

HIPOFOSFATASIA DE INICIO INFANTIL

Revisión caso clínico

*Valentina del Campo - Interna Medicina U.S.G.
2021*



NeoReviews[™]
AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS



Index of Suspicion in the Nursery

An Infant with Failure to Thrive and Hypotonia

Ellen M. Olander, Samantha Brunk and Julia Kesterson

NeoReviews August 2021, 22 (8) e548-e550; DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.22-8-e548>

Department of Pediatrics, University of Columbia-Missouri, Columbia, MO

CASO CLÍNICO

RNT femenino, 41 semanas AEG

Parto vaginal

APGAR 7-9

SGB (+) con profilaxis
antibiótica

Sin complicaciones

✓ Alta el 2do día de vida
pesando 3.30kg

Peso 3.48kg
Talla 48.5cm
CC 35cm

2 semanas de vida

- Recupera el peso de nacimiento

8 semanas de vida

- Mayor esfuerzo para la ingesta (80cc/kg/día)
- Menor tono muscular
- Retraso en hitos motores gruesos

10 semanas de vida

- 4.36kg → SNG 120cc/kg/día
- Examen físico → retraso del desarrollo del cráneo
- Exs: laboratorio, Radiografía, Eco abdominal.

EXÁMENES LABORATORIO

Table. Laboratory Values

Laboratory Test	Patient Values
Sodium	➡ 131 mEq/L (131 mmol/L)
Potassium	5.7 mEq/L (5.7 mmol/L)
Chloride	94 mEq/L (94 mmol/L)
Calcium	➡ 13.2 mg/dL (3.3 mmol/L)
Magnesium	2.70 mg/dL (1.1 mmol/L)
Phosphorus	➡ 7.1 mg/dL (2.2 mmol/L)
Alkaline phosphatase	➡ 44 U/L (0.73 μ kat/L)
Aspartate transaminase	48 U/L (0.80 μ kat/L)
Alanine transaminase	41 U/L (0.68 μ kat/L)
Free thyroxine	1.41 ng/dL (18.15 pmol/L)
Thyroid-stimulating hormone	4.930 μ U/mL
1,25-OH vitamin D level	➡ <8.0 pg/mL (<19.2 pmol/L)
Parathyroid hormone	➡ 8.8 pg/mL (8.8 ng/L)
Pyridoxal-5-phosphate	➡ 476 μ g/L
Phosphoethanolamine, urine	➡ 2,317 nmol/mg Cr

- Hiponatremia
- Hipercalcemia
- Hiperfosfatemia
- FA ↓
- PTH ↓
- VIT D ↓
- Pyridoxal 5 fosfato ↑
- Fosfoetanolamina urinaria ↑

RADIOGRAFÍA

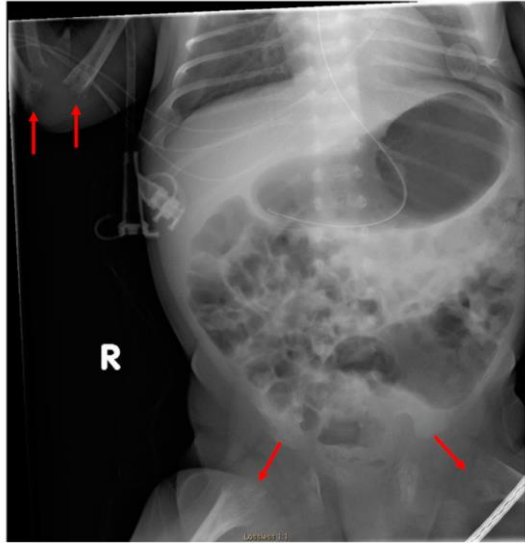


Figure 1. Abdominal radiograph showing metaphyseal fraying of the right distal humerus, proximal radius, and femur.

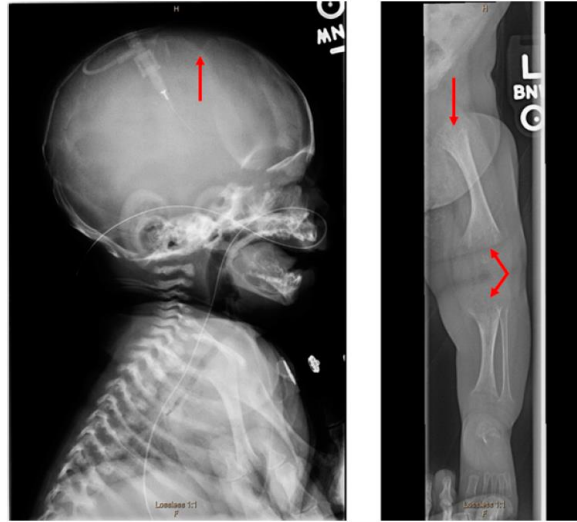


Figure 2. Skeletal survey revealing indistinct and widened cranial sutures, diffuse osteopenia, and poor mineralization of all the long bone metaphyses.

- ⇒ Desmineralización metafisial en humero distal, radio proximal y fémur.
- ⇒ Suturas craneales indistintas y ensanchadas
- ⇒ Osteopenia difusa
- ⇒ Mala mineralización de las metáfisis de los huesos largos.

