

## ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

# HIPOFOSFATASEMIA CRÓNICA PERSISTENTE DE CAUSA NO DETERMINADA Y SU REPERCUSIÓN MÚSCULO-ESQUELÉTICA

Ariela Verónica Kitaigrodsky, Sebastián Marciano, Graciela Beatriz Jiménez, María Diehl, Luisa Plantalech  
Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Argentina.

### Resumen

La fosfatasa alcalina baja o hipofosfatase-  
mia, ya sea debida a causas genéticas (hipo-  
fosfatasa) o secundarias, presenta correlato  
clínico. Nuestro objetivo es estimar la preva-  
lencia de hipofosfatase-  
mia crónica persistente  
y describir sus hallazgos osteometabólicos.

Se realizó una búsqueda electrónica de afili-  
ados adultos al Hospital Italiano de Buenos  
Aires, entre 2013 y 2017, con al menos 2 de-  
terminaciones de fosfatasa alcalina igual a 30  
UI/l o menor y ninguna mayor de 30 UI/l (ran-  
go de referencia 30-100 UI/l). Se excluyeron  
aquellos con causas secundarias diagnosti-  
cadas y se analizaron los correlatos clínico y  
bioquímico.

Se detectó hipofosfatase-  
mia crónica per-  
sistente en 78 de 105.925, 0,07% (0,06-0,09)  
de los afiliados. Solo uno fue excluido por tener  
causa secundaria. Eran 61,1% mujeres de  
44 (34-56) años, fosfatasa alcalina 24 (20-27)  
UI/L, fosfatemia 4,1 (3,8-4,6) mg/dl. Se obser-

varon osteoartritis, calcificaciones vasculares  
y fracturas, menos frecuentemente litiasis re-  
nal, calcificación del ligamento longitudinal  
común anterior, pérdida dental y convulsio-  
nes. El 63,6% tenían al menos una de las ca-  
racterísticas clínico-radiológicas evaluadas,  
pero en solo 5,2% fue mencionado el diag-  
nóstico de hipofosfatase-  
mia en la historia clí-  
nica. La densitometría evidenció algún grado  
de afección (osteopenia u osteoporosis) en  
76,2%. Se constataron 19 fracturas, con pre-  
dominio en radio.

La prevalencia de hipofosfatase-  
mia fue si-  
milar a lo previamente reportado. El reconoci-  
miento fue bajo; sin embargo, se observaron  
variadas manifestaciones músculo-esqueléti-  
cas, similares a las descritas en la hipofosfa-  
tase-  
mia del adulto, por lo cual –ante una hipofos-  
fatase-  
mia sin causa secundaria– se sugiere  
considerar este diagnóstico.

**Palabras clave:** fosfatasa alcalina, hipofosfa-  
tase-  
mia, hipofosfatase-  
mia.

---

\*E-mail: [ariela.kitaigrodsky@hospitalitaliano.org.ar](mailto:ariela.kitaigrodsky@hospitalitaliano.org.ar)



## Abstract

### **PERSISTENT HYPOPHOSPHATEMIA AND ITS MUSCULOSKELETAL REPERCUSSION**

Low alkaline phosphatase (ALP) or hypophosphatemia either due to genetic (hypophosphatasia) or secondary causes, presents a clinical correlate. Our objectives are to estimate the prevalence of persistent hypophosphatemia and to describe the clinical findings.

We performed a search using the electronic medical records of the members of the Hospital Italiano de Buenos Aires health care system, between 2013 and 2017. Adult members with  $\geq 2$  ALP  $\leq 30$  IU/l, no ALP  $>30$  IU/l (normal range 30-100 IU/l) and without diagnosed secondary causes were analyzed.

Persistent hypophosphatemia was detected in 78 of 105.925, 0.07% (0.06-0.09) of members. Only one was excluded due to a secondary cause, 61.1% were women, 44 (34-56) year-old, ALP 24 (20-27)

IU/l and phosphatemia 4.1 (3.8-4.6) mg/dl. Osteoarthritis, vascular calcifications and fractures were detected, and nephrolithiasis, DISH (Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis), tooth loss, and seizures were less frequently observed. At least one of the mentioned characteristics were present in 63.6 %, but only 5.2% had hypophosphatemia registered in their clinical record. Densitometry showed osteopenia or osteoporosis in 76.2%. There were 19 fractures, most of them in radius.

The prevalence of hypophosphatemia was similar to what has been previously reported. Hypophosphatemia finding in medical records was low, but far from being asymptomatic, clinical manifestations were observed. In the presence of hypophosphatemia without a secondary cause, adult hypophosphatasia should be suspected.

**Keywords:** Alkaline phosphatase, hypophosphatemia, hypophosphatasia.

## Introducción

El aumento de la fosfatasa alcalina (FAL) en los resultados de laboratorio es un hallazgo habitual y suele ser un motivo de alerta que lleva a la búsqueda de enfermedades hepáticas o esqueléticas. En cambio, la FAL baja o hipofosfatemia no suele ser valorada y su correlato clínico es desestimado. Se ha reportado en adultos una prevalencia de hipofosfatemia crónica persistente de 0,06%.<sup>1</sup>

La hipofosfatemia crónica persistente puede deberse a causas secundarias como la enfermedad celíaca, desnutrición severa, cirugía mayor, hipotiroidismo grave, déficit de

magnesio o de zinc.<sup>2</sup> El patrón temporal del descenso de la FAL puede orientar a su causa: cuando es abrupto, suele ser en contexto de enfermedades críticas y se asocia con mayor mortalidad a corto plazo.<sup>3,4</sup> Excluidas las causas secundarias, la hipofosfatemia crónica persistente podría ser indicador de una posible hipofosfatemia del adulto.

