

CASOS CLINICOS

HIPOFOSFATASIA

Dr. GABRIEL SILVA

Cátedra de Pediatría del Prof. Arturo Baeza Goñi
Hospital "Manuel Arriarán", Santiago.

Se da el nombre de Hipofosfatasia a una afección congénita, con manifestaciones óseas semejantes al raquitismo, disminución de fosfatasas alcalinas en el suero y en la mayor parte de los órganos, y la presencia, tanto en la sangre como en la orina, de un amino ácido anormal: la fosfoetanolamina. Desde que Rathbun⁸ la describió en 1948, se han publicado alrededor de 18 casos, la mayor parte en la literatura europea^{1,2,3,6,8,10,15}.

Se inicia más o menos precozmente con síntomas de raquitismo, cuyo curso es más rápido y grave cuanto más prematuramente se hacen evidentes y cuanto más baja es la actividad de la FA del suero. Puede evolucionar como un raquitismo resistente a la Vitamina D2 sin otras alternativas, o presentar, además, síntomas de pseudohipertensión craneana (abombamiento de las fontanelas, separación de los huesos del cráneo, etc).¹⁰, cráneoostenosis y ceguera¹⁰; caída precoz de los dientes temporales¹². Schneider y Corcoran describen dos casos, en hermanos, asistidos a los 10 y 13 años respectivamente que, como únicas manifestaciones osteoarticulares presentaban genuvalgum bilateral, y en los cuales el estudio radiológico y humoral demostró que sufrían de hipofosfatasia. La disminución de FA séricas puede presentarse sin ningún síntoma óseo o de otro órgano, como se ha demostrado con frecuencia en los padres de estos enfermos^{5,10,12}.

El hecho anotado, y algunos casos sintomáticos familiares, hacen pensar que se trate de una afección genéticamente determinada, aun cuando no se puede descartar la posibilidad de un agente tóxico de acción intrauterina^{5,7,9,10,12}. Sobel supone, como regla relativa, que si los dos padres tienen una actividad de FA séricas bajas, el hijo sufrirá una enfermedad grave; en cambio, si sólo uno de ellos tiene esta anomalía, el descendiente tendrá

una enfermedad de evolución benigna en cuanto a pronóstico vital⁵.

Entre las alteraciones humorales, lo único constante es la disminución de la actividad de las FA en el suero, hígado, hueso, riñón e intestino. La calcemia y fosfemia pueden estar normales o elevadas (los dos casos en que la fosfemia estuvo elevada, se demostró que existía una excesiva reabsorción tubular de fosfatos^{1,6,13}). También se ha descrito aumento de alfa globulina, lo que estaría en relación con el compromiso renal^{2,10}. En el plasma^{5,6} y orina se ha encontrado, por cromatografía, la fosfoetanolamina, la que no existe en sujetos normales, monoesterfosfórico, que se relacionaría con una acción anormal o insuficiente de la FA. Este fermento actúa en todo sustrato que contenga cadenas de monoesteres fosfóricos, lo que explica lo antedicho^{5,6,7}.

De los estudios del metabolismo y estructura óseas se desprende que lo más notable es la inhibición del desarrollo del esqueleto, considerable reducción de la reconstrucción y mineralización óseas; el pattern colágeno es semejante al hueso primitivo (o embrionario)^{2,13,14}.

El pronóstico depende de tres circunstancias:

1. Edad de comienzo de los síntomas.
2. Grado de disminución de la actividad fosfática alcalina en el suero.
3. Presencia de lesiones renales y magnitud de su gravedad.
4. Hipercalcemia, su magnitud y persistencia.

El compromiso renal, casi siempre del tipo de la nefrocalcinosis, parece ser consecuencia de la hipercalcemia. Esta, a su vez, podría ser secundaria a la acción tóxica de la Vitamina D2 administrada sin control. Podría también ser consecuencia de la destrucción y/o deficiente mineralización óseas, existiendo normal o aumentada absorción intestinal de Calcio.

