



**29 DE FEBRERO:  
DÍA MUNDIAL DE ENFERMEDADES  
RARAS**

**FASEN**

*Federación Argentina de Sociedades  
de Endocrinología*

La Organización Mundial de la Salud (OMS) convoca cada último día de febrero (por ser también una fecha “rara”, que puede ser tanto el 28 como el 29 del mes) a recordar el Día Mundial de las Enfermedades Raras, aquellas que afectan solamente a menos de cincuenta personas cada 100.000 en promedio. Existen al menos 8.000 patologías consideradas poco frecuentes, siendo incluso desconocidas algunas por los profesionales médicos. Desde el año 2008 y por iniciativa principalmente europea, distintas naciones adhieren a su celebración con el objetivo de proporcionar ayuda a los pacientes, generar educación e investigación sobre las mismas.

Diversas endocrinopatías están incluidas en esta categoría y es por ello que este año la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) convoca a un experto para divulgar información sobre la **Hipofosfatasia**.

Dra. Ariela Veronica Kitaigrodsky  
Médica especialista en Endocrinología y Osteología.  
Hospital Italiano de Buenos Aires

La **hipofosfatasia** es una enfermedad infrecuente, de las llamadas “enfermedades raras” que se da por mutaciones en el gen de la Fosfatasa alcalina (FAL) localizado en el cromosoma 1. Se describen más de 300 mutaciones, autosómicas dominantes o recesivas con variabilidad en su expresión clínica incluso en miembros de la misma familia. Debido a la ausencia o disminución de la actividad de la FAL, se acumulan sus sustratos, entre ellos el pirofosfato, que es un potente inhibidor de la mineralización. Además, la FAL funciona como ATPasa en las vesículas de la matriz ósea, generando el fosfato inorgánico necesario para que progrese la normal mineralización.

La **incidencia** de las formas graves de **hipofosfatasia** en la población general se estima en 1:100.000 a 1:300.000 y 1:2500 en los menonitas canadienses, población de alta prevalencia. En adultos, se ha reportado una prevalencia de **hipofosfatemia (FAL baja)** de 0,06% y en el 0,13% de los hospitalizados, pero se sospecha que los casos de hipofosfatasia estarían subdiagnosticados por ser cuadros leves, en su mayoría no estudiados.

Se describen **6 formas clínicas de hipofosfatasia**, según la edad de aparición de los síntomas y en orden decreciente de gravedad:

- 1) Perinatal
- 2) Benigna Prenatal
- 3) Infantil
- 4) Infanto-juvenil
- 5) Adulto
- 6) Odontofosfatasa (sólo manifestaciones dentales)

Las **formas graves** se presentan a edad temprana, incluso intraútero, cursan con alteración en el desarrollo de sus huesos, que se tornan débiles, propensos a fracturas y deformidades, con alteraciones dentales y pérdida prematura de la primera dentición, nefrocalcinosis, complicaciones respiratorias por las deformidades en el tórax, neurológicas por la presencia de convulsiones dadas por acumulación de piridoxal y retraso madurativo. A mayor edad de presentación, los cuadros suelen ser de menor gravedad y en la odontofosfatasa solo se encuentran las manifestaciones dentales.

En los **adultos** la hipofosfatasa se sospecha a partir del hallazgo de laboratorio de una FAL inexplicablemente baja, el cuadro clínico es leve en comparación con los graves de presentación en la infancia, y si bien hasta hace poco se consideraba asintomática, se han descrito variadas manifestaciones clínicas, como dolores crónicos, pérdidas dentales, osteomalacia, fracturas frecuentes con falla en su consolidación, fracturas metatarsianas, periartrosis calcificada, condrocalcinosis por depósito de cristales de pirofosfato de calcio, entesopatía y DISH. **Si estos pacientes reciben bifosfonatos tiene mayor riesgo de presentar fracturas atípicas**, esto podría suceder si son diagnosticados erróneamente como casos de osteoporosis o fracturas de estrés, sin tener en cuenta el valor bajo de FAL antes de iniciar un tratamiento antirresortivo.

Para arribar al **diagnóstico de hipofosfatasa**, ante la sospecha (por la presencia de signos clínicos sumado a la FAL baja), se requiere de un estudio de confirmación, que puede ser la determinación de los metabolitos aumentados (Piridoxal-5'-fosfato o Fosfoetanolamina) o del estudio genético por biología molecular. En los casos asintomáticos o leves en los que se detecta FAL baja como hallazgo de laboratorio, el primer paso es **descartar las causas secundarias** de descenso de FAL, como ser hipotiroidismo, Cushing, uso de bifosfonatos, déficit de Zinc o de magnesio.

En cuanto al **tratamiento** de la hipofosfatasa, en 2015 fue aprobado el uso de la **asfotasa- $\alpha$** , (FAL recombinante humana) para pacientes de cualquier edad que

padecen las **formas graves** de presentación a edad pediátrica (perinatal, infantil y juvenil). En ellos se vio una marcada mejoría en la sobrevida, en la mineralización y en la movilidad, marcando un antes y un después en su evolución.

## **Bibliografía**

- Millán JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int.* 2016 Apr;98(4):398–416.
- Millán JL, Plotkin H. Hypophosphatasia - pathophysiology and treatment. *Actual osteol.* 2012 Sep 1;8(3):164–82.
- Whyte MP. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233–46.
- Hofmann C, Girschick HJ, Mentrup B, Graser S, Seefried L, Liese J, et al. Clinical Aspects of Hypophosphatasia: An Update. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2013;11(2):60–70.
- Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, Hefferan TE, Jewison DE, Wermers RA. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone.* 2013 May;54(1):21–7.
- Guañabens N, Blanch J, Martínez-Díaz-Guerra G, Torres MM. Identificación de hipofosfatasa en la práctica clínica: manifestaciones clínicas y recomendaciones diagnósticas en pacientes adultos. *Medicina.* 2018;150(2):75–9.
- Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, Bhatti MT, Moseley S, Denker AE, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone.* 2019 Apr;121:149–62.
- Whyte, M.P. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *J Bone Miner Res,* (2017) 32: 667-675.