La hipofosfatemia es una enfermedad infrecuente de causa genética; las formas graves de la infancia cursan con defectos en la mineralización, raquitismo y complicaciones sistémicas.<sup>5,6</sup> La hipofosfatemia del adulto, en cambio, es una forma leve pero que puede presentarse con una amplia gama de ma-

nifestaciones clínicas inespecíficas, como dolores crónicos musculoesqueléticos, baja masa ósea, fracturas con falla en la consolidación, condrocalcinosis, artropatía cristalina, periartrosis calcificada, entesopatía y riesgo de fracturas atípicas con el uso de antirresortivos.<sup>7,8</sup> El diagnóstico de la hipofosfatasemia, ante la sospecha clínica y la hipofosfatasemia persistente, se confirma con el aumento de los sustratos de la FAL (fosfato de piridoxal o fosfoetanolamina), o bien con el estudio molecular del gen de la FAL. Es de interés clínico identificar a los pacientes con hipofosfatasemia crónica y determinar su causa: secundaria a una patología subyacente no diagnosticada o primaria por causa genética para evaluar las implicancias clínicas y la posible transmisión hereditaria.

Dado que no contamos con datos en nuestra población, nos propusimos realizar este estudio que tiene como objetivo estimar la prevalencia de hipofosfatasemia crónica persistente en adultos afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano, y describir las características osteometabólicas mediante parámetros clínicos, radiológicos, densitométricos y de laboratorio disponibles de estos pacientes.

### **Materiales y métodos**

Se diseñó un estudio de corte transversal de pacientes con hipofosfatasemia crónica persistente sin causa determinada sobre la base de la revisión de historias clínicas de afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires. El período de inclusión de pacientes fue el comprendido entre 1/1/2013 y 31/12/2017. Se realizó una búsqueda en la historia clínica electrónica de los afiliados mayores de 18 años, con 2 o más determinaciones de FAL igual a 30 UI/l o menor (rango de referencia 30-100 UI/l), con intervalo mayor de 3 meses entre ellas, y ninguna determinación de FAL mayor de 30 UI/l en cualquier momento de su historia.

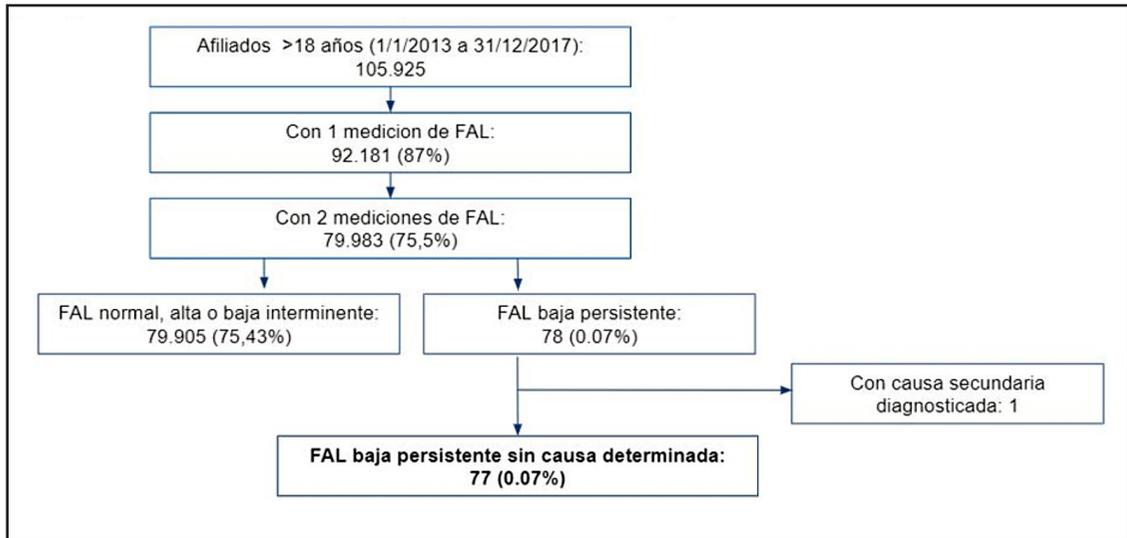
Se buscaron causas secundarias de hipo-

fosfatasemia: hipotiroidismo grave, déficit de magnesio o de zinc, cirugía mayor (cardíaca o pulmonar), desnutrición severa, bajo peso, anorexia o trastorno de alimentación, sepsis severa, anemia, enfermedad renal crónica, enfermedad celíaca, enfermedad de Wilson, síndrome de Cushing o uso de corticoides sistémicos, tratamiento con antirresortivos previo a la medición de FAL baja. Se seleccionaron aquellos en los que no se encontraron causas secundarias diagnosticadas, y se analizaron las evoluciones y estudios complementarios disponibles.

