

I. Lorda Sánchez¹, M. Urioste Azcorra²,
S. Martínez Santana³, V. Félix Rodríguez⁴,
A. Ayala Garcés⁵, M.L. Martínez Frías¹

An Esp Pediatr 1996;44:601-604.

Introducción

La hipofosfatasa es una enfermedad genética del metabolismo óseo debida a una deficiente actividad de la enzima fosfatasa alcalina, concretamente de la isoenzima hepática/ósea/reñal o sin especificidad tisular (Tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP))⁽¹⁾

La presentación clínica de la hipofosfatasa es muy variable, distinguiéndose 4 formas en función de su momento de detección y características clínicas⁽²⁾: a) perinatal de evolución fatal; b) de la primera infancia, con detección de manifestaciones similares a las observadas en el raquitismo vitaminorresistente antes de los 6 meses de edad; c) de la segunda infancia, con pérdida prematura de los dientes de leche, deformidades esqueléticas y dolores óseos y d) del adulto, con alteraciones dentarias, pseudofracturas y dolores óseos.

La forma perinatal representa un 17,6% de los casos de hipofosfatasa descritos en la literatura⁽²⁾, siendo letal al nacimiento o en los primeros días de vida en el 100% de los casos. El diagnóstico se realiza en base a sus manifestaciones clínico-radiológicas, que comienzan y pueden ser detectadas ya en período prenatal y que incluyen principalmente: falta generalizada de osificación con craneotabas, extremidades cortas, arqueadas, con metáfisis en forma de copa y "apolilladas", espículas óseas y fracturas espontáneas, caja torácica pequeña con costillas finas, distrés respiratorio y convulsiones. El diagnóstico puede ser confirmado por determinaciones bioquímicas que reflejan la deficiente actividad de la isoenzima de la fosfatasa alcalina TNSALP⁽³⁾.

En las formas más severas, la consanguinidad y la recurrencia en la misma hermandad apuntan a una herencia autosómica recesiva⁽⁴⁾, mientras que la herencia de las formas más leves parece, por lo menos en algunos casos, seguir un patrón autosómico dominante⁽⁵⁾. La severidad en la expresión clínica suele mantenerse en la familia, sin embargo, se han descrito algunos casos de severidad variable en una misma hermandad⁽⁶⁾.

¹ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid. ²ECEMC y Hosp. Universitario S. Carlos, Facultad de Medicina, Universidad Complutense; Madrid. ³Servicio de Pediatría; Hospital Dr. Trueta de Girona. ⁴Servicio de Pediatría Hospital Virgen de la Salud; Toledo. ⁵Inst. Prov. de Ginecología y Perinatología, Hosp. Gral Gregorio Marañón, Madrid.

Correspondencia: Isabel Lorda-Sánchez. ECEMC Facultad de Medicina, Universidad Complutense. 28040 Madrid.

Recibido: Mayo 1995

Aceptado: Julio 1995

Hipofosfatasa congénita perinatal: Presentación de tres casos, prevalencia en España y consideraciones sobre el modo de herencia

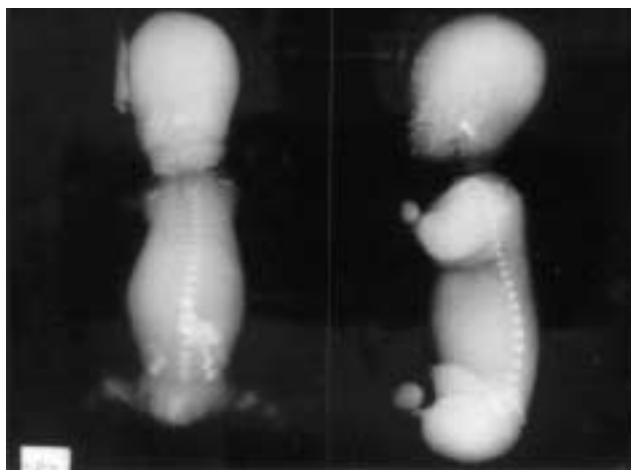


Figura 1. Estudio radiológico anteroposterior y lateral del caso 1.

