



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/pediatr.v50i4.89>



Revisión de Tema

Consenso colombiano para el manejo de pacientes con Hipofosfatasa

Juan Carlos Prieto^{1,2,8}, Adriana de la Torre^{1,3}, Miguel Galbán^{4,5}, Juan Pablo Llano⁶, Natalia Mejía^{3,7}, Ana María Zarante⁸, Johana Acosta⁸, Manuel Alfaro^{9,10}, Pilar Amado^{11,12}, Diana Carolina Bello-Márquez¹³, Mariangel Castillo¹⁴, Johana Correa¹³, Asid Rodríguez¹⁵, Clara Corredor¹⁶, Gilberto Herrera^{8,17,18,19}, Oswaldo Lazala²⁰, Juan Javier López-Rivera²¹, Liliana Mejía^{22,23}, Jorge Luis Ordoñez^{24,25}, Harry Pachajoa^{23,26}, Tatiana Pineda^{20,27}, Mayerly Prada^{28,29}, Carolina Rivera²⁹, Jorge Rojas¹, Carlos Silvera³⁰.

1 Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

3 Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, Colombia

5 Cora Group, Medellín, Colombia

7 Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

9 Universidad CES, Medellín, Colombia

11 Clínica Materna Infantil San Luis, Bucaramanga, Colombia

13 Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

15 Hospital Universidad Del Norte, Barranquilla, Colombia

17 Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colombia

19 Clínica del Country, Bogotá, Colombia

21 Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia

23 Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

25 Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

27 Clínicos IPS, Bogotá, Colombia

29 Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

2 Hospital La Victoria, Bogotá, Colombia

4 Hospital Infantil Santa Ana-Noel, Medellín, Colombia

6 Laboratorio de Investigación Hormonal, Bogotá, Colombia

8 Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt, Bogotá, Colombia

10 Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

12 Fundación Cardiovascular, Bucaramanga, Colombia

14 Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

16 Hospital Regional de Duitama, Duitama, Colombia

18 Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

20 Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

22 Fundación Clínica Infantil Club Noel, Cali, Colombia

24 Universidad Libre de Barranquilla, Barranquilla, Colombia

26 Universidad Icesi, Cali, Colombia

28 Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

30 Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de abril de 2018

Aceptado el 05 de diciembre de 2018

Palabras clave:

terapia de reemplazo enzimático

consenso

hipofosfatasa

mineralización

R E S U M E N

La hipofosfatasa (HPP) es una enfermedad metabólica, de tipo hereditario, causada por mutaciones en el gen ALPL. Teniendo en cuenta los retos del manejo adecuado de los pacientes con HPP, se realizó un consenso interdisciplinario de expertos (endocrinólogos pediatras, nefrólogos pediatras, ortopedistas infantiles y genetistas clínicos) con el fin de proponer recomendaciones de utilidad clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes colombianos con HPP. Estas sugerencias se realizan en el contexto de los diferentes tipos de presentaciones y las edades de los pacientes.

*Autor para correspondencia. Juan Carlos Prieto
Correo electrónico: jcprieto@javeriana.edu.co

A B S T R A C T

Keywords:
enzyme replacement therapy
consensus
hypophosphatasia
mineralization

Hypophosphatasia (HPP) is a hereditary metabolic disease caused by mutations in the ALPL gene. Taking into account the challenges found in the adequate management of patients with HPP, an interdisciplinary consensus of experts (pediatric endocrinologists, pediatric nephrologists, pediatric orthopedists and clinical geneticists) was carried out, in order to propose recommendations of clinical utility for the diagnosis, treatment and follow-up of Colombian patients with HPP. These suggestions are made in the context of the different types of presentations and the ages of the patients.

Introducción

La hipofosfatasa (HPP) (OMIM 146300, 241500, 241510) fue descrita por primera vez en 1948 por Rathbun (1), es un error innato del metabolismo ocasionado por mutaciones en el gen ALPL (MIM 171760), que codifica para la Fosfatasa Alcalina No Específica de Tejido (Fanet) o TNSALP, por sus siglas en inglés. Han sido descritas varias formas de la enfermedad, con una expresividad clínica altamente variable, que depende de la mutación, mecanismo de herencia y edad de aparición de los síntomas (2). A pesar de ser un espectro continuo, se han descrito cinco formas clínicas que incluyen: perinatal, infantil, pediátrica-juvenil, adulta y odontohipofosfatasa (3).