Las variables categóricas se expresaron como número absoluto y porcentaje, las numéricas en mediana y rango intercuartil 25%-75% (RIC). La prevalencia de hipofosfatasemia crónica persistente fue estimada sobre el total de adultos afiliados. Adicionalmente se reporta la prevalencia sobre el total de adultos que tenían en el período de estudio al menos dos determinaciones de FAL. Las prevalencias se reportan con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. El análisis estadístico se realizó con el *software* Stata 13®. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos en Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

### **Resultados**

Sobre un total de 105.925 afiliados en el período de estudio, 79.983 (75,5%) tenían al menos 2 mediciones de FAL. Se detectó hipofosfatasemia crónica persistente en 78 afiliados, que representaban el 0,07% (IC 95%: 0,06-0,09) del total de los afiliados y 0,097% (IC 95%: 0,08-0,10) de los que tenían al menos 2 mediciones. Ninguno de los 78 pacientes con FAL baja persistente tenía la totalidad de las causas secundarias descartadas, y solo uno tenía un diagnóstico que justificaba su hipofosfatasemia (enfermedad celíaca); por lo tanto fue excluido, quedando incluidos 77 afiliados con hipofosfatasemia crónica persistente sin causa determinada (Figura 1).



**Figura 1.** Disposición de los afiliados evaluados con medición de fosfatasa alcalina (FAL) e incluidos en el estudio por hipofosfatasemia persistente. Los porcentajes se estiman sobre el total de los afiliados adultos (105.925).

Los afiliados con FAL baja persistente eran en su mayoría mujeres, de edad mediana 44 años (entre 18 y 77 años). Se observaron las siguientes características clínico-radiológicas: osteoartritis, calcificaciones vasculares y fracturas en 45 (58,4%), 13 (16,9%) y 12 (15,6%) pacien-

tes, respectivamente. Con menos frecuencia se observó litiasis renal, calcificación del ligamento longitudinal común anterior (LLCA) o enfermedad de Forestier, pérdida dental y convulsiones. No se observó ningún caso de raquitismo, osteomalacia o fracturas atípicas (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características demográficas, clínicas y radiológicas de los pacientes con hipofosfatasemia crónica persistente.\*

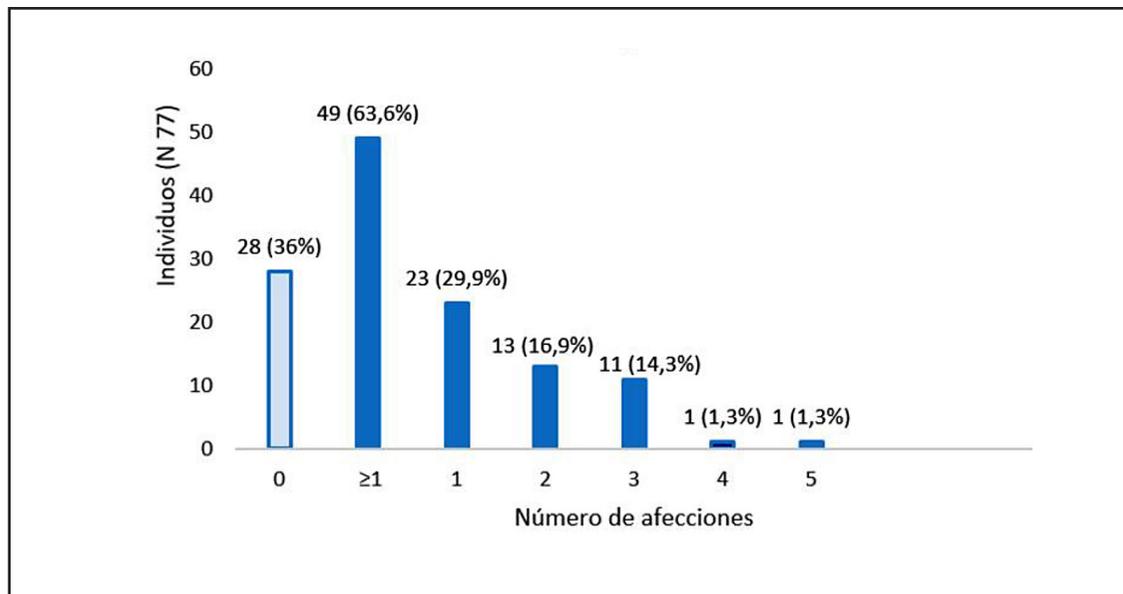
| Característica   | Resultado (N= 77) |
|--|-------------------|
| Género femenino, núm. (%)                                  | 47 (61,1%)        |
| Edad en la primera medición de FAL**                       | 44 (34-56)        |
| Calcificaciones vasculares, núm. (%)                       | 13 (16,9%)        |
| Fracturas, núm. (%)  | 12 (15,6%)        |
| Entesopatía, núm. (%)                                      | 6 (7,8%)          |
| Condrocálcinosis, núm. (%)                                 | 5 (6,5%)          |
| Litiasis renal, núm. (%)                                   | 3 (3,9%)          |
| Pérdida dental, núm. (%)                                   | 2 (2,6%)          |
| Calcificación del ligamento longitudinal anterior núm. (%) | 2 (2,6%)          |
| Convulsiones, núm. (%)                                     | 1 (1,3%)          |

\*Radiografías disponibles en 69 pacientes. \*\*Expresado en Mediana, RIC (rango intercuartil 25%-75%).

Un total de 49 (63,6%) pacientes tenían al menos una de las características clínico-radiológicas detalladas previamente (Figura 2).

Como otro dato de interés, 7 pacientes (9%) habían consultado con el Servicio de

Psiquiatría (5 por depresión y 2 por trastorno de ansiedad). Se mencionó en 4 pacientes (5,2%) el diagnóstico de hipofosfatemia en la historia clínica.