Presentamos tres casos de hipofosfatasa severa identificados en el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) entre un total de 1.135.177 recién nacidos vivos controlados durante el período comprendido entre abril de 1976 y marzo de 1994.

Material y métodos

El Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) es un programa de investigación clínica epidemiológica basado en un registro de niños con malformaciones congénitas mayores y menores identificables durante los tres primeros días de vida. Utilizando protocolos estandarizados, el ECEMC recoge datos sobre aproximadamente 250 variables, tanto para los niños malformados ("casos") como para otros tantos niños sanos seleccionados como "controles". La información recogida incluye, junto a la exploración clínica del recién nacido, datos demográficos, historial reproductivo de los padres, enfermedades crónicas o agudas sufridas por la madre durante la gestación y exposición a fármacos u otros posibles teratógenos⁽⁷⁾. Esta información se completa, siempre que es posible, con los resultados de estudios complementarios como datos de laboratorio, cariotipo, radiografías, fotografías, etc.

Entre abril de 1976 y marzo de 1994, el ECEMC controló un total de 1.135.177 recién nacidos vivos, de los que 21.835 (1,92%) fueron niños con malformaciones congénitas.

Tabla I Características clínico-epidemiológicas

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Exitus	30 min	6 horas	4 días
Edad gestacional	35 sem.	37,5 sem.	40 sem.
Polihidramnios	+	+	—
Peso	2.050 g (p3)	2.185 g (<p3)	2.700 g (p3-p25)
Talla	39 cm (<<p3)	40 cm (<<p3)	43,5 cm (<<p3)
Perímetro cefálico	32 cm (p50)		32,5 cm (p25)
<i>Características clínicas/radiológicas</i>			
Craneotabes*	+++	++	+
Falta generalizada de osificación*	+++	++	+
Caja torácica pequeña con costillas finas y deformadas*	n.v.	+++	+
Extremidades cortas y arqueadas*	+++	+	+
Espículas óseas	+	+	+
Distrés respiratorio	+	+	+
Fontanelas amplias	n.v.	n.v.	+
Hipoplasia pulmonar**		+	
Otros	Fisura palatina Soplo sistólico		Leve exoftalmos
<i>Diagnóstico prenatal</i>	+***		
<i>Diagnóstico bioquímico de portadores</i>		+#	
<i>Características demográficas</i>			
Sexo	Varón	Varón	Varón
Edad materna	20	22	21
Edad paterna	24	28	21
Consanguinidad ##	?	+	—
		1er.grado	

*n.v.: no valorable. *Grado de severidad: +++ muy severo; ++ severo; +moderado. ** Sólo se autorizó necropsia en el caso 1. ***El diagnóstico en el caso 1 se realizó intraútero por ecografía tras ser hospitalizada la madre por polihidramnios y eclampsia en la semana 34 de gestación. # Los niveles de actividad de fosfatasa alcalina en suero paterno y materno fueron 48 U/L y 100 U/L respectivamente (Valores de referencia: 98-279 U/L). ## En el caso 1 no existe evidencia probada de consanguinidad, pero los cuatro abuelos provienen de un pequeño pueblo con menos de 10.000 habitantes.*

Resultados

Entre los niños malformados controlados por el ECEMC durante el citado período se identificaron tres casos con un cuadro clínico radiológico compatible con el diagnóstico de hipofosfatasa congénita perinatal, lo que representa una prevalencia en nuestro medio de 0,26 por 100.000 recién nacidos vivos (1 de cada 384.615).

Las características clínicas radiológicas, familiares y demográficas más importantes de los casos aparecen en la **Tabla I y Figuras 1, 2 y 3**.

En los tres casos la enfermedad fue letal, mostrando ya al nacimiento reducciones importantes de peso y talla, así como las características clínico-radiológicas propias de la deficiente osificación. Esta se presenta en su grado más severo en el caso 1 (Fig. 1), intermedio en el caso 2 (Fig. 2) y más leve en el caso 3 (Fig. 3).

