

Hipofosfatasia

Gabriel Á. Martos-Moreno

Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa. Madrid. Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Definición

La hipofosfatasia (HPP) es una enfermedad metabólica ocasionada por una actividad deficiente de la fosfatasa alcalina (FA) no específica de tejido, codificada por el gen *ALPL* (1p36.12; MIM 171760)(Millán JL 2016; Whyte MP 2016). La FA no específica de tejido se expresa principalmente en hígado, hueso, riñón y músculo y cataliza reacciones de desfosforilación fundamentales para la homeostasis del metabolismo calcio/fósforo ($\text{Ca}^{++}/\text{P}^-$) y en el proceso de mineralización, tanto ósea como dental (Mornet E 2008, Millán JL 2016, Whyte MP 2016).

Fisiopatología

La actividad deficiente de la FA determina la acumulación de los sustratos metabólicos propios de esta enzima, fundamentalmentepiridoxal 5'-fosfato (PLP), pirofos-

fato inorgánico (PPI) y fosfoetanolamina (PEA)(Millán JL 2016, Whyte MP 2016). Sin embargo, la hipofosfatemia (niveles bajos de actividad de FA sérica) no es infrecuente en niños por múltiples causas fisiológicas o patológicas que pueden determinar la presencia de niveles bajos de actividad de FA sérica, en ausencia de HPP y que son mucho más frecuentes (**Tabla 1**).

Caracterización clínica

La HPP se ha clasificado tradicionalmente, en la edad pediátrica, de acuerdo con la edad de aparición las manifestaciones esqueléticas de la misma, en las formas **perinatal** (subdividida a su vez, según su evolución en **benigna** y **letal**), **del lactante** (inicio < 6 meses) e **infanto-juvenil** (de inicio posterior a los 6 meses y antes de la edad adulta). Asimismo se considera una forma de **HPP del adulto** y una forma de HPP de afectación exclusivamente dental (**odontohipofosfatasia**) que puede pre-

Tabla 1: Causas fisiológicas y patológicas de hipofosfatemia (niveles reducidos de actividad de fosfatasa alcalina sérica de etiología no genética).

Enfermedades	Situaciones clínicas/ causas metodológicas
Displasia cleidocraneal	Inmovilización prolongada
Osteogénesis imperfecta tipo II	Desnutrición (proteica/calórica)
Acondroplasia	Transfusión de sangre o plasma
Osteodistrofia	Cirugía (by-pass cardíaco, trasplante hepático)
Intoxicación por vitamina D	Tratamientos farmacológicos (clofibrato, estrógenos, inhibidores de la bomba de protones, bifosfonatos)
Anemia intensa	
Anemia perniciosa	
Enfermedad celíaca	
Deficiencia de vitaminas grupo B o C	
Deficiencia de zinc o magnesio	Recolección inadecuada de muestra sanguínea (oxalato, EDTA)
Síndrome lácteo-alcalino	
Enfermedad de Wilson	
Metales pesados radioactivos	Rangos de referencia de FA inapropiados (edad/ sexo)
Mieloma múltiple	
Hipotiroidismo Hipoparatiroidismo	
Síndrome de Cushing	

sentarse en cualquier edad (WhyteMp, 2016, Rockman-Greenberg 2013, Mornet 2008). En el caso de la HPP infanto-juvenil se ha sugerido la diferenciación entre formas leves y graves (White MP 2015).

En las distintas formas de HPP en el periodo infanto-juvenil, cabe destacar los siguientes aspectos clínicos (WhyteMp, 2016, Rockman-Greenberg 2013, Mornet 2008):

HPP perinatal letal: ausencia de mineralización de algunos huesos, desarrollo de *caput membranaceum* o desarrollo de prominencias osteocondrales (“espolones”) en extremidades. En estos pacientes, las deformidades torácicas, que pueden conducir a la hipoplasia pulmonar, determinan la frecuente necesidad de soporte ventilatorio, constituyendo su principal causa de mortalidad.