**Figura 2.** Número de individuos con hipofosfatemia crónica persistente según cantidad de afecciones clínico-radiológicas. Se consideró afección clínico-radiológica a cualquiera de las siguientes: osteoartritis, calcificaciones vasculares, fracturas, entesopatía, condrocalcinosis, litiasis renal, pérdida dental, DISH, convulsiones, raquitismo/osteomalacia.

Los estudios bioquímicos revelaron que la mediana de FAL inicial fue 24 UI/L (RIC 20-27), con mínimo de 9 UI/L y máximo de 30 UI/L. Los pacientes sin ninguna afección de las descritas tenían una mediana de FAL de 26,5 UI/L (RIC 24-28) y los que tenían una o más afecciones, de 22 UI/L (RIC 19,0-26,2), diferencia no significativa.

Tanto la calcemia como la creatinina fueron normales. En cuanto a la fosfatemia, si bien fue normal, su mediana (4,1 mg/dl, RIC 3,8-4,6) se encuentra en el rango normal

alto, el valor mínimo fue 3,1 mg/dl y el máximo 5,5 mg/dl; 10 pacientes (12,9%) presentaron hiperfosfatemia pero ninguno hipofosfatemia (Tabla 2).

Se observaron osteoartritis, fracturas e hiperfosfatemia predominantemente en mujeres, y calcificaciones vasculares en hombres. En estos subgrupos de pacientes, el rango etario se encontraba entre los 50 y 65 años; la FAL inicial fue de 22,0 a 24,5 UI/L y la fosfatemia fue de 3,8 a 4,8 mg/dl (Tabla 3).



**Tabla 2.** Parámetros bioquímicos de los pacientes con hipofosfatasemia crónica persistente.\*

| Laboratorio        | Resultados          | N  | Valor de referencia | Método de laboratorio   |
|--------------------|---------------------|----|---------------------|-------------------------|
| FAL inicial        | 24 (20-27)          | 77 | 30-100 UI/l         | UV Cinético             |
| Calcemia           | 9,3 (9,1-9,5)       | 40 | 8,5-10,5 mg/dl      | Colorimétrico/arsenazo  |
| Fosfatemia         | 4,1 (3,8-4,6)       | 32 | 2,5-4,5 mg/dl       | Complejo fosfomolibdato |
| Creatinina         | 0,85 (0,75-1,00)    | 77 | 0,5-1,2 mg/dl       | Cinético de Jaffé       |
| 25OH-Vitamina D    | 27,8 (23-34,4)      | 27 | >30 ng/ml           | Quimioluminiscencia     |
| Parathormona (PTH) | 72,6 (35,1-88,1)    | 11 | 8,7-77,1 pg/ml      | Quimioluminiscencia     |
| B- Cross Laps      | 0,393 (0,245-0,444) | 11 | <0,573 ng/ml        | ECLIA                   |

\* Expresados en Mediana, (RIC).

**Tabla 3.** Descripción de las variables género, edad, fosfatasa alcalina y fosfatemia, en subgrupos de pacientes con osteoartritis, calcificaciones vasculares, fracturas e hiperfosfatemia.

|                                      | Osteoartritis | Calcificaciones Vasculares | Fracturas     | Hiperfosfatemia |
|--------------------------------------|---------------|----------------------------|---------------|-----------------|
| N.º. de pacientes                    | 45            | 13                         | 12            | 10              |
| Mujeres, núm. (%)                    | 23 (51%)      | 4 (30%)                    | 7 (58%)       | 7 (70%)         |
| Edad 1º medición de FAL <sup>1</sup> | 50 (42-62)    | 65 (61-74)                 | 58 (44-65)    | 50 (41-56)      |
| FAL <sup>2</sup>                     | 23 (19-26)    | 23 (20-27)                 | 22 (20-25)    | 24 (19-25)      |
| Fosfatemia <sup>3</sup>              | 4,2 (3,8-4,7) | 3,8 (3,7-4,0)              | 4,1 (3,8-4,4) | 4,8 (4,7-5,0)   |

1. Expresada en Mediana (RIC). 2. Fosfatasa alcalina (FAL) VN 30-100 UI/L expresada en Mediana (RIC). 3. Fosfatemia VN 2,5-4,5 mg/dL, expresada en Mediana (RIC).

Se realizó densitometría ósea en 21 de 77 pacientes (27,3%). La mayoría eran mujeres con edad mediana 55 (al momento de la primera determinación de FAL); 16 pacientes (76,2%)

mostraron algún grado de alteración como osteopenia u osteoporosis. Se vieron fracturas en 6 pacientes, 2 con densitometría normal, 2 con osteopenia y 2 con osteoporosis (Tabla 4).

**Tabla 4.** Densitometría ósea de los pacientes con hipofosfatasemia crónica persistente\*

| Densitometría          | Resultado  | Edad 1º FAL**     | Mujeres (núm. (%)) | Fracturas |
|------------------------|------------|-------------------|--------------------|-----------|
| Normal, núm. (%)       | 5 (23,8%)  | 44 (35-55)        | 5 (100%)           | 2         |
| Osteopenia, núm. (%)   | 11 (52,4%) | 63 (50-66)        | 8 (73%)            | 2         |
| Osteoporosis, núm. (%) | 5 (23,8%)  | 56 (50-62)        | 5 (100%)           | 2         |
| <b>Total</b>           | <b>21</b>  | <b>55 (47-65)</b> | <b>18 (86%)</b>    | <b>6</b>  |

\* Según criterios de la OMS<sup>9</sup>. \*\* Mediana (RIC).