Polihidramnios fue detectado en dos de los tres casos, resultando en el caso 1 una señal que condujo al diagnóstico prenatal de la hipofosfatasa.

El diagnóstico bioquímico de portadores mediante determi-

naciones séricas de fosfatasa alcalina se realizó en los padres del caso 1. Las cifras paternas (48 U/L) se encontraban por debajo de los valores normales detectados en ese laboratorio (98-279 U/L). Las cifras maternas entraban dentro de los límites de la normalidad.

Las medias de las edades materna y paterna se sitúan en 21 y 26,3 años respectivamente, siendo algo inferiores a la media de los controles del ECEMC (materna 27,4; paterna 30,2).

La coincidencia de sexo masculino en los tres casos es atribuible al azar, ya que la enfermedad afecta por igual a ambos sexos⁽²⁾.

Discusión

La detección de los tres casos de hipofosfatasa severa entre una población controlada de 1.135.177 recién nacidos vivos, da una prevalencia en nuestro medio de 0,26 por 100.000 recién nacidos vivos. Dado que sólo los casos más severos, o aquellos con historia familiar, van a ser detectados en los tres primeros días de vida, no es de extrañar que la prevalencia que observamos sea más baja que la de 1/100.000 estimada por Fraser⁽⁸⁾ y segu-



Figura 2. Estudio radiológico anteroposterior de tórax del caso 2.

ramente mucho más baja que la frecuencia real, ya que los casos de hipofosfatasa leve pueden pasar desapercibidos. Por esta razón, consideramos que la prevalencia observada es una estimación mínima y corresponde a los casos más severos de hipofosfatasa.

Los tres casos presentados encajan clínica y radiológicamente en el diagnóstico de hipofosfatasa en su forma más severa o perinatal, mostrando el caso 1 la afectación más severa (Fig. 1) con falta prácticamente total de la mineralización ósea, el caso 2 una afectación intermedia (Fig. 2), y el caso 3 la afectación más leve, con mineralización parcial de los huesos de la calota y extremidades (Fig. 3).

El diagnóstico clínico-radiológico no pudo ser corroborado por el diagnóstico bioquímico, por imposibilidad de llevar a cabo determinaciones de fosfatasa alcalina u otros metabolitos relacionados con su actividad, en ninguno de los casos. Esto es frecuente en las formas perinatales por su elevada mortalidad en las primeras horas de vida⁽²⁾ lo que da una especial significación a los aspectos clínicos y, sobre todo, a los datos radiológicos en el diagnóstico de estas formas.

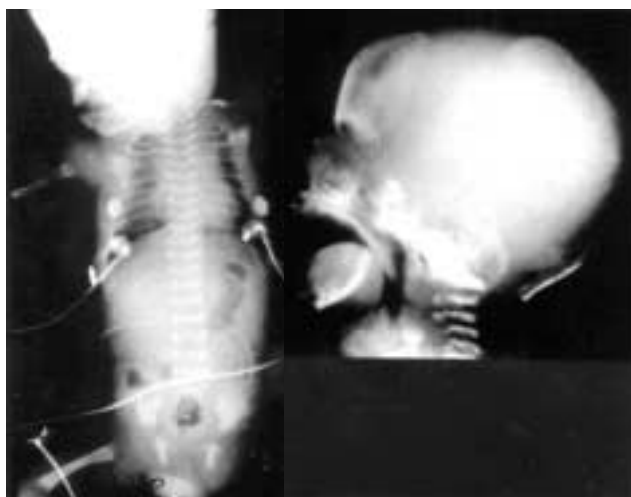


Figura 3. Estudio radiológico anteroposterior de tórax y lateral de cráneo del caso 3.

