

M. Bravo Mata, I. del Río Pastoriza,  
J. Varela Iglesias, S. Lojo Rocamonde<sup>1</sup>,  
J.R. Alonso Fernández<sup>2</sup>

*An Esp Pediatr* 1997;46:399-402.

### Hipofosfatasa infantil

#### Introducción

La hipofosfatasa congénita/familiar (Mc.Kusick 146300, 241500, 241510) reconocida como entidad en 1948 por Rathbun<sup>(1)</sup>, es un error innato del metabolismo de transmisión hereditaria autosómico recesiva que ocurre en todas las razas y afecta a ambos sexos, secundario a una deficiencia en la biosíntesis de las enzimas inespecíficas de la fosfatasa alcalina ósea/hepática y renal (TNSALP). La frecuencia de este proceso es desconocida y la incidencia estimada por Fraser en Toronto es de un caso por 100.000 nacidos vivos<sup>(2)</sup>. En una amplia revisión recogieron 278 casos de una expresión fenotípica variable<sup>(3)</sup>.

Los valores subnormales ( $\leq 25\%$ ) de la fosfatasa alcalina (ALP) se acompañan de elevación de las concentraciones de tres sustratos fosforados no degradados por los tejidos de los pacientes, fosforiletanolamina (PEA), piridoxal-5'-fosfato (PLP) y el fosfato inorgánico (Pi). En un 50% de los casos se encuentra hiperfosfatemia, y en los severos hiper calciuria con o sin hiper calcemia.

Son aceptados cuatro tipos de hipofosfatasa<sup>(3-4)</sup> bajo el punto de vista nosológico y pronóstico: el tipo I, forma letal intraútero o perinatal grave; la tipo II o del lactante, con detención progresiva del crecimiento en el segundo semestre y alteraciones similares al raquitismo resistente a la vitamina D; el tipo III, forma tardía infantojuvenil, que puede pasar inadvertida, con talla baja, sinostosis prematura, pérdidas dentarias, genu valgum y osteodismetamorfosis metafisaria; y el tipo IV del adulto con accentuada osteoporosis, y/o fracturas espontáneas.

Otros casos de esta enzimopatía han sido descritos bajo el término de pseudohipofosfatasa<sup>(5-6)</sup>. Cursan con idéntico cuadro clínico y radiográfico a la hipofosfatasa tipo III, si bien con niveles plasmáticos normales de la fosfatasa alcalina y concentraciones elevadas de los sustratos naturales de las TNSALP, que se interpretan como una forma alélica de hipofosfatasa en la que está preservada "in vitro" la actividad de la fosfatasa.

Nuestro paciente es un ejemplo de esta patología excepcional. En nuestro país se han publicado otras observaciones aisla-

das<sup>(7)</sup>, y recientemente el programa epidemiológico del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas comunicó tres casos de formas perinatales severas<sup>(8)</sup> correspondientes al período abril 1976 a marzo 1994.

En la actualidad los estudios geneticomoleculares ya han localizado a nivel del brazo corto del cromosoma 1 (p36.1-34) un grupo heterogéneo de mutaciones en el gen codificante de las TNSALP y el mRNA<sup>(9,10)</sup>, no obstante, también hay datos clínicos que parecen indicar que la ALP es fisiológicamente inactiva por la ausencia de un factor(s) de realización circulante que regula la variable expresión del gen<sup>(11)</sup>.

#### Observación clínica

P.T.L. varón de 2a 8/12m, fue enviado por el pediatra a nuestro Servicio para completar su estudio por la pérdida de cinco piezas dentarias desde el año y medio de edad, sin traumatismos, con niveles persistentemente bajos de fosfatasa alcalina (44UI/l) y deficiente calcificación ósea.

*A. familiares:* Padres y un hermano de seis años sanos. En el árbol familiar no hay datos de consanguinidad, hipodontia, o enfermedades ortopédicas constitucionales

*A. personales:* El *propositus* es el segundo hijo. La gestación transcurrió sin incidencias; movimientos fetales al 5ºm. Parto eutócico. Test de Apgar 9 en el primer minuto, y parámetros somatométricos normales, peso 3,350 kg (p25), talla 49 cm (p25), y PC 34 cm (p10). Lactancia natural durante las dos primeras semanas y posteriormente leche de fórmula adaptada; beikost programado sin intolerancias. Recibió vit. D<sub>3</sub> desde el primer mes de vida hasta el final del primer año; en ningún momento suplementos fluorados. A los 4m ingresó durante una semana en el S. de Lactantes por gastroenteritis por *C. jejuni*. La evolución del crecimiento y los hitos del desarrollo madurativo fueron normales. Erupción de incisivos centrales inferiores (10ºm) y cierre de la fontanela (12 m).