Cuatro pacientes con hipofosfataseia basal recibieron bifosfonatos; las densitometrías mostraban osteoporosis en 3 y osteopenia en una. Una de las pacientes con osteoporosis sin fracturas previas presentó múltiples fracturas postratamiento con bifosfonatos (olécranon, pelvis y muñeca). Las pacientes

restantes no presentaron eventos registrables por esta terapia.

Se observaron 19 fracturas, en 12 pacientes (5 de ellos presentaron 2 o más), mayormente en el radio, sin predominio de género. Las fracturas eran de bajo impacto y dos pacientes presentaron fracturas de estrés (Tabla 5).

**Tabla 5.** Localización y tipos de fracturas en pacientes con hipofosfataseia crónica persistente.

| Localización | Fracturas (N 19) | Género      | Mecanismo de fractura                                 |
|--------------|------------------|-------------|---|
| Radio        | 7                | 4 F*, 3 M** | bajo impacto  |
| Metatarsiano | 2                | F y M       | 1 de estrés, 1 bajo impacto con retraso consolidación |
| Pelvis       | 2                | F           | bajo impacto  |
| Codo         | 2                | F           | bajo impacto  |
| Costales     | 2                | M           | bajo impacto  |
| Escápula     | 1                | M           | bajo impacto  |
| Tibia        | 1                | M           | de estrés   |
| Vertebral    | 1                | F           | bajo impacto  |
| Rótula       | 1                | F           | bajo impacto  |

\*Femenino, \*\*Masculino.

## Discusión

La FAL es una glicoproteína constituida por dos homodímeros simétricos con sitios activos aceptores de zinc, magnesio y calcio. Su actividad enzimática consiste en hidrolizar ésteres de monofosfato y liberar fósforo inorgánico; sus principales sustratos son el pirofosfato, el piridoxal 5' fosfato y la fosfoetanolamina. La FAL no específica de tejido es codificada en el cromosoma 1; por modificaciones postraduccionales se generan sus isoformas hepática, renal y ósea; esta última es sintetizada por el osteoblasto y permite la mineralización. Las isoenzimas específicas de tejido (FAL intestinal, placentaria y de las células germinales) se codifican en el cromosoma 2.<sup>9</sup>

La hipofosfataseia detectada por resul-

tados de laboratorio no se considera habitualmente un dato de gravedad o importancia clínica. Su investigación en profundidad abre una puerta al estudio de posibles causas secundarias o a enfermedades óseas hereditarias como la hipofosfataseia.

La FAL baja puede ser secundaria a múltiples causas como por ejemplo el hipotiroidismo severo, la enfermedad de Cushing, el mieloma múltiple, el tratamiento con bifosfonatos, el hueso adinámico en la enfermedad renal crónica, la desnutrición severa, la restricción calórica aguda, el déficit de zinc, el déficit de magnesio, la enfermedad celíaca y la anemia perniciosa, entre otras. La FAL súbitamente baja puede verse luego de cirugías cardíacas o cardiopulmonares, en pacientes



que reciben quimioterapia o transfusiones, sepsis severa o fallo multiorgánico. El descenso precipitado de la FAL por debajo del rango normal es infrecuente y puede indicar un estrés fisiológico severo y una mayor mortalidad a corto plazo.<sup>2-4</sup>

La hipofosfataseia detectada en este estudio podría responder a causas secundarias tratables y reversibles que no fueron descartadas, o bien ser casos de hipofosfataseia del adulto. En ambos casos, su falta de diagnóstico impide un seguimiento y tratamiento adecuados y el consejo genético cuando corresponda. Se buscaron pacientes con FAL persistentemente baja, excluyendo así a los pacientes con descensos transitorios, y además se excluyeron a aquellos con causas secundarias diagnosticadas; solo se detectó una paciente con un diagnóstico específico (enfermedad celíaca). Ningún paciente tenía estudiadas la totalidad de las potenciales causas secundarias de hipofosfataseia, así como ninguno tenía descartada la hipofosfataseia del adulto.

En este estudio verificamos una prevalencia de hipofosfataseia crónica persistente de 0,07% de los adultos afiliados al Hospital Italiano de Buenos Aires; resultó más frecuente en mujeres (61%) de edad media (44 años al momento de su primera determinación de FAL). Los resultados son similares a lo reportado por McKiernan<sup>1</sup> en una serie de pacientes con hipofosfataseia, cuya prevalencia fue de 0,06%, mayoría femenina (64%) y edad de primera medición de FAL a los 46 años; también coincide con lo observado por Berkseth<sup>7</sup> en una serie de pacientes con diagnóstico confirmado de hipofosfataseia, 68% eran mujeres, edad de 49 años.

Se observó un escaso reconocimiento del dato de laboratorio de hipofosfataseia (5,2%). En el trabajo de Maman et al y col,<sup>10</sup> en pacientes hospitalizados, también se observa un bajo grado de detección (3%). Sobre la base de ambos trabajos nos planteamos que los pacientes con hipofosfataseia serían una

población "oculta", tal vez subdiagnosticada en parte debido a la falta de conocimiento o de difusión de la importancia de estudiar el motivo de este hallazgo de laboratorio.