Aún en las publicaciones en que se ha realizado un estudio orientado a dilucidar la fisiología e histopatología de esta afección, no se han realizado las pruebas de sobrecarga de función para pesquisar disfunciones atribuibles a insuficiente actividad de FA en órganos como riñón, hígado o glándula mamaria, en que se ha comprobado que su actividad y/o cantidad es insuficiente.

El tratamiento propuesto es la Vitamina D2 a grandes dosis: 10-50.000 U. diarias. De la experiencia acumulada se puede deducir lo siguiente:

a) Si se trata de casos de iniciación precoz, de rápida evolución clínica, con FA séricas muy bajas, el resultado terapéutico es sombrío y el uso indiscriminado y no vigilante de la Vit. D2 puede llevar a la muerte por lesión renal.

b) Si el comienzo es tardío, la evolución lenta y las FA moderadamente descendidas, la terapia es capaz de mejorar los síntomas óseos, aminorar o detener la evolución clínica y radiológica del raquitismo, aunque sólo pocas veces y en forma transitoria, elevar la FA sérica.

El uso de la Cortisona o ACTH combinado o no con la Vit. D2 favorece, según recientes publicaciones, la mejoría de la enfermedad ^{4,14}.

CASO CLÍNICO

En la literatura nacional tenida a la vista, no hemos encontrado ningún caso de hipofosfatasia, lo que nos ha inducido a mostrar un caso estudiado en nuestra Cátedra, hospitalizado en nuestro servicio del Hospital "Manuel Arriarán".

Obs. Nº 275/55 (Hosp. M. Arriarán). A. P. Es un niño que ingresa a nuestro Servicio en Febrero de 1957 a la edad de 2 años y tres meses. Desde su nacimiento fué sometido a estrecho y frecuente control médico por ser sus padres luéticos tratados y que habían gestado 2 hijos, hermanos mayores de éste, con tal afección. No hay en la familia antecedentes de enfermos óseos. Nuestro paciente nace de embarazo y parto normales pesando 3.800 gr. El control serológico y clínico de lúes fué siempre negativo, en frecuentes y obstinadas búsquedas. Fué alimentado sólo al pecho hasta los 7 meses. Su desarrollo e historia médica no tuvo alternativas patológicas hasta los 6 meses, edad que en progresivo y rápido aumento de peso, alcanzó a 8.400 grs.

A partir de esta edad, las anotaciones diagnósticas abundan: Se descubre un cráneotabes, la estitiquiez se hace presente, las infecciones del aparato respirato-

rio, piel y trastornos nutritivos se repiten con frecuencia hasta los 2 años de edad. El peso se detiene y permanece entre 7-8 ks. hasta los 2 años y medio.

En cuanto a la historia específica, debemos hacer notar que, sólo al año de edad emergieron los primeros dientes, se sentó en forma estable a los 18 meses, la estitiquiez y anorexia preocupó a los padres hasta el ingreso al hospital. El médico contralor agregó en sus anotaciones la existencia de hipotonía muscular que se acentuaba en las sucesivas consultas, la diástasis de los huesos craneanos, lo hizo pensar en hidrocefalia, la que fué descartada por la radiografía craneana, punción lumbar y la evolución clínica. Al año y medio de edad es enviado al cardiólogo por sospecha de cardiopatía congénita, en la que se pensó por aparecer al año de edad un soplo sistólico mesocardiaco. El diagnóstico también fué desechado previo el estudio de rigor.

A los 2 y 5 meses recibió por vía oral 600.000 U. de Vit. D2 en cada ocasión, y desde esta edad hasta los 2 años y en nueve oportunidades, se le administró Vit. D2 hasta un total de 8.000.000 U. sin que se modificasen los signos de raquitismo.



Figura Nº 1: Aspecto general del paciente en el momento de su ingreso al Hospital.

