



Una introducción a la hipofosfatasia

Dr. Michael P. Whyte



*Esta publicación es distribuida por Soft Bones Inc.,
The U.S. Hypophosphatasia Foundation.*

La Fundación Soft Bones se formó en el 2009 para brindar información y establecer una comunidad que instruya, capacite y conecte a quienes viven con hipofosfatasa (HF), sus familias y los responsables de su cuidado.

La Fundación también promueve la investigación de esta rara enfermedad ósea a través de la concientización y de actividades destinadas a recaudar fondos.

Si desea más información, póngase en contacto con Soft Bones Foundation.

(866) 827-9937 – Línea gratuita

(973) 453-3093 – Línea directa

www.SoftBones.org





» Introducción

La hipofosfatasa (HF) es un trastorno hereditario que es fácil de diagnosticar si el médico está familiarizado con la enfermedad. Sin embargo, como la mayoría de los médicos no la conocen, hasta que no se realiza un diagnóstico correcto suele convertirse en una experiencia frustrante para los pacientes y sus familias.

Hoy en día, gracias a Internet, los médicos y dentistas pueden acceder con facilidad a libros y artículos publicados por colegas expertos en HF. Lamentablemente, no todo lo que se encuentra en Internet o en algún otro lugar sobre la HF es preciso o equilibrado.

La HF tiene un espectro de gravedad notablemente amplio y, por lo tanto, suponer semejanzas entre un paciente y otro puede ser muy tranquilizador o excesivamente preocupante.

» Diagnóstico de HF

El distintivo bioquímico de la HF es un bajo nivel de fosfatasa alcalina (FA) en sangre, que generalmente se mide en un análisis bioquímico de sangre de rutina. La FA es una enzima, es decir, una proteína que descompone otras sustancias químicas. La acumulación de varias sustancias químicas en el cuerpo debido a la falta de FA causa los problemas clínicos de la HF. Todos los médicos esperan niveles altos de FA en la sangre cuando analizan a un paciente con trastornos hepáticos o enfermedades óseas distintas a la HF, pero muy pocos conocen las causas de un nivel bajo de FA en sangre.

Un paciente con HF tendrá un nivel bajo de FA sérica durante toda su vida. La historia clínica puede ser de mucha ayuda para determinar el historial del nivel de FA del paciente. Sin embargo, dado que algunas personas también pueden tener niveles bajos de FA en la sangre por ser “portadoras” genéticas, no tendrán síntomas de HF. Es importante destacar que el laboratorio encargado de analizar la HF debe proporcionar un intervalo normal apropiado para la edad del paciente a fin de que el médico pueda evaluar adecuadamente el nivel de FA sérica. Los niños sanos tienen niveles más altos de FA sérica en comparación con los adultos sanos, por lo tanto, un valor bajo de FA en un niño con HF puede ser malinterpretado como “normal” si el laboratorio proporciona solo el intervalo normal para adultos en su informe.

Además, no todo lo que causa un nivel bajo de FA es HF. Existen otras afecciones, generalmente graves, que también pueden provocar niveles bajos de FA sérica (incluyendo algunas con osteopatía). Como se explica a continuación, se necesitan otros análisis para confirmar el diagnóstico de HF.

Para respaldar un posible diagnóstico de HF en los EE. UU., los médicos pueden solicitar a un laboratorio comercial un nivel sérico de vitamina B6 (piridoxal 5'-fosfato), también llamada PLP. En la HF, hay una acumulación de PLP en la sangre porque no se descompone correctamente debido al bajo nivel de FA. Se espera que el PLP esté elevado incluso en pacientes con HF que están levemente afectados. Pero también se puede encontrar un nivel elevado de PLP en algunos “portadores” saludables de HF. Si es posible, es importante que los pacientes eviten tomar suplementos que contengan vitamina B6 durante la semana anterior al análisis de PLP para no tener un nivel “falsamente elevado” debido a los suplementos. El análisis de detección de un nivel elevado en sangre u orina de fosfoetanolamina (PEA), otra sustancia química que generalmente descompone la FA, es una prueba de detección de HF menos sensible, menos precisa y más costosa, y se puede reemplazar midiendo la PLP sérica.