Se han reportado variadas manifestaciones clínicas, tanto en estudios de hipofosfataseia como de hipofosfataseia del adulto, si bien esta se considera asintomática o una forma leve de presentación comparada con la hipofosfataseia neonatal e infantil. McKiernan en pacientes con hipofosfataseia persistente detectó mayor prevalencia de condrocalcinosis, calcificación periarticular, entesopatía y calcificación del LLCA comparados con controles.<sup>1</sup> En nuestra serie de hipofosfataseia persistente detectamos que el 63,7% presentaba algún hallazgo clínico-radiológico, con predominancia de afecciones articulares, calcificaciones vasculares y fracturas, y, en menor grado, condrocalcinosis y litiasis. En los que tenían al menos una afección se vio una tendencia a tener una FAL ligeramente más baja que los pacientes sin ninguna afección.

El número de pacientes con una o más afecciones se acerca al 68% reportado por Berkseth en hipofosfataseia del adulto,<sup>7</sup> cuyas frecuencias fueron de 41% para dolor musculoesquelético (no analizado en nuestra serie), 18% de fracturas (cercano al 15,6% de nuestra serie), 27% de condrocalcinosis (en nuestra serie fue 6,5%, aunque este dato podría estar infravalorado por la poca disponibilidad de radiografías). En nuestra serie de hipofosfataseia, el hallazgo más frecuente fue la osteoartritis (58,4%). Si bien no es clara la relación con la deficiencia de FAL, en familias con hipofosfataseia se describe la presencia de osteoartritis erosiva.<sup>11,12</sup>

Con respecto a las fracturas, la más frecuente fue la de radio, tanto en hombres como en mujeres, seguida por las de metatarsos, pelvis, codo y costales. McKiernan, en hipofosfataseia, encontró con mayor frecuencia fracturas de radio, tibia, fémur y metatarso.<sup>1</sup> Observamos dos fracturas de estrés, una de

ellas con falta de consolidación, ambas situaciones descritas por otros autores.<sup>1,13</sup>

Se ha reportado predominio de patologías según género. McKiernan, en hipofosfatasemia,<sup>1</sup> reportó diferencias en las manifestaciones clínicas de hombres y mujeres comparados con sus respectivos controles, y Berkseth en hipofosfatasemia<sup>7</sup> observó que las fracturas de pie y la subtrocantérica predominaron en mujeres y las vertebrales en hombres. En nuestro trabajo de hipofosfatasemia observamos osteoartritis y fracturas como patología predominante en mujeres y calcificaciones vasculares en los hombres. A diferencia de Berkseth, la fractura de pie se vio en ambos sexos y la vertebral en una mujer. Estas diferencias podrían ser meras observaciones por el escaso número de casos, o bien podría ser distinta la expresión clínica en hombres y mujeres, aspecto para aclarar en futuras investigaciones.

Berkseth<sup>7</sup> informó que 9% de los adultos con hipofosfatasemia tenían el antecedente de raquitismo en la infancia; en nuestra serie no detectamos ese antecedente pero podría estar subregistrado por tratarse de un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas, donde no se realiza un interrogatorio dirigido.

Los resultados de densitometría evidenciaron alteraciones, lo cual podría traducir algún grado de desmineralización. Sin embargo debemos tener en consideración que la densitometría se solicita a aquellos que tienen algún factor de riesgo para osteoporosis, como la edad, y por otro lado estaba disponible solo en algunos pacientes. A su vez, las fracturas se vieron tanto en pacientes con densitometría normal como disminuida. McKiernan<sup>1</sup> observó resultados variables en la densitometría de pacientes con hipofosfatasemia. Dados los escasos datos de parámetros densitométricos en pacientes con FAL baja, podría ser un área para profundizar en futuros estudios.

Recientemente se ha investigado el rol de la FAL en el envejecimiento del tejido óseo y se comprobó en ratones que la ausencia de

FAL induce un hueso con características de envejecimiento prematuro, como la pérdida de masa ósea y aumento de médula ósea grasa, por expresión aumentada de los factores p16 y p53, senescencia y diferenciación de las células madre en mayor medida a adipocitos en lugar de a osteoblastos.<sup>14</sup> Este es un mecanismo probable que explica las alteraciones observadas, como las fracturas aun con densitometría normal, independientemente de la alteración de la mineralización ósea.

Guañabens<sup>13</sup> sugiere que la baja densidad mineral ósea en los pacientes adultos con hipofosfatasemia, así como las fracturas de estrés, habitualmente llevan a un erróneo diagnóstico de osteoporosis y al tratamiento con bifosfonatos, con lo cual pueden aumentar el riesgo de fracturas atípicas de fémur, como el caso descrito por Sutton.<sup>15</sup> En nuestra serie no detectamos fracturas atípicas, pero sí un caso que, sin fracturas previas, comienza a tenerlas al recibir bifosfonatos por su baja densidad mineral ósea. Es de destacar la importancia de evitar el uso de antirresortivos en pacientes con FAL baja que presentan osteoporosis o fracturas, para no disminuir aún más la remodelación ósea.<sup>15,16</sup> Para el tratamiento de la hipofosfatasemia del adulto con importante afección ósea se han reportado resultados discordantes con teriparatida<sup>17-19</sup> y mejoría de la consolidación de fracturas con asfotasa- $\alpha$  recombinante, que demostró excelentes resultados en hipofosfatasemia de la infancia y en adultos con graves afecciones.<sup>20-22</sup>