La fosfatasa alcalina parece ejercer un papel primordial en la mineralización primaria de la matriz orgánica, actuando sobre diversos componentes orgánicos de fosfato y proporcionando el fosfato inorgánico necesario para la mineralización⁽⁹⁾. Ello explica que la deficiente actividad de la isoenzima ósea (TNSALP) en los casos de hipofosfatasa se acompañe de un incremento en suero y orina de supuestos sustratos de dicha enzima, como la fosfoetanolamina, el piridoxal-5'-fosfato o el fosfato inorgánico⁽³⁾. La determinación de dichos parámetros junto a la actividad de la fosfatasa alcalina en suero sirven para el diagnóstico bioquímico y permiten, en algunos casos, descartar otras entidades clínicamente similares como acondrogénesis, osteogénesis imperfecta, condrodisplasias metafisarias, algunas formas de displasia tanatofórica o sífilis congénita⁽²⁾.

De las características demográficas y familiares de los tres casos descritos destaca la consanguinidad, demostrada en el caso 2 y presumible por endogamia en el caso 1, que está de acuerdo con el carácter autosómico recesivo con que se heredan las formas severas y al menos algunas formas leves de hipofosfatasa⁽¹⁰⁾. Que las edades parentales sean bajas es también compatible con la herencia autosómica recesiva, en la que no hay motivos para esperar un incremento de las mismas.

La localización y caracterización del gen codificante de la isoenzima de la fosfatasa alcalina (TNSALP) en el brazo corto del cromosoma 1^(11,12) ha permitido el análisis del mismo en familias, tanto con formas leves, como severas de hipofosfatasa. Actualmente se puede concluir que la hipofosfatasa puede deberse a un gran número de diferentes mutaciones puntuales del gen codificante de la isoenzima TNSALP, algunas de las cuales se han observado, tanto en las formas clínicas severas, como leves⁽¹³⁾. En algunas poblaciones endogámicas como la comunidad Menonita canadiense, la forma severa de hipofosfatasa parece deberse a la herencia recesiva de una única

mutación puntual del gen⁽¹⁴⁾. No obstante, son varios los casos de hipofosfatias severas y algunos de hipofosfatias leves que han demostrado ser el resultado de la coincidencia de dos alelos mutados diferentes, cuya interacción específica podría ser determinante en la expresión clínica de la enfermedad⁽¹³⁾. Dos hechos apuntan, sin embargo, a la influencia de otros factores, genéticos o ambientales, en la expresión clínica de la enfermedad: por una parte la coincidencia de la misma conjunción de alelos mutados en diferentes familias con formas clínicas diferentes^(10,13), y por otro lado la descrita, aunque no frecuente, coincidencia en una misma familia de casos con diferente severidad⁽⁶⁾. Este aspecto tiene una enorme trascendencia en el consejo genético de familias con riesgo, ya que no es fácil precisar la gravedad de la enfermedad en el caso de un posible nuevo miembro afecto.

Como se observa en el padre del caso 1, algunos portadores heterocigotos de mutaciones del gen causante de la hipofosfatia severa, muestran alteraciones bioquímicas similares, aunque en menor rango, que los homocigotos afectados, es decir, una reducción de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero y aumento de sus sustratos (fosfoetanolamina, piridoxal-5'-fosfato o fosfato inorgánico) en suero y/u orina. Sin embargo, algunas de estas alteraciones son sólo patentes a nivel de poblaciones de portadores, encontrándose estos parámetros dentro de los límites de la normalidad cuando son tomados individualmente⁽³⁾, hecho que explica que la madre del caso 1 muestre cifras normales de actividad de la enzima. Por otro lado, los rangos de normalidad de algunos de estos parámetros varían según los laboratorios y las técnicas realizadas. Es importante tener todo ello presente a la hora de valorar individualmente las determinaciones bioquímicas para el diagnóstico de portadores heterocigotos. Actualmente, y tras la caracterización del gen codificante de la isoenzima TNSALP responsable de la hipofosfatia, la detección de portadores heterocigotos puede realizarse mediante el estudio del citado gen, bien por análisis de ligamiento⁽¹²⁾ o demostración directa de la mutación⁽¹⁴⁾.

