



## COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Dra. Ágata Rita Carpentieri \*

### ***Disorders of Phosphate Homeostasis and Tissue Mineralisation*** **(Desórdenes en la homeostasis del fosfato y tejidos de mineralización).**

Bergwitz C, Jüppner H. *Endocr Dev* 2009; 16:133-56.

Esta revisión proporciona una actualización sobre el conocimiento de la fisiopatología, la presentación clínica, la evaluación diagnóstica y la terapia de los desórdenes de la homeostasis del fosfato y el tejido de mineralización. En contraste con la regulación de la homeostasis del calcio, que ha sido extensivamente estudiada durante varias décadas, se sabe relativamente poco sobre la regulación de la homeostasis del fosfato. El fosfato cumple funciones celulares como la formación de ADN, la síntesis de lípidos de la membrana, la generación de ésteres de fosfato de gran energía y la señalización intracelular. La concentración de fosfato circulante es determinada por el equilibrio entre la absorción intestinal de fosfato de la dieta, el almacenamiento como hidroxapatita en el esqueleto y su reabsorción renal. Esta reabsorción ocurre vía el co-transportador de fosfato/sodio tipo II y tipo III que juega un rol clave en el mantenimiento de las homeostasis del fosfato.

Recientemente ha sido identificado al factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) como parte del eje hormonal riñón-hueso.<sup>1</sup> FGF23 es una proteína transmembrana de 30 kDa producida y secretada por los osteoblastos, la cual se une y activa receptores FGF (FGFRs). Es inactivada por una enzima pro-convertasa (PHEX) en dos fragmentos de 18 kDa (amino) y 12 kDa (carboxilo). El

gen de PHEX se ubica sobre el cromosoma X. Recientemente se descubrió que errores adquiridos o innatos que afectan este sistema hormonal puede conducir a una anormal homeostasis de fosfato y/o del tejido de mineralización. Por ejemplo, las mutaciones en el gen PHEX proporcionaron una explicación molecular genética de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH), la forma más frecuente de la pérdida renal de fosfato.<sup>2</sup>

También se descubrió que FGF23 se une con alta afinidad al receptor del factor de crecimiento fibroblasto 1c en presencia de su co-receptor Klotho.<sup>3</sup> Esto inhibe, directa o indirectamente, la reabsorción de fosfato por reducción de la expresión del cotransportador fosfato de sodio NaPi-IIa y NaPi-IIc y la síntesis de 1,25-dihidroxi-vitamina-D por el túbulo proximal renal y la secreción de hormona de paratiroides por las glándulas de paratiroides.<sup>4</sup>

Aunque mucho queda por aprender sobre este nuevo sistema hormonal, el actual conocimiento ya ha proporcionado mejores herramientas para el diagnóstico de numerosos desórdenes genéticos en el metabolismo del fosfato, tanto aquellos asociados con la hiper como con la hipofosfatemia, proporcionando una base racional para su tratamiento. En el futuro, estos avances permitirán el desarrollo de drogas más eficaces en el tratamiento de estos desórdenes.

\* Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

La siguiente Tabla resume las hiper e hipofosfatemias conocidas, los desórdenes en los tejidos de mineralización y las fallas genéticas involucradas, conocidas hasta ahora.