En el examen de ingreso (a los 2 años y 3 meses) se lo encontró en mal estado nutritivo, (talla 80 cm., peso 6.700 gr.) (Figura 1). Escaso pániculo adiposo, desarrollo muscular muy reducido. Psiquis: alerta, alegre, retardo psicomotor (no se sienta ni se para solo, lenguaje a actividades y actitudes correspondientes a un niño de 1½ años). Cráneo bien osificado, con circunferencia de 49½ cms., fontanelas cerradas.

1 4 1

Dentadura — en buen estado.

1 4 1

Torax: blando, estrecho en su parte alta, y ensanchamiento en la base, aplanado en sentido antero-posterior. Costillas rectas y visibles.

Pulmones: Percusión normal. Auscultación: algunos estertores de pequeñas burbujas diseminados en ambos campos. Taquipnea (40-50 por minuto).

Corazón: normal. Abdomen: con aspecto de batracio. El hígado se palpa a 2 cms. b. r. c. El límite superior se percute a nivel del 5º espacio intercostal derecho.

Extremidades: Huesos delgados. En ambos fémures hay, en la parte superior, una curva acentuada de concavidad interna. Tibias en sable.

Columna: Tendencia a la cifosis dorsal.

Exámenes de laboratorio practicados al ingreso: Fosfemia: 4.57 mgr.%; Calcemia: 8.20 mgr.%; Fosfatúria: 4.35 gr.%; Calciuria: 0.210 gr.%; Sedimentación globular: 10 mm. en una hora. Hemograma: Eritrocitos: 4.940.000; Hb 85%; Leucocitos 12.500. Fórmula: Bac. 1, eos 1, segm. 48, linf. 48, mon. 2. Discreta microcitosis normocrómica. Neutrófilos con regular cantidad de granulaciones tóxicas. Linfocitos y plaquetas normales. Reacción de Kahn (—). Ionograma: Gráfico N° 1.

Examen de orina: Albúmina: Indicios, leucocitos y hematies escasos. Estudio radiológico: Radioscopia de tórax: Peribronquitis. Radiografía de huesos largos: Marcada descalcificación del esqueleto, cortical adelgazada, abultamiento metafisiario con aspecto de raquitismo. Fractura reciente a nivel del tercio superior del cúbito. Antigua fractura consolidada en el fémur. Reacción periosteal de los huesos largos.

Radiografía de cráneo: Cráneo en relación al área facial. Discreto engrosamiento del diploe de la región frontal.

Fondo de ojo: Normal.

Otros exámenes: Clearance de urea: 60 cc. de creatinina: 95 cc.; aminoaciduria: 0.080 gr. en 24 hrs.

Fosfatasa alcalinas en el suero: 1.63 UB; en el hígado (punción biopsia: 0.98 U.B.; en la articulación condrocostal 0.18 U.B. (N: 580-12.000 U. K. 8).

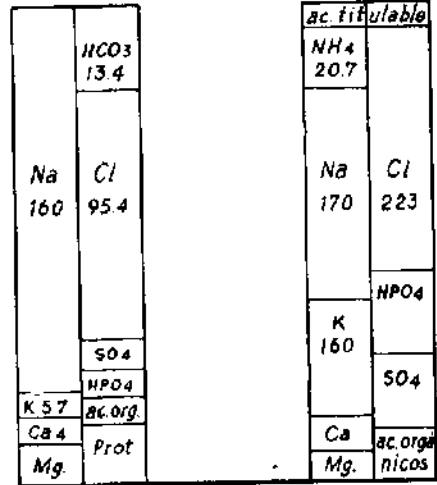
Se determinó la actividad del FA séricos en la madre y hermanos con los siguientes resultados: Madre: 3.85 UB. Hermanos: J. (10 años): 3.05 U.B. J. (8 años): 3.38 U.B. M. (3 meses): 4.85 U.B.

GRAFICO N° 1

Jonograma

PH 7.50

PH 7.4



PLASMA

ORINA

*Conclusión Alcalosis respiratoria descompensada.
Regulación renal normal*

Al padre, por no convivir con el niño, no fué posible estudiarlo.

