONES/SALUD%20-%20LIBRE/SUPLEMENTO%202016/S0025775308000407_S300_es.pdf DOI:10.1016/j.medcli.2008.09.010
7. Caballero Mora F, Martos Moreno G, García Esparza E, Argente J. Hipofosfatasia infantil. *An Pediatr.* 2012; 76: 368-9. URL disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/hipofosfatasia-infantil/articulo/S1695403312000549/> DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.01.019
8. Sánchez L, Urioste M, Martínez S, Rodríguez VF, Ayala A, Martínez ML. Hipofosfatasia congénita perinatal: Presentación de tres casos, prevalencia en España y consideraciones sobre el modo de herencia. *An Esp Pediatr.* 1996; 44: 601-4. URL disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/44-6-20.pdf>
9. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAliser WH, Wenkert D, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012; 366: 904-13. URL disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1106173#t=article> DOI: 10.1056/NEJMoa1106173#t=article

Moa1106173