*Exploración física:* Datos somatométricos (tablas de M. Hernández): peso 12,2 kg (p10), talla 88,5 cms (p25), PC 52 cms (p90). Constantes vitales: temperatura axilar 36°C, pulso 80 lpm y TA 100/50 mmHg.

Buen estado general. Macrocefalia-dolicocefalia. Sin asimetrías, ni deformidades de los huesos largos; cuello y tórax proporcionados. No presenta signos de laxitud cutánea ni hay evidencia de opacidades corneanas; escleróticas y fondo de ojo normales. Fórmula dentaria (DCB-BCD/DCB-CD) con ausencia de

Departamento de Pediatría. <sup>1</sup>Laboratorio Central (S de Electroforésis).

<sup>2</sup>Laboratorio de Metabolopatías. Hospital General de Galicia. Santiago de Compostela.

*Correspondencia:* Dr. M. Bravo Mata.

C/ General Pardiñas, 20-1ºC. 15701 Santiago.

*Recibido:* Octubre 1996

*Aceptado:* Diciembre 1996



**Figura 1.** Dientes exfoliados comparados con una pieza decidual normal (primero de la derecha): hipoplasia del esmalte y cámaras pulpares alargadas.

los incisivos centrales caducos e incisivo lateral inferior izquierdo; las piezas exfoliadas presentan alteraciones de la forma (Fig. 1), cámara pulpar alargada, y esmalte con surcos horizontales de tonalidad marrón-amarillenta. Aumento de la movilidad dentaria sin evidencia de lesiones. Resto del examen sin otros hallazgos.

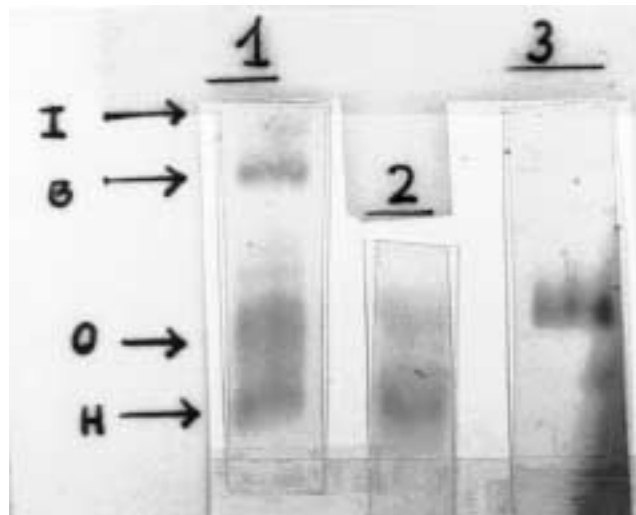
*Exámenes complementarios:* análisis convencionales de, sangre, orina, gasometría, y bioquímica hemática normales. Ionograma: Cl 108 mEq/l, Na 141 mEq/l, K 5,1 mEq/l, Ca 10 mg/dl, Ph 6,9 mg/dl (VN=4,5-5,5), Mg 2,09 mg/dl (VN=1,6-2,4). Fosfatasa alcalina 41 UI/l (VN de 1-15 años =146-707). El isoenzimograma electroforético del suero en gel de sacarosa (IsoFAL Helena Labs) previo tratamiento con neuraminidasa, diferencia una única fracción de fosfatasa alcalina de origen óseo (Fig. 2), cuyos valores cuantitativos mediante técnica inmunológica microELISA (Metra Byosistem-ALKPHASE B) son muy bajos (BALP 3,9 U/l; VN=53-127 U/l). Estudio metabólico del hierro, hormonas tiroideas, calciuria, calcidiol y calcitriol, normales; Fosfoetanolamina 235 mg/g de creatinina en orina de 24 hr (VN=33-48).

Resultados de los análisis realizados a los familiares: fosfatasa alcalina del padre 48 UI/l (VN adulto =15-40), madre 40 UI/l, y hermano 107 UI/l; fosfoetanolamina urinaria, padre 25, madre 9,6 y hermano 26 mg /g de creatinina

Los exámenes radiográficos demuestran disminución difusa de la mineralización ósea. La bóveda craneal no presenta imagen en boina de punto. La morfodiferenciación, y el tiempo intraóseo de calcificación de las coronas de la dentición permanente son normales. En los fémures (Fig. 3) alteraciones en el modelaje metafisario, radiolucencias y ensanchamiento de la zona de calcificación; las epífisis están ligeramente deshilachadas. En la RX antebrazo-palmo-placa izquierda (Fig. 4), edad ósea 28m e índice cortical de Nordin por radiogrametría en el IIº metacarpiano de 2 mm (estándares españoles VN=4,4 ± 0,5mm)<sup>(12)</sup>. No hay cambios morfológicos en la columna lumbar.