En la hipofosfatasemia, debido a la ausencia de FAL, se acumula el pirofosfato, un potente inhibidor de la mineralización. Además, la FAL funciona como ATPasa en las vesículas de la matriz ósea, generando el fosfato inorgánico disponible para que progrese la mineralización.<sup>23</sup> Whyte<sup>24</sup> describió en la hipofosfatasemia que el exceso de pirofosfato, al combinarse con el calcio, precipita como cristales de pirofosfato de calcio y genera condrocalcinosis. El mismo autor ya en 1982 reportó la presencia de calcificaciones periarticulares, condro-



calcinosis y artropatía erosiva en una familia con hipofosfatemia,<sup>25</sup> y Guañabens describió tres hermanas con crisis de pseudogota como única manifestación de hipofosfatemia.<sup>11</sup> Las calcificaciones de ligamentos, tendones, entesopatía y exostosis fueron descritas en casos donde se vieron depósitos de pirofosfato de calcio y verdaderas osificaciones, así como la presencia de calcificación del LLCA en familias con hipofosfatemia leve;<sup>7,12,25,26</sup> en nuestra serie encontramos entesopatía en 7,8% de los pacientes y calcificación del LLCA en 2,6%. Consideramos que estos pacientes podrían tener un amplio espectro de manifestaciones que no son consideradas en la práctica en relación con el dato del laboratorio de la FAL baja, lo cual podría contribuir al subdiagnóstico.

Si bien este estudio es de hipofosfatemia, sin confirmación del diagnóstico etiológico, consideramos que algunos de ellos podrían tener hipofosfatemia del adulto, ya que encontramos manifestaciones esqueléticas y algunas de las manifestaciones sistémicas que se describen en dicha enfermedad. Los pacientes con hipofosfatemia pueden presentar hipercalcemia, y se recomienda la búsqueda de nefrocalcinosis y litiasis renal.<sup>1,13</sup> En este estudio detectamos litiasis renal en 3,9%.

La pérdida dental fue del 2,6% (dato que podría estar subregistrado en las historias clínicas); además de la pérdida temprana de la primera dentición en las formas infantiles de hipofosfatemia,<sup>5,27</sup> se describe la pérdida súbita de dentición en la quinta y sexta década de la vida en la forma adulta.<sup>28</sup>

Observamos un caso con convulsiones, también característico de las formas graves de la infancia; Millán y Whyte<sup>5</sup> explican que en la hipofosfatemia se acumula fosfato de piridoxal (forma circulante mayoritaria de la vitamina B<sub>6</sub>), y que disminuye el piridoxal desfosforilado con capacidad de ingresar en el líquido intracelular para nuevamente fosforilarse y allí actuar como cofactor enzimático en la síntesis de neurotransmisores, como

serotonina, dopamina y GABA. Este mecanismo también se ha relacionado con la posible asociación a patología psiquiátrica en adultos con hipofosfatemia. En nuestra serie, 9% de los pacientes consultaron a psiquiatría, mayoritariamente por depresión. Guañabens y Hoffman en sus respectivas revisiones explican que, si bien la causa de estos trastornos psicológicos no está definida, se ha implicado a la FAL en la síntesis de neurotransmisores como serotonina y dopamina a través de su efecto en el metabolismo de la vitamina B<sub>6</sub>, y se la ha relacionado con manifestaciones de ansiedad y depresión.<sup>1,13,28</sup>

Encontramos que 10 de los pacientes tenían hiperfosfatemia, si bien no todos los pacientes tenían este parámetro de laboratorio medido; se relaciona con una menor actividad de la FAL. La FAL hidroliza y libera el fosfato de sus sustratos, generando fósforo inorgánico disponible para la mineralización.<sup>23</sup> Riancho-Zarrabeitia en una serie de pacientes con hipofosfatemia observó correlación entre un mayor nivel de fosfatemia y mutación positiva para hipofosfatemia.<sup>29</sup>

Nuestro estudio evalúa hipofosfatemia, pero los hallazgos son similares a la hipofosfatemia del adulto, cuyo diagnóstico requiere la evaluación del incremento de sustratos de la FAL como el piridoxal, pirofosfato y fosfoetanolamina, o bien el estudio genético. En ausencia de la posibilidad de realizar el estudio genético se vio que el sustrato de mayor sensibilidad fue el fosfato de piridoxal.<sup>29</sup> En nuestro medio, estos estudios resultan de acceso limitado. Se ha reportado en la Argentina un caso de hipofosfatemia de la infancia con diagnóstico inicial de odontofosfatemia que evolucionó con clínica compatible con hipofosfatemia de la infancia, en el cual se pudo confirmar el nivel aumentado de fosfoetanolamina urinaria.<sup>27</sup>

La principal limitación de este estudio es que es una serie retrospectiva, lo cual implica que no disponemos de datos completos tanto en las historias clínicas como en los estudios

de laboratorio, radiografías y densitometrías revisados, y esto podría acarrear un subregistro en algunos de los parámetros analizados. Por otro lado es muy escaso el estudio de causas secundarias, que podría deberse a la falta de reconocimiento de la FAL baja como una entidad que acarrea problemas osteoarticulares, calcificaciones vasculares, problemas neuropsiquiátricos y odontológicos. Otra limitante es el difícil acceso en nuestro medio a los métodos diagnósticos de la hipofosfataseia, que esperamos en el futuro se pueda facilitar.

Como fortaleza, este es uno de los primeros estudios de FAL baja en nuestro medio, si bien hay reportes de casos clínicos.<sup>27</sup> Encontramos que los datos de prevalencia coinciden con otras series de hipofosfataseia e hipofosfataseia, y que en forma similar a lo visto por otros autores, este cuadro, lejos de ser asintomático, presenta variadas manifestaciones clínicas, radiológicas y afección densitométrica.