HPP perinatal benigna, la hipomineralización (principalmente en los huesos de las extremidades) mejora espontáneamente a lo largo del tercer trimestre de la gestación.

HPP del lactante: desarrollo de deformidades esqueléticas similares a las observadas en el raquitismo (deformidad costal, ensanchamiento metafisario, *genu varum* (aunque con signos radiológicos diferenciales como son el desflecamiento y las áreas de radioluceniametafisarias). La presencia de fracturas o el desarrollo de craneosinostosis son frecuentes.

En los casos más graves, las alteraciones torácicas predisponen al desarrollo de neumonía e insuficiencia respiratoria y constituyen, como en la HPP perinatal letal, la principal causa de muerte, siendo el principal predictor de desenlace fatal la aparición de convulsiones (de etiología multifactorial). Asimismo, estos pacientes pueden asociar malformaciones (Arnold Chiari tipo I), hidrocefalia e hidrosiringomielia, entre otras alteraciones neurológicas y complicaciones renales (nefrocalcinosis)

Al igual que en la HPP perinatal, algunos pacientes con HPP del lactante pueden experimentar una progresión espontánea de la mineralización ósea.

Otros hallazgos habituales en el lactante

con HPP son la hipotonía y la debilidad muscular, que determinan una importante limitación funcional y retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo motor, así como fallo de medro (habitual en estos pacientes).

Las manifestaciones clínicas y radiológicas de los casos sintomáticos de HPP infanto-juvenil son análogas a las descritas para la forma del lactante. En esta forma de HPP pueden aparecer manifestaciones clínicas derivadas de malformaciones aparecidas previamente o bien desarrollarse de forma evolutiva. Por este motivo es recomendable un seguimiento neurológico periódico que incluya oftalmoscopia hasta la adolescencia (por el riesgo de desarrollo de craneosinostosis e HTIC). Del mismo modo, en pacientes pediátricos con manifestaciones exclusivamente dentales (odonto-HPP) es preciso el seguimiento clínico periódico debido a la potencial aparición ulterior de otras alteraciones asociadas a la HPP.

Diagnóstico

La baja prevalencia de las formas graves de HPP y su solapamiento fenotípico con otras patologías más prevalentes dificultan su diagnóstico. Se puede establecer una secuencia diagnóstica razonada ante casos de hipofosfatemia acompañada de manifestaciones clínicas sugerentes de HPP.

En cualquier caso, el diagnóstico de HPP debe considerarse fundamentalmente en pacientes que presentan signos y/o síntomas músculo-esqueléticos y dentales sugerentes (con la particularidad de que en las formas graves perinatales y del lactante los síntomas respiratorios y neurológicos apoyan fuertemente la sospecha diagnóstica).

El primer escalón diagnóstico debería ser la demostración de una disminución de la actividad total de la FA ajustada a la edad y sexo, seguida de la constatación del aumento de ciertos sustratos de la FA. Entre ellos, la magnitud del aumento de los niveles plasmáticos de PLP se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, siendo éste el marcador que ofrece una mayor sensibilidad diagnóstica. Pese a ello, la ausencia de elevación de sustratos no permite descartar el diagnóstico de HPP. (Whyte MP,

2016)

En un paciente con manifestaciones clínicas sugerentes de HPP y niveles bajos de actividad total de FA sérica (en ausencia de otras causas de hipofosfatemia), con o sin sustratos elevados, es necesario descartar otras patologías más frecuentes cuyo fenotipo puede solaparse con el observado en la HPP (**Tabla 2**) (Whyte MP, 2016, Rockman-Greenberg 2013).

Bien para establecer el diagnóstico definitivo, bien ante la ausencia de un diagnóstico diferencial claro, el hallazgo de mutaciones patogénicas o deleciones mediante el estudio del gen *ALPL* permite establecer el diagnóstico definitivo de HPP (si bien algunos autores defienden que la confirmación molecular no es imprescindible diagnóstico clínico evidente (fenotipo + radiología + hallazgos analíticos)(Whyte MP 2016) .