La familia ha sido informada de que no hay un tratamiento médico definitivo y del riesgo genético.

## Discusión



**Figura 2.** Electroforesis de isoenzimas ALP: patrón<sup>(1)</sup> hepatopatía obstructiva, con fracciones hepática, ósea, biliar e intestinal;<sup>(2)</sup> hepatopatía alcohólica;<sup>(3)</sup> paciente con hipofosfatasa.

El esqueleto es un tejido en continua renovación estructural (turnover óseo), sometido a la interrelación homeostática de los osteoblastos (osteoformadores), los osteoclastos (osteodestructores), y los osteocitos, cuya misión es bombear calcio desde el interior del hueso a los líquidos intersticiales<sup>(14)</sup>. Sobre estos elementos celulares actúan factores moduladores directos, A) hormonas calciotropas, B) productos humorales de la degradación del hueso (PDMO), prostaglandinas (PGE), interleucina-1, y C) estímulos mecánicos osteoformadores

Aunque el papel de la fosfatasa alcalina en la mineralización ósea no está definitivamente aclarado, los estudios ultraestructurales en la hipofosfatasa sugieren una displasia osteoblástica, y un trastorno propiamente dicho, con desbalance de la osificación, por intervención del pirofosfato inorgánico (PPi), aumentado en plasma, que perjudica el depósito de hidroxiapatita<sup>(4,14)</sup>.

La exfoliación dental temprana<sup>(15,16)</sup>, habitualmente se observa en los dientes natales primarios (en algunos casos asociados a malformaciones y disostosis), como complicación de una caries rampante, o por traumatismos dentales, y en la enfermedad periodontal crónica, localizada (acatalasia), o generalizada, secundaria a una larga lista de padecimientos, displasias mandibuloorales, alteraciones del colágeno, infecciones de las vías aéreas por alteraciones leucocitarias y de neutrófilos, insuficiencia renal crónica, hiperparatiroidismo secundario, Síndrome de Down, histiocitosis, diabetes mellitus, y como efecto secundario farmacológico (fenitoína, nifedipino y ciclosporina).

Los criterios requeridos para el diagnóstico de la hipofosfatasa congénita, incluyen:

1. Actividad sérica persistentemente baja de la fosfatasa alcalina, sin interferencias (anovulatorios, glucocorticoides, intoxicación por vitamina D, Síndrome leche-alcalinos, nitrofurantoina, clofibrato), acompañada de acúmulo de sustratos.

2. Alteración RX del hueso metafisario en crecimiento, so-



**Figura 3.** RX pelvis y fémures: osteopenia y radiolucencias irregulares que se proyectan en el interior de las metafisis; ausencia de signos de raquitismo.

bre todo en fémures y húmeros.

para diferenciarla de los seudorraquitismos, displasias óseas congénitas con patrón calcio-fósforo normal, acondrogénesis, osteogénesis imperfecta, raquitismos de Prader, hipofosfático familiar ligado al cromosoma X, y pérdidas tubulares del Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi. En los casos dudosos puede ser definitiva la cuantificación de las TNSALP

Nuestro paciente presentó una historia de pérdidas dentarias precoces y disminución de la resistencia de inserción al hueso, sugerentes de odontohipofosfatasa. Los defectos focales de los huesos largos son característicos de la forma clásica tipo III y los niveles urinarios de PEA se correlacionan inversamente con la actividad de las TNSALP.

Fueron normales las determinaciones de PEA en la orina para el diagnóstico de heterocigotos en los familiares, hecho encontrado individualmente en otros casos<sup>(4,17)</sup>, que demuestra su falta de validez como marcador de hipofosfatasa. La detección de portadores puede realizarse con los niveles plasmáticos de PLP<sup>(4)</sup>, o ALP+Pi<sup>(17)</sup> con una sensibilidad del 100% y especifi-



**Figura 4.** RX de miembro superior izquierdo: adelgazamiento cortical y rarefacción trabecular; edad ósea concordante con la edad cronológica (atlas de Greulich y Pyle).

cidad del 96%, o por estudios genéticos<sup>(9)</sup>.

El diagnóstico prenatal de casos severos es posible durante el primer trimestre del embarazo mediante técnicas combinadas, ecografía, amniocentesis precoz, estudios bioquímicos del material coriónico y cromosómicos, con análisis de alfafetoproteína, DNA fetal, detección directa de mutaciones, actividad de las isoenzimas, y anticuerpos monoclonales contra TNSALP<sup>(4,7,10,18)</sup>.