Cambios clásicos de HF infantojuvenil

Las anomalías radiográficas que se observan en los huesos son características en muchos pacientes con HF infantojuvenil y en los casos más graves de HF perinatal o del lactante. Aun así, puede ser que radiólogos experimentados no reconozcan estas características como diagnósticas de HF. Es de vital importancia saber qué características hay que buscar en las radiografías para poder diagnosticar HF. Estas características están ilustradas en libros y artículos de medicina. Sin embargo, los pacientes con HF dental (la forma común de HF que afecta solo a los dientes) no tienen enfermedad ósea con radiografías de este estilo.

Por consiguiente, el trabajo en equipo es fundamental para “conectar los puntos” al reunir un análisis exhaustivo de toda la información clínica (incluyendo indicios y síntomas de HF, resultados de estudios de sangre y radiografías) para diagnosticar y clasificar a los pacientes con HF. En los niños con HF, lo que puede llevar a un diagnóstico es la coincidencia de los “indicios” (sobre todo la pérdida de los dientes de leche antes de cumplir los cinco años) y los síntomas (que a veces incluyen debilidad muscular o deformidad ósea). Es importante tener en cuenta que no solo la HF causa la pérdida prematura de los dientes de leche. Otros trastornos pueden hacerlo, pero en esas condiciones es probable que la FA sérica sea normal.



» Diagnóstico de HF (continuación)

Si sigue habiendo incertidumbre acerca del diagnóstico de HF, varios laboratorios comerciales en los Estados Unidos y Europa ofrecen análisis de ADN para buscar defectos (“mutaciones”) dentro del gen de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (FANET) (también llamado TNSALP o ALPL). Este gen produce el tipo de FA que falta en la HF. Se esperan una o dos mutaciones de FANET en todos los pacientes con HF. El análisis de mutación puede ser costoso y, por lo general, no es necesario para diagnosticar la enfermedad. Es importante tener en cuenta que diagnosticar la HF implica que existen indicios, síntomas o complicaciones de este trastorno, y no que un paciente tenga un análisis de mutación positivo.

Sin embargo, los análisis de mutación son necesarios para comprender plenamente cómo el paciente heredó su HF y, por lo tanto, si otros miembros de la familia también podrían verse afectados. El análisis de mutación es necesario cuando el paciente o sus padres solicitan información sobre el “riesgo de reaparición” en futuros hijos. El análisis de mutación puede ayudar a determinar si un cónyuge es portador o evaluar el

estado de un feto durante el embarazo. Además, puede ayudar a identificar las probabilidades de que el bebé se vea afectado o si será un “portador” de HF.

No obstante, determinar qué mutaciones de FANET están presentes puede no predecir completamente los problemas clínicos que padecerán los pacientes evaluados.

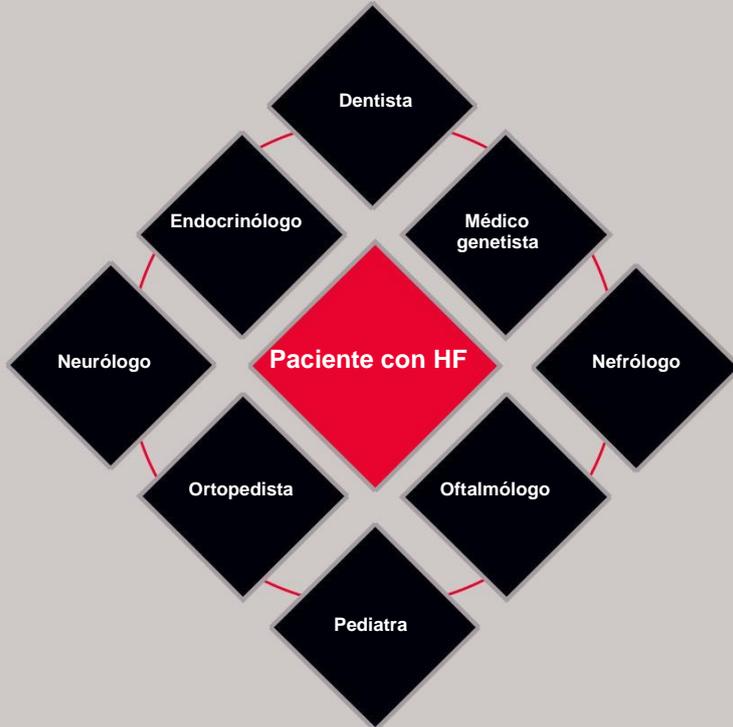
Una vez que se diagnostica la HF, generalmente no son útiles otras mediciones de FA sérica, vitamina B6, etc. Realizar cada algunos años una radioabsorciometría de doble energía (DEXA o DXA) para medir la densidad ósea puede brindar información útil en los adultos, pero la interpretación puede ser difícil ya que la imagen DXA puede no distinguir con precisión un aumento (“mejora”) en la densidad ósea de un agravamiento de la osteomalacia. Se puede realizar una gammagrafía ósea de rutina con un trazador radioactivo para examinar todo el esqueleto seguida de radiografías de las áreas anormales identificadas. Este enfoque puede detectar fracturas y pseudofracturas, especialmente en adultos afectados. Además, se puede encontrar evidencia de uno de los tipos de artritis que puede afectar las articulaciones de los pacientes con HF. Otros estudios como la tomografía computada y la resonancia magnética pueden ser útiles para evaluar otros problemas asociados con la HF.