La prevalencia al nacimiento de la enfermedad para las formas severas ha sido estimada como de 1 en 100 000 (4), mientras se calcula que la prevalencia de la HPP dominante en poblaciones europeas puede alcanzar valores de 1 en 6370 nacimientos (5) La deficiencia significativa en la producción de Fanet y la acumulación secundaria de sus sustratos (Pirofosfato inorgánico, PPI; Piridoxal-5-fosfato, PLP y Fosfoetanolamina, PEA), pueden llevar a un compromiso significativo de múltiples órganos vitales y por ende poner en riesgo la vida del paciente (6) Durante décadas se han realizado múltiples intentos para el tratamiento sintomático de esta patología y recientemente ha sido aprobada una Terapia de Reemplazo Específica (TRE) para los pacientes con HPP (7).

Esta guía se desarrolló mediante un comité de expertos de diferentes especialidades. Cada uno de ellos, de acuerdo a su competencia, realizó una búsqueda exhaustiva de la evidencia disponible en la literatura médica actual, mediante los buscadores más utilizados (PubMed y LILACS), y se llevó a cabo una revisión de la evidencia, que fue la base para el consenso de expertos. Cada participante elaboró una presentación con el tema asignado y se envió, vía correo electrónico, a todos los expertos para su conocimiento, análisis y aportes. En una reunión presencial los expertos presentaron en una conferencia científica la mejor evidencia disponible sobre los criterios para el seguimiento de los pacientes con HPP en los diferentes grupos de edad. Luego, se realizó un debate democrático en donde cada participante pudo expresar su opinión. Una vez analizados los puntos de debate, se llegó a un acuerdo consensuado de más del 80% de los miembros, para emitir posteriormente un informe con las recomendaciones para la evaluación y tratamiento de los pacientes, así como el diseño de tablas con los parámetros de evaluación para cada paciente

según la edad, que estuvo a cargo de los coordinadores del consenso. Este documento luego fue presentado a todos los participantes y se abrió un espacio para que realizaran aportes adicionales.

Fisiopatología

La Fosfatasa Alcalina (FA) es una enzima que se encuentra anclada a la membrana a través de su región carboxi-terminal. Esta cataliza las reacciones de desfosforilación y es esencial para el catabolismo del PPI y otras moléculas (2). En humanos la FA está presente en todos los tejidos, teniendo las mayores concentraciones en el hígado, riñón, hueso, mucosa intestinal y placenta (8). Se han descrito al menos cuatro isoenzimas de FA codificadas por genes diferentes, tales como la intestinal, la placentaria y la de las células germinales. La otra isoenzima, Fanet, está presente en todos los tejidos, pero es especialmente abundante en hueso, hígado y riñón (9), correspondiendo al 95% de la FA encontrada en suero (2).

El defecto bioquímico principal en los pacientes con HPP es una deficiencia en la actividad catalítica de Fanet que lleva a un aumento en los niveles séricos de PPI, PLP y en los niveles urinarios de PEA, cabe resaltar que estos pueden ser utilizados como marcadores que contribuyen al diagnóstico de la enfermedad (3). La PEA se origina posiblemente por la degradación del fosfatidilinositol que se acopla a las proteínas de la superficie celular y su rol fisiológico no se conoce, pero sirve como un marcador diagnóstico de HPP. La eliminación de PEA en la orina se caracteriza por seguir un ritmo circadiano, además varía con la edad y dieta del paciente, y se altera en otras enfermedades metabólicas e incluso puede estar dentro de límites normales en pacientes con HPP (10).

En cuanto al PLP en las personas sanas, la ingesta de vitamina B6 es seguida de la conversión hepática a piridoxal-5-fosfato, que circula unido a la albúmina, mas no puede atravesar las membranas plasmáticas a menos que sea desfosforilado a piridoxal, función que cumple la Fanet. En el citoplasma, el piridoxal es refosforilado y funciona como cofactor para la síntesis de varios neurotransmisores, incluido el ácido gamma aminobutírico (GABA). La deficiencia de PLP en el sistema nervioso central puede hacer descender el umbral de crisis epilépticas al reducir la síntesis de GABA, vital para regular la excitabilidad neuronal en todo el sistema nervioso

central. En este contexto, los pacientes con HPP tienen niveles elevados de PLP y deficiencia resultante en el sistema