Los ensayos terapéuticos experimentales con infusiones enzimáticas de donantes con enfermedad de Paget<sup>(4)</sup> y transfusiones de plasma fresco<sup>(11,19)</sup>, no han conseguido una respuesta compensadora consistente. Finalmente, debe de evitarse el tratamiento con vitamina D, si no se demuestra un raquitismo carencial, pues predispone a hipercalcemia, calcificaciones metastásicas, e hipercalciuria<sup>(20)</sup>.

## Bibliografía

- 1 Rathbun JC: Hypophosphatasia, a new developmental anomaly. *Am J Dis Child*, 1948; **75**:822-831.
- 2 Fraser D: Hypophosphatasia. *Am J Med*, 1957; **22**:730-746.
- 3 Terhegeen HG and Wischermann A: Congenital hypophosphatasia, *Monatschr. Kinderheilkd*, 1984; **132**:512-522
- 4 Whyte MP: Hypophosphatasia. In *The Metabolic Basis of Inherited*

- Disease, Ch. R. Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle (ed), sixth ed., N York: Mc Graw Hill, 1989; **2**:2843-2856.
- 5 Scriver CR. and Caneron D.: Pseudohypophosphatasia. *New Engl J Med*, 1969; **281**:604-606.
  - 6 Moore CA, Wappner RS, Coburn SD, Mulivor RA, Fedde KN, and Whyte MP: Pseudohypophosphatasia: clinical, radiographic and biochemical characteristics in a second case (Abstract). *Am J Hum Genet*, 1990; **47** (Suppl):68A
  - 7 Martín Sánchez ML, Bandrés Sánchez-Cruzat F, García Rodríguez JL, Vázquez Rodríguez M y Martín Sánchez F: A propósito de una observación de hipofosfatasa. *Rev Esp Pediatr.*, 1984; **40**:149-152.
  - 8 Lorda Sánchez Y, Urioste Azcorra M, Martínez Santana S, Felix Rodríguez V, Ayala García A, Martínez Frías ML: Hipofosfatasa congénita perinatal. Presentación de tres casos, prevalencia en España, consideraciones sobre el modo de herencia. *An Esp Pediatr*, 1996; **44**:601-604.
  - 9 Weiss MJ, Ray K, Fallon MD, Whyte MP, Fedde KN, Lafferty MA, Mulivor RA, and 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.
  - 10 Greenberg CR, Evans JA, Mc Kendry-Smith S, Redekopp S, Haworth JC, Mulivor R, and Chodiker BN: Infantile hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p 36.1-p34 and prenatal diagnosis using linked DNA markers. *Am J Hum Genet*, 1990; **46**:286-292.
  - 11 Whyte MP, Magill HL, Fallon MD and Herrod HG: Infantile Hypophosphatasia activity followed by skeletal remineralization (evidence for an intact structural gene for tissue nonspecific alkaline phosphatase). *The J of Pediatr.*, 1986; **108**:82-88.
  - 12 Pastor S, Cruz M, Toledo F, Hernández-Armas J, Otón C y Fernández-Ramos J: Medidas del grosor cortical del segundo metacarpiano en una muestra española de 0-13 años. *Rev Esp Pediatr.*, 1991; **47**:515-517.
  - 13 Rico Lenza H: Factores de maduración ósea. En *El Síndrome Osteoporótico 2ª ed.*, Barcelona. Sandoz SAE, 1985; **22**:743-758.
  - 14 Ornoy A, Adomian GE, and Rimoin DL: Histologic and ultrastructural studies on the mineralization process in hypophosphatasia. *Am J Hum Genet*, 1985; **22**:743-758.
  - 15 Stewart RE, Poole AE: Estructuras bucofaciales y su relación con anomalías congénitas. *Clin Ped NA* (ed esp), 1982; **33**:535-569.
  - 16 Bismstein E: Salud y enfermedad periodontales en niños y adolescentes. *Clin Ped NA* (ed esp), 1991; **5**:1215-1238.
  - 17 Chordiker BN, Evans JA, Seargent LE, Cheang MS, Greenberg CR: Hyperphosphatasemia in infantile hypophosphatasia: implications for carrier diagnosis and screening. *Am J Hum Genet*, 1990; **46**:280-285.
  - 18 Warren RC, Rodeck CH, Brock DJH, Mc Kenzie 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.
  - 19 Albeggeni A, Cataldo F: Infantile hypophosphatasia diagnosed at 4 months and survived at 2 years. *Helv Paediatr. Acta*, 1982; **37**:49-58.
  - 20 Opshaug O, Maurseth K, Howld H, Aknes L, and Aarskog DF: Vitamin D metabolism in hypophosphatasia. *Acta Paediatr Scand*, 1982; **71**:517-521.