Evolución clínica: Permaneció en el Servicio 3 meses, durante los cuales no hubo progreso en su desarrollo psicomotor, muy escaso en la talla (sólo 1 cm.), en cambio subió 1 kg. de peso. En tres oportunidades presentó bronquitis de las que se recuperó con dificultad. En una ocasión sufrió enterocolitis de la que sanó rápidamente, con la terapia ad hoc.

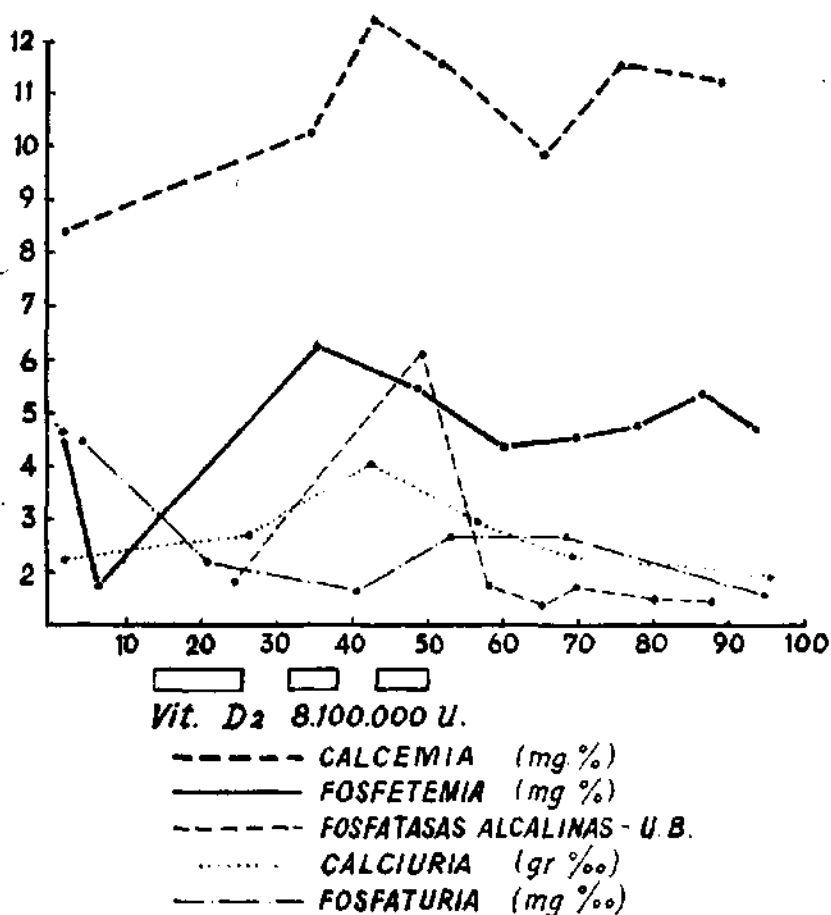
Tratamiento: Además de un régimen balanceado, muy bien aceptado por el niño, y 200 mgrs., de Vitamina C al día, se le administró en forma alternante por vía parenteral y per os 7.200.000 U. de Vit. D2, con un ritmo discontinuo: 300.000 U. al día durante 4 días de cada semana del primer mes; 150.000 en igual forma durante el segundo mes. Se controló en forma repetida el P y Ca tanto en orina como en el plasma.

A los 15 días de iniciado el tratamiento la fosfemia se elevó a 6.50 mgrs.%; la calcemia a 12.2 mgrs.% y la fosfatúria no se modificó; en cambio, la calciuria llegó hasta 0.350 grs.%. A los 42 días, las FA, se elevaron a 5.23 U.B., para bajar rápidamente, al reducir la dosis de Vit. D2 a valores inferiores a 1.8 U.B. (su fluctuación fué de 0.85-1.88 U.B.).

Suspendida la terapia vitamínica, los valores de P y Ca en orina y plasma recuperaron los niveles previos al tratamiento. (Gráfico N° 2).