» Atención primaria

Es importante que los pacientes con HF cuenten con un médico de atención primaria que se familiarice con este trastorno y luego ayude a coordinar la atención. Todos los médicos involucrados deben tener acceso a la historia clínica para optimizar su trabajo, así que es útil que los pacientes o sus padres reúnan estos documentos y los pongan a disposición de los nuevos encargados de su cuidado. Quizás sea necesario realizar un tratamiento en una institución médica grande, dependiendo de la gravedad de la HF, y puede ser fundamental la ayuda de un cirujano ortopédico, un especialista en rehabilitación, un especialista en control del dolor, una obstetra, etc. El médico genetista puede ayudar a evaluar la posibilidad de un futuro hijo afectado. Los endocrinólogos o genetistas pediátricos o para adultos, especialmente aquellos interesados en enfermedades óseas, así como dentistas y ortopedistas, pueden ayudar al médico de atención primaria. Es sumamente recomendable una buena atención odontológica para los pacientes con HF.

Ejemplos de médicos especialistas



» Médicos especialistas

Si bien actualmente pocos médicos están familiarizados con la HF, el número está aumentando. Para el grupo de edad pediátrica, el médico genetista o endocrinólogo puede ayudar a confirmar el diagnóstico, pero los radiólogos y ortopedistas pueden comenzar la búsqueda reconociendo (o desconcertados por) los característicos cambios radiográficos (si los hay) en el esqueleto. El dentista pediátrico que sabe que los niños no deben perder un “diente de leche” antes de los 5 años, y que normalmente el diente perdido no debe tener la raíz, suele ser el primero en sospechar sobre la presencia de HF durante la niñez. Al pediatra lo pueden alertar conclusiones clínicas sutiles, al igual que al internista general cuando la HF se manifiesta por primera vez en la adultez. Luego, los médicos de cualquier disciplina pueden ayudar a diagnosticar y gestionar este trastorno.

» Derivaciones

Debido a un aumento en la concientización, ahora es más fácil que los pacientes, sus padres y las personas encargadas de su cuidado puedan encontrar médicos que reciban derivaciones de pacientes con HF. Es posible que estos médicos hayan escuchado conferencias, leído o quizás escrito sobre este trastorno. Varias agrupaciones como Soft Bones, The U.S. Hypophosphatasia Foundation y otras similares alrededor del mundo están dedicadas a los pacientes con HF, o más inclusivamente a los pacientes con trastornos esqueléticos poco frecuentes, y posiblemente tengan una lista de médicos que han expresado su interés en tratar a personas con esta enfermedad.