El diagnóstico prenatal en la forma perinatal de hipofosfatia se puede realizar, como en el caso 1 del presente estudio, mediante la detección ecográfica de los defectos óseos. Esto es posible ya en el segundo trimestre de gestación. El estudio en vellosidades coriales de anticuerpos monoclonales contra la isoenzima TNSALP⁽¹⁵⁾, de la actividad de las diversas isoenzimas de la fosfatasa alcalina⁽¹⁶⁾ o del ADN fetal para análisis de ligamiento o detección directa de mutaciones⁽¹⁴⁾, permite en la actualidad el diagnóstico de la hipofosfatia ya en el primer trimestre de gestación.

Agradecimientos

El presente trabajo se ha realizado con una ayuda de la Fundación 1.000.

Bibliografía

- Weiss MJ, Ray K, Fallon MD, Whyte MP, Fedde KN, Lafferty MA, Mulivor RA, Harris H. Analysis of liver/bone/kidney alkaline phosphatase mRNA, DNA and enzymatic activity in cultured skin fibroblasts from 14 unrelated patients with severe hypophosphatasia. *Am J Hum Genet* 1989;**44**:686-694.
- Terheggen HG, Wischermann A. Die kongenitale Hypophosphatasie. *Monatsschr. Kinderheilkd* 1984;**132**:512-522.
- Chordirker BN, Evans JA, Seargent LE, Cheang MS, Greenberg CR. Hyperphosphatemia in infantile hypophosphatasia: Implications for carrier diagnosis and screening. *Am J Hum Genet* 1990;**46**:280-285.
- Moore CA, Ward JC, Rivas ML, Magill HL, Whyte MP. Infantile hypophosphatasia: Autosomal recessive transmission to two related sibships. *Am J Med Genet* 1990;**36**:15-22.
- McKusick VA, Francomano CA, Antonarakis SE. "Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes". The John Hopkins University Press, Baltimore and London, tenth edition 1992; págs: 585-586.
- McFarlane JD, Kroon HM, Van der Harten. Phenotypically dissimilar hypophosphatasia in two sibships. *Am J Med Genet* 1992;**42**:117-121.
- Martínez-Frías ML, Urioste M. Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: A developmental field defect. Epidemiologic evidence. *Am J Med Genet* 1994;**49**:45-51.
- Fraser D. Hypophosphatasia. *Am J Med* 1957;**22**:730-746.
- Ornoy A, Admain GE, Rimoin DL. Histologic and ultrastructural studies on the mineralization process in hypophosphatasia. *Am J Med Genet* 1985;**22**:743-758.
- Henthorn PS, Raducha M, Fedde KN, Lafferty MA, Whyte MP. Different missense mutations at the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene locus in autosomal recessively inherited forms of mild and severe hypophosphatasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;**89**:9924-9928.
- Weiss MJ, Henthorn PS, Lafferty MA, Slaughter C, Raducha M, Harris H. Isolation and characterization of a cDNA encoding a human liver/bone/kidney-type alkaline phosphatase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;**83**:7182-7186.
- Greenberg CR, Evans JA, McKendry-Smith S, Redekopp S, Haworth JC, Mulivor R, Chodirker BN. Infantile hypophosphatasia: Localization within chromosome region 1p36.1-34 and prenatal diagnosis using linked DNA markers. *Am J Hum Genet* 1990;**46**:286-292.
- Henthorn PS, Whyte MP. Missense Mutations of the Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene in Hypophosphatasia. *Clin Chem* 1992;**38**:2501-2505.
- Greenberg CR, Taylor CL, Haworth JC, Seargent LE, Philipps S, Triggs-Raine B, Chodirker BN. A homoallelic Gly317→asp mutation in ALPL causes the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Canadian mennonites. *Genomics* 1993;**17**:215-217.
- Warren RC, Rodeck CH, Brock DJH, McKenzie CF, Moscoso G, Barron L. First trimester diagnosis of hypophosphatasia with a monoclonal antibody to the liver/bone/kidney isoenzyme of alkaline phosphatase. *Lancet* 1985;**2**:856-858.
- Muller F, Oury JF, Bussiere P, Lewin F, Boué J. First-trimester diagnosis of hypophosphatasia. Importance of gestational age and purity of cv samples. *Prenat Diag* 1991;**11**:725-730.