GRAFICO Nº 2.-

Variaciones del P, Ca y F.A en orina y sangre antes y después de administrar Vit. D₂.



Evolución radiográfica: Ya a los 20 días de tratamiento aparecen signos de recuperación y buena formación de callo óseo a nivel de la fractura cubital. A los 2 meses el raquitismo estaba totalmente reparado y un control practicado dos meses después, muestra mantención de este estado.

DISCUSIÓN

Nuestro caso coincide, en sus aspectos clínicos y evolutivos, con la mayor parte de los casos de Hipofosfatasia publicados. Encontramos en este niño un raquitismo evolutivo aún a los 2 años y 3 meses que se inició a los 6 meses de edad, síndrome que no mejoró con la terapia vitamínica habitual. Como en otros casos se presentó

una pseudo hidrocefalia. El cuadro radiológico coincidente con el síndrome raquítico y la existencia de FA. descendidas en el suero, hígado y articulación hacen inoficiosa la discusión diagnóstica. Desde luego, son pocas las enfermedades con manifestaciones óseas que tienen las FA. séricas descendidas: escorbuto, rara vez en la acondroplasia, osteogenesis imperfecta y desnutriciones graves. En todos estos casos este defecto se corrige rápidamente cuando mejora el cuadro, y el síndrome clínico y radiológico es característico. Creemos que un raquitismo clínico y radiológico, con FA descendidas en el suero es una presunción muy importante para plantear este diagnóstico, el que se vería confirma-

do con la comprobación en otros órganos de insuficiencia de este fermento. (En el raquitismo hipovitamínico las FA tienen una actividad 10-12 veces lo normal¹⁰).

Hay quienes discuten la denominación de raquitismo para esta afección^{2,15} basados en algunas diferencias observadas en estudios histológicos, pero estas son, en lo fundamental, sólo de magnitud: "muchos son los hechos que identifican estas lesiones (de un caso de hipofosfatasa) con el raquitismo, pero no es habitual encontrar en él tan excesiva cantidad de tejido osteoide, ni la compresión observada en las células cartilaginosas a nivel del cartílago articular, ni la invasión masiva del cartilago por capilares curvos"¹⁵.

Aún deben profundizarse más los estudios sobre la fisiología e histopatología de la formación de la matriz ósea para lograrse un pronunciamiento adecuado al respecto; creemos que por el momento debe incluirse esta afección entre los raquitismos endógenos.

Por otra parte la denominación de raquitismos vitamino-resistentes debe proibirse por cuanto todos ellos mejoran y aún sanan con la administración de Vitamina D2 administrada a grandes dosis, y asociada a otras medidas terapéuticas según sea el origen de la afección.

La diferenciación diagnóstica de la hipofosfatasa de los raquitismos renales es fácil, por cuanto no hay lesión renal, como ocurre en nuestro caso. En cambio pueden presentarse algunas dificultades cuando ésta está presente, pues se añaden a las modificaciones propias de la enfermedad, alteraciones del metabolismo fosfocálcico, propias de la insuficiencia renal crónica. Pero la escasa actividad de la FA sérica (y de otros órganos) y la iniciación precoz del síndrome óseo ayudan a la distinción diagnóstica.

La facilidad para la formación de callo óseo en las fracturas espontáneas, lo que observamos en nuestro enfermo, antes de la terapia y durante ella, hace suponer que los mecanismos de formación de tejido osteoide y calcificación estarían alterados en algún lugar de su cadena, pero

no en su totalidad; poco se puede avanzar al respecto por cuanto la participación de la FA en la formación ósea aún mantiene incógnitas fundamentales¹⁶ v. gr.: intervención en la transformación de osteocitos en osteoblastos, en la formación de la MOP (matriz ósea proteica), sustratos necesarios para su acción, etc.

Por último, creemos que el diagnóstico de hipofosfatasa es fácil y que su tratamiento precoz es eficaz si la signología se inicia después de los 5 meses. El esquema terapéutico usado por nosotros es útil, pues sólo exige control de la calciuria al administrar las primeras dosis de Vit. D2 (estudio de la tolerancia y respuesta a la droga).