Disorder	Abbreviation	OMIM	Inheritance	Gene		OMIM	Gene location
<i>Hyperphosphataemic disorders</i>							
Hyperphosphataemic familial tumoral calcinosis	HFTC						
Hyperphosphataemic familial tumoral calcinosis type 1	HFTC1	#211900	AR	UDP-N-acetyl- $\alpha$ -D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3	GALNT3	*601756	2q24-q31
Hyperostosis-hyperphosphataemia syndrome	HSS	#610233	AR				
Hyperphosphataemic familial tumoral calcinosis type 2	HFTC2	#211900	AR	fibroblast growth factor 23	FGF23	*605380	12p13.3
Hyperphosphataemic familial tumoral calcinosis type 3	HFTC3	#211900	AR	Klotho	KL	+604824	13q12
<i>Hypophosphataemic disorders</i>							
X-linked dominant hypophosphataemic Rickets	XLHR	#307800	XLD	phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome	PHEX	*300550	Xp22.2-p22.1
Autosomal-dominant hypophosphataemic rickets	ADHR1	#193100	AD	fibroblast growth factor 23	FGF23	*605380	12p13.3
	ADHR2	#612089	AD		KL	+604824	13q12
Autosomal-recessive hypophosphataemia	ARHP	#241520	AR	dentin matrix acidic phosphoprotein 1	DMP1	*600980	4q21
Hereditary hypophosphataemic rickets with hypercalciuria	HHRH	#241530	AR	solute carrier family 34 (sodium/phosphate cotransporter), member 3	SLC34A3	*609826	9q34
Hypophosphataemia with osteoporosis and nephrolithiasis type I	NPHLOP1	#612286	AD	solute carrier family 34 (sodium/phosphate cotransporter), member 1 (see text p. 148)	SLC34A1?	*182309	5q35
Hypophosphataemia with osteoporosis and nephrolithiasis type II	NPHLOP2	#612287	AD	solute carrier family 9, isoform A3, regulatory factor 1 (see text p. 148)	SLC9A3R1?	*604990	17q25.1
Osteoglophonic dysplasia	OGD	#166250	AD	fibroblast growth factor receptor 1	FGFR1	*136350	8p11.2-p11.1
Opsismodysplasia	OSD	#258480	AR	not known			
Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome		#163200	sporadic somatic mutation	fibroblast growth factor receptor 33	FGFR3		4p16.3
McCune-Albright fibrous dysplasia	MAS/FD	#174800	sporadic somatic mutation	GNAS complex locus	GNAS	+139320	20q13.2
Jansen's metaphyseal chondrodysplasia		#156400	AR	PTH/PTHrP receptor 1	PTH1R	*168468	3p22-p21.1
Neurofibromatosis type I	NF1	+162200	AD	neurofibromin	NF1		17q11.2
Neurofibromatosis type II	NF2	#101000	AD	neurofibromin 2 (merlin)	NF2	*607379	22q12.2
<i>Tissue mineralisation disorders</i>							
Normophosphataemic tumoral calcinosis	NFTC	#610455	AR	sterile alpha motif domain-containing protein 9	SAMD9	*610456	7q21
Pulmonary alveolar microlithiasis		#265100	AR	solute carrier family 34 (sodium/phosphate cotransporter), member 2	SLC34A2	*604217	4p15.31-p15.2



## Referencias

1. Liu S, Quarles LD: How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1637-47.
2. The HYP Consortium: A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995; 11:130-6.
3. Kuro-o M: Endocrine FGFs and Klothos: emerging concepts. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19:239-45
4. Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R, et al: Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 $\alpha$ -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol* 2007;195:125-31.

## PROGNATISMO El mentón de los Austria

Una familia imperial que reinó en Austria hasta 1918 y en varios países de Europa fue la de los Habsburgo. Pueden señalarse Habsburgo españoles, Habsburgo austríacos, y la casa de Habsburgo-Lorena. Por otro lado tenemos que mencionar la numismática, ciencia auxiliar de la historia que trata del conocimiento de las medallas y monedas antiguas. La conjunción de la estirpe de los Habsburgo y la numismática ha proporcionado a la historia de la medicina fascinantes observaciones vinculadas a la dinastía mencionada, gracias a los estudios realizados por el Dr. G. D. Hart, de la Universidad de Toronto.

Señalemos previamente que el prognatismo leve no es raro en el ser humano, no superando el 0,5% de la población. En los Habsburgo esta anomalía fue padecida de una forma más intensa, al producir una protrusión del maxilar y labio inferiores (mandíbula y labio de Habsburgo, respectivamente); la típica facies de Habsburgo también incluye rinocifosis (nariz de Habsburgo). Asimismo, este peculiar prognatismo presenta un carácter dominante no ligado al sexo.

Desde el punto de vista anatómico, el trastorno obedece a un aumento del ángulo entre la rama montante y el cuerpo del maxilar inferior. En los casos graves, los dientes inferiores sobresalen de los superiores, dando una apariencia de *bulldog*, generando dificultades en la masticación, ingestión de alimentos y articulación de la palabra.

El análisis concienzudo de las medallas y monedas con la efigie de los Habsburgo permitió determinar que esta anomalía se evidenció por vez primera en la persona de Federico III, emperador de Alemania entre 1440 y 1403. Posteriormente apareció en todos los miembros de la familia, incluido el linaje español a partir de Felipe II, quien reinó entre 1556 y 1598, y hasta Carlos II (1665-1700), último soberano de dicha estirpe.

No obstante lo apuntado, encontramos una excepción ya que un Habsburgo no sufrió la anomalía. Se trata de José I, emperador de Alemania de 1705 a 1771. La apuntada excepción permite sospechar algunas situaciones: si se trató de una omisión deliberada del artista o si obedeció a un desliz amoroso de la madre del soberano, doña Eleonora Magdalena de Neuberger.

OSVALDO FÉLIX SÁNCHEZ  
Profesor Adjunto de la Cátedra de Filosofía e Historia de la Medicina,  
Facultad de Medicina, Universidad Abierta Interamericana, Seccional Rosario.  
Responsable Académico de la Materia Electiva Derecho Sanitario y Bioética Aplicada,  
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.