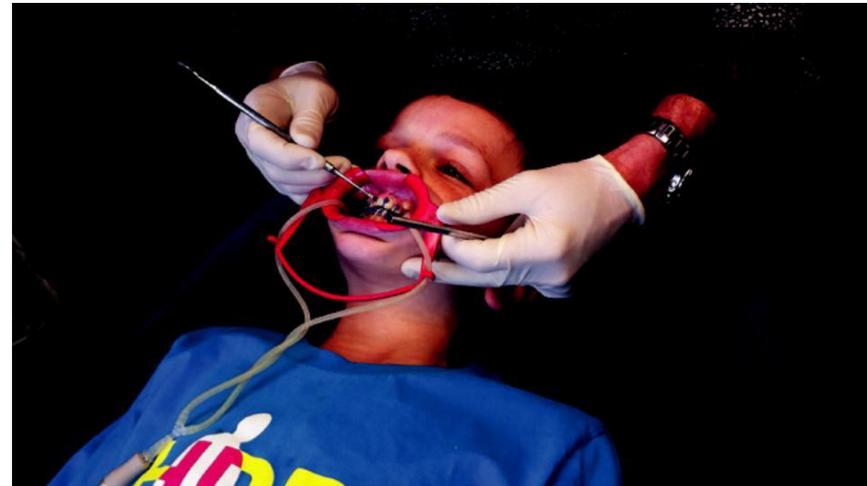


» Complicaciones

Los bebés y niños pequeños gravemente afectados con HF pueden tener un cierre prematuro de las suturas craneales (las líneas angostas que separan los huesos del cráneo y permiten que este se ensanche a medida que crece el cerebro). Esta complicación se llama craneosinostosis. La craneosinostosis evita que una o más partes del cráneo se ensanchen adecuadamente para dar cabida al cerebro en crecimiento. A veces, en pacientes con HF grave, la rigidez del cráneo empuja al cerebro hacia el canal medular. En esta circunstancia, si hay un aumento de la presión dentro del cerebro (a menudo con dolores de cabeza), se coloca un tubo de plástico o “shunt” en el cerebro, o alternativamente, se utiliza una cirugía para reabrir el cráneo y permitir el crecimiento.

También se puede necesitar una cirugía ortopédica, especialmente en adultos, para curar fracturas parciales o completas o “pseudofracturas” persistentes en los principales huesos largos. Quizás sean necesarios otros tratamientos para la atención de los indicios, síntomas y complicaciones, los cuales pueden incluir medicamentos para el dolor óseo o varios tipos de artritis. Algunos informes sobre HF, y nuestras propias observaciones, sugieren respuestas favorables (sobre todo en niños) a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, pero estos medicamentos pueden dañar el estómago y los riñones,

sobre todo cuando se usan en exceso o por períodos prolongados, así que deben utilizarse con precaución y solo en las dosis adecuadas. Dado que la debilidad muscular puede ser una característica prominente de la HF, la terapia ocupacional y física puede ser útil para tratar esta complicación. La atención odontológica es muy importante para todos los pacientes con HF. En particular, los niños pequeños con este trastorno pueden tener dificultades para hablar o comer si hay pérdida prematura de muchos dientes. Se debe buscar la ayuda de un dentista experimentado.



» Tratamiento médico

A veces, los pacientes con HF pueden tratar sus indicios, síntomas y complicaciones mediante procedimientos médicos o quirúrgicos de rutina.

Para adultos con HF, varios médicos han recetado extraoficialmente el medicamento teriparatida (Forteo®) que se aplica mediante inyecciones para tratar la osteoporosis y algunos pacientes se vieron beneficiados al producir más FA en sus huesos. Sin embargo, el uso de teriparatida está restringido a adultos, no se administra a niños y está aprobado para tratar la osteoporosis solo por dos años.

En el 2015, en los EE. UU., la Unión Europea y Canadá se aprobó la asfotase alfa (Strensiq™), una terapia de reemplazo enzimático administrada por inyección subcutánea para la HF de inicio pediátrico, y en Japón se aprobó para cualquier tipo de HF. Hay amplia disponibilidad de información detallada sobre este importante avance.

Los pacientes también pueden visitar el sitio www.clinicaltrials.gov para obtener información sobre ensayos clínicos actualmente en curso y sobre oportunidades de investigación para pacientes con HF.

*El Dr. Whyte ha recibido honorarios y becas de investigación por parte de Alexion Pharmaceuticals, Inc., la empresa que ha comercializado asfotase alfa para pacientes con HF.





Dr. Michael P. Whyte
Director médico-científico,
Centro de Enfermedades Óseas
Metabólicas e Investigación Molecular,
Hospital Shriners para Niños;
St. Louis, MO, USA 63110

Profesor de Medicina, Pediatría y Genética,
División de Enfermedades Óseas y Minerales,
Departamento de Medicina Interna, Escuela de
Medicina de la Universidad de Washington;
St. Louis, MO, USA 63110

Teléfono: 314-872-8305

Fax: 314-872-7844

Correo electrónico: mwhyte@shrinenet.org

Si desea más información, póngase en
contacto con Soft Bones Foundation.

(866) 827-9937 – Línea gratuita • (973) 453-3093 – Línea directa

121 Hawkins Place, #267

Boonton, New Jersey, USA 07005

www.SoftBones.org