RESULTADOS



Hipomineralización
ósea



Hipercalcemia
Hiperfosfatemia



FA ↓
Pyridoxal 5 Fosfato ↑
Fosfoetanolamina U ↑

HIPOFOSFATASIA

de inicio infantil



HIPOFOSFATASIA

(HPP)

- Disminución de Fosfatasas alcalina (FA)
- Fosfatasa alcalina:
 - Enzima glicoproteica, 95% TNSALP codificada por ALPL → *Hueso, hígado, riñón, músculo.*
 - Libera fosfato inorgánico necesario para la mineralización ósea y dental → Pirofosfato inorgánico (PPI), piridoxal 5'-fosfato (PLP) y la fosfoetanolamina (PEA).
 - Participa en la regulación de la proliferación, migración y diferenciación de las células osteoblásticas.
- Enfermedad heterogénea que se clasifica según edad de inicio de enfermedad o si tiene compromiso dental:

Tipos

- Primaria (infantil)
- Secundaria
 - Medicamentosa
 - Enfermedades

Fecha de inicio

- Perinatal severa
- Perinatal benigna
- Infantil
- Infanto-juvenil
- Adulto

Compromiso

- Hipofosfatasia
- Odontohipofosfatasia

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Situaciones que pueden presentar niveles bajos de actividad de la fosfatasa alcalina

Niveles bajos de actividad de la fosfatasa alcalina	
Patologías	Situaciones clínicas/metodológicas de laboratorio
Anemia perniciosa o intensa	Inmovilización prolongada
Celiaquía	Cirugía de derivación cardíaca (bypass)
Deficiencia de vitamina C	Desnutrición
Deficiencia de cinc o magnesio	Inanición
Displasia cleidocraneal	Muestra de sangre recogida de forma inadecuada (oxalato, EDTA)
Enfermedad de Wilson	Rangos de referencia inapropiados
Hipotiroidismo	Terapia con clofibrato
Intoxicación por vitamina D	Transfusión de sangre o plasma
Metales pesados radiactivos	
Mieloma múltiple	
Osteogénesis imperfecta tipo II	
Síndrome lácteo-alkalino	
Síndrome de Cushing	

EDTA: ácido etildiaminotetraacético.

HIPOFOSFATASIA *de inicio* INFANTIL

- Enfermedad metabólica congénita “ultra-rara” del metabolismo óseo-mineral
- Actividad deficiente/disminución de la Fosfatasa alcalina (TNSALP) por mutación en el gen codificador ALPL.
- FA anómala → acumulo de sustratos → inhibiendo la nucleación de Ca y P → alterando metabolismo calcio-fosforo.
- Característica clínica defectos en la mineralización ósea.

SOSPECHA Y DIAGNÓSTICO

CLÍNICA



- **Falla en el medro**
 - Ganancia de peso insuficiente
 - Perdida de peso inadecuado
- **Retraso de hitos motores**
- Perdida prematura de dientes
- Dolor osteomuscular
- Debilidad

RADIOGRAFIA



- Disminución mineralización ósea
- Fracturas
- Metafisis débiles
- Radiolucencia

LABORATORIO



- ↓ **FA**
- Hipercalcemia
- Hiperfosfemia
- Hipercalciuria
- ↑ **Piridoxal fosfato**
- ↑ **FosfoEtanolamina urinaria**

CONFIRMACIÓN DIAGNOSTICA



- Estudio genético para el gen ALPL

TRATAMIENTO



- ✓ Vía subcutánea
- ✓ Dosis habitual:
6mg/kg/semana en 3 o 6 dosis
- ✓ Volumen máximo por inyección 1 ml.

- HPP presentaba >50% mortalidad sin tratamiento
- 2012 → las primeras publicaciones de resultados terapéuticos con asfotasa alfa en HPP perinatal o infantil grave:
 - ✓ Mejora significativamente la mineralización ósea
 - ✓ Mejora niveles electrolíticos
 - ✓ Mejora función respiratoria
 - ✓ Mejora desarrollo motor
 - ✓ Mejora crecimiento
- 2015 → Aprobación de la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de HPP perinatal, infantil y grave de la infancia.

EVOLUCION DEL CASO CLINICO



- ✓ Tratamiento con Asfotasa alfa
- ✓ Luego de 3 meses su peso mejoró significativamente
- ✓ Radiográficamente leve mejora en la mineralización
- ✓ Estudio genético a los padres :
Herencia autosómico recesivo, por lo tanto, futuro hermanos tendrán un 25% de posibilidades de HP

CONCLUSIONES

- ⇒ Hipofosfatasa en la infancia es una enfermedad rara del metabolismo de la mineralización
- ⇒ Enfermedad con escaso estudio/ publicaciones en Chile.
- ⇒ Síntomas clave son la falla en el medro y el retraso de hitos motores
- ⇒ Temprana sospecha y tratamiento tiene un efecto significativo en la mortalidad y morbilidad
- ⇒ Radiografía debería considerarse en todo paciente con falla de medro y evidencia de mal desarrollo óseo.



BIBLIOGRAFÍA

- 1- Caballero Mora, F. J., Martos Moreno, G. Á., García Esparza, E., & Argente, J. (2012). Infantile hypophosphatasia. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)*, 76(6), 368–369.
- 2- Martos-Moreno, G. A., Calzada, J., Couce, M. L., & Argente, J. (2018). Hipofosfatasia: manifestaciones clínicas, recomendaciones diagnósticas y opciones terapéuticas. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)*, 88(6), 356.e1-356.e11.
- 3- Olander, E. M., Brunk, S., & Kesterson, J. (2021). An infant with failure to thrive and hypotonia. *NeoReviews*, 22(8), e548–e550.