Tratamiento

El tratamiento de la HPP debe ser individualizado y multidisciplinar (en función de las características y gravedad de las manifestaciones clínicas). Actualmente se dispone de tratamiento enzimático susti-

tutivo (asfotasa alfa, AA) aceptado por la agencia europea del medicamento (EMA) para el tratamiento de las formas graves de inicio en la infancia.

Ante una HPP perinatal grave es fundamental el soporte respiratorio (con frecuencia intubación con ventilación mecánica. Asimismo (en cualquier edad) es imprescindible el soporte nutricional y se deben controlar muy estrechamente en la fase aguda inicial la calcemia, la fosforemia y la función renal (riesgo de hipercalcemia), monitorizando la función cerebral del paciente para detectar crisis convulsivas que, en ocasiones, pueden no tener correlato clínico (Whyte MP 2017).

El impacto funcional de la HPP hace necesaria la participación de médicos rehabilitadores y fisioterapeutas en el tratamiento de estos niños. En lo referente al tratamiento médico, es preciso evitar aquellos fármacos que han demostrado un efecto deletéreo en estos pacientes (bifosfonatos), empleándose los antiinflamatorios no esteroideos para el control del dolor.

El tratamiento con asfotasa alfa ha demostrado un aumento de la supervivencia de

Tabla 2: Principales diagnósticos diferenciales de la hipofosfatasa en edad pediátrica

Forma	Diagnóstico diferencial
HPP perinatal	Osteogénesis imperfecta (formas graves, particularmente la tipo II) Acondroplasia / hipocondroplasia Displasia campomélica Osteo-condrodisplasias con alteraciones de la mineralización ósea Hiperparatiroidismo grave
HPP del lactante e infanto-juvenil	Aciduria orgánica Raquitismo Osteogénesis imperfecta Acondroplasia Periodontitis Displasia cleidocraneal Síndrome de Carpenter Osteoporosis idiopática juvenil Osteodistrofia renal Osteomielitis crónica no bacteriana Osteosarcoma Hipercalcemia idiopática y otras causas de nefrocalcinosis Negligencia, maltrato o trauma no-accidental

los pacientes con HPP grave, especialmente en aquellos pacientes con necesidad de ventilación mecánica y en aquellos pacientes con convulsiones.

La AA se administra por vía subcutánea en dosis habitualmente de 2 mg/kg tres veces por semana o 1 mg/kg seis días por semana y ha demostrado un buen perfil de seguridad, siendo los efectos adversos más frecuentes las reacciones locales en el punto de inyección (Whyte MP 2012, 2016, 2017).

Finalmente, puede ser necesario el tratamiento neuroquirúrgico en casos de craneosinostosis, hipertensión intracraneal o malformaciones neurológicas (Collman 2009), así como ortopédico para el tratamiento de las fracturas o de deformidades esqueléticas como la escoliosis.

Nota. Resumen de la ponencia presentada en el Curso de "Actualización en salud ósea en pediatría" patrocinado por ALEXION. Jornada multisede (Madrid, Las Palmas de Gran Canaria y La Laguna). 22 de marzo de 2018

Bibliografía

- Collmann H, Mornet E, Gattenlohner S, Beck C, Girschick H. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Child Nerv Syst* 2009; 25:217-223
- Millan JL, Whyte MP. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calc Tissue Int* 2016; 98:398-416
- Mornet E. Hypophosphatasia. *Best Pract Res Clinical Rheumatol* 2008; 22:113-127
- 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 Human Genet* 2011; 75:439-445
- Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10 Suppl 2:380-388
- Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *New Engl J Med* 2012; 366:904-913
- Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:334-342
- Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, McAlister WH, Mack KE, Benigno MC et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone* 2015; 75:229-239
- Whyte MP, Madson KL, Phillips D, Reeves AL, McAlister WH, Yakimoski A et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight* 2016; 1:e85971
- Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:233-246
- Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme replacement therapy brings new opportunities and new challenges. *J Bone Miner Res* 2017; 32:667-67