En conclusión, planteamos la importancia de estudiar en forma más exhaustiva las posibles causas ante la detección de FAL baja

reiterada, ya sea para descartar condiciones potencialmente tratables como la enfermedad celíaca, el exceso de cobre, la deficiencia de zinc o de magnesio, o realizar el diagnóstico de hipofosfataseia del adulto. Nuestra base de datos clínicos y radiológicos sugiere una clínica semejante a la descrita en hipofosfataseia del adulto que deberemos diagnosticar con los test correspondientes en futuras investigaciones.

Nos proponemos difundir la importancia de jerarquizar la hipofosfataseia como entidad clínica, pues más del 60% de la población presenta alteraciones musculoesqueléticas y de otros órdenes. La FAL baja es una señal de alerta para evitar el tratamiento con bifosfonatos, en pacientes con osteoporosis, y, de ser posible, evaluar la hipofosfataseia del adulto por su implicancia hereditaria.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: julio 2020

Aceptado: septiembre 2020

## Referencias

1. McKiernan FE, Berg RL, Fuehrer J. Clinical and radiographic findings in adults with persistent hypophosphatasemia. *J Bone Miner Res* 2014; 29:1651-60.
2. Lum G. Significance of Low Serum Alkaline Phosphatase Activity in a Predominantly Adult Male Population. *Clin Chem* 1995; 41:515-8.
3. McKiernan FE, Dong J, Berg RL, et al. Mutational and biochemical findings in adults with persistent hypophosphatasemia. *Osteoporos Int* 2017; 28:2343-8.
4. McKiernan FE, Shrestha LK, Berg RL, Fuehrer J. Acute hypophosphatasemia. *Osteoporos Int* 2014; 25:519-23.
5. Millán JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* 2016; 98:398-416.
6. 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 Hum Genet* 2011; 75:439-45.
7. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, Hefferan TE, Jewison DE, Wermers RA. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone* 2013; 54:21-7.
8. Whyte MP. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and



- treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:233-246.
9. Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: an overview. *Indian J Clin Biochem* 2014; 29: 26978.
  10. Maman E, Borderie D, Roux C, Briot K. Absence of recognition of low alkaline phosphatase level in a tertiary care hospital. *Osteoporos Int* 2015; 27:1251-4.
  11. Guañabens N, Mumm S, Möller I, et al. Calcific peri-arthritis as the only clinical manifestation of hypophosphatasia in middle-aged sisters. *J Bone Miner Res* 2014; 29:929-34.
  12. Lassere MN, Jones JG. Recurrent calcific peri-arthritis, erosive osteoarthritis and hypophosphatasia: a family study. *J Rheumatol*. 1990; 17: 1244-1248.
  13. Guañabens N, Blanch J, Martínez-Díaz-Guerra G, Torres MM. Identificación de hipofosfatase en la práctica clínica: manifestaciones clínicas y recomendaciones diagnósticas en pacientes adultos. *Medicina* 2018; 150:75-9.
  14. Liu W, Zhang L, Xuan K, et al. Alpl prevents bone ageing sensitivity by specifically regulating senescence and differentiation in mesenchymal stem cells. *Bone Research* 2018; 6.
  15. Sutton RAL, Mumm S, Coburn SP, Ericson KL, Whyte MP. "Atypical femoral fractures" during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 987-94.
  16. Whyte MP. Atypical Femoral Fractures, Bisphosphonates, and Adult Hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1132-4.
  17. Laroche M. Failure of teriparatide in treatment of bone complications of adult hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* 2012; 90:250.
  18. Camacho PM, Mazhari AM, Wilczynski C, Kadanoff R, Mumm S, Whyte MP. Adult hypophosphatasia treated with teriparatide: report of 2 patients and review of the literature. *Endocr Pract* 2016; 22:941-50.
  19. Whyte MP, Mumm S, Deal C. Adult hypophosphatasia treated with teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1203-8.
  20. Klidas P, Severt J, Aggers D, Payne J, Miller PD, Ing SW. Fracture Healing in Two Adult Patients With Hypophosphatasia After Asfotase Alfa Therapy. *JBMR Plus* 2018; 2:304-7.
  21. Freitas TQ, Franco AS, Pereira RMR. Improvement of bone microarchitecture parameters after 12 months of treatment with asfotase alfa in adult patient with hypophosphatasia. *Medicine* 2018; 97: e13210.
  22. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone* 2019; 121:149-62.
  23. Millán JL, Plotkin H. Hypophosphatasia - pathophysiology and treatment. *Actual Osteol* 2012; 8:164-82.
  24. Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1192:190-200.
  25. Whyte MP, Murphy WA, Fallon MD. Adult hypophosphatasia with chondrocalcinosis and arthropathy. Variable penetrance of hypophosphatasemia in a large Oklahoma kindred. *Am J Med* 1982; 72:631-41.
  26. Iida K-I, Fukushi J-I, Fujiwara T, Oda Y, Iwamoto Y. Adult hypophosphatasia with painful periarticular calcification treated with surgical resection. *J Bone Miner Metab* 2012; 30: 722-5.
  27. Seijo M, Oliveri B. Caso clínico: hipofosfatase de la niñez. Seguimiento clínico. *Actual Osteol* 2018; 14:36-43.
  28. Hofmann C, Girschick HJ, Mentrup B, et al. Clinical Aspects of Hypophosphatasia: An Update. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2013; 11:60-70.
  29. Riancho-Zarrabeitia L, García-Unzueta M, Tenorio JA, et al. Clinical, biochemical and genetic spectrum of low alkaline phosphatase levels in adults. *Eur J Intern Med* 2016; 29:40-5.