En los casos en que se ha producido graves deformaciones óseas torácicas —como ocurre con nuestro enfermo— el pronóstico depende del grado y progresión de la insuficiencia respiratoria, producto de la insuficiente expansión pulmonar, infecciones a repetición y, finalmente, fibrosis pulmonar y/o cor pulmonar. Es posible aminorar la magnitud de este defecto mediante la kinesioterapia, aplicada en momento oportuno, y destinada a ampliar la cavidad torácica, y facilitar una adecuada expansión pulmonar.

RESUMEN

Se describe un caso de Hipofosfatasa en un niño de 2 años 3 meses de edad, cuyos síntomas clínicos coinciden con los que se consideran característicos de esta afección.

A propósito de este caso, se revisa la literatura sobre este tema.

SUMMARY

HYPOPHOSPHATASIA

A description is made on a case of Hypophosphatasia in a two-year and three-month old infant, whose clinical symptoms coincide with which are considered as characteristics of this condition.

A review of literature about this subject is also done.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—DE TONI G., DURAND P. — Due casi di Ipofosfatasia. Min. Paed. anno VIII, 1, 1956.
- 2.—ENGFELD B., ZETTERSTROM R. — Osteodysmorphismosis fetalis. J. of Ped., 45:125, 1954.
- 3.—FRAZER D., YENDT E. R., Christie F. H. E. — Metabolic abnormalities in Hypophosphatasia. Lancet 1:286 (5 Febr. 1956).
- 4.—FRAZER D., LAIDIAW J. G. — Treatment of Hypophosphatasia with Cortisone. Lancet 1:553 (28 abr. 1956).
- 5.—FRAZER D., YENDT E. R. — Metabolic abnormalities in hypophosphatasia. Am. J. Dis. Child: 90: 552, 1955.
- 6.—LAMMAN J. T. — Hypophosphatasia. A newly recognised disease. J. of Pediatric, 47:509, 1955.
- 7.—Mc CANCE R. A., MORRISON A. B., DENT C. E. — The excretion of phosphoethanolamina and hypophosphatasia. Lancet 1:131 (15 En. 1955).
- 8.—RATHBUN J. C. — Hypophosphatasia. A new developmental anomaly. Am. J. Dis. Child: 75:822, 1948.
- 9.—SCHNEIDER B., CORCORAN A. C. — Familial nephrogenic osteopathy due to excessif tubular reabsorption of inorganic phosphor. J. Lab. and Clin. Med. 36:985, 1950.
- 10.—SCHLESINGER B., LUDER J., BODIAN M. — Rickets with alkaline phosphatase deficiency. Arch. Dis. Childh: 30:265, 1955.
- 11.—SIFPERT R. S. — The role of alkaline phosphatase in osteogenesis. J. Exp. Med. 93:415, 1951.
- 12.—SOBEL E., CLARK L. I., FOX R. F., ROBINOW M. — Rickets deficiency of alkaline phosphatase activity and premature loss of teeth in childhood. Pediatrics 11:309, 1953.
- 13.—ZETTERSTROM R., LJUNGGREN M. — Hypophosphatasie. — Ac. Chem. Scand. 5:283, 1951.
- 14.—MALBRAIN H., PONLOT R., DENUS P. — L'Hypophosphatasie et ses manifestations osseuses. Arch. Franc. de Ped. 14:337, 1957.
- 15.—MAC DONALD O. M., SHANKS R. A. — Hypophosphatasia. Arch. Dis. in Childh: 32:304, 1957.
- 16.—MENA I., ATRIA P. y ORTUZAR R. — Fisiopatología de la osificación y sus proyecciones clinicas. Rev. Méd. de Chile, 84:411, 1956.
- 17.—VARGAS L. — Fisiopatología del sistema óseo. Rev. de Med. y alimentación. 8:159, 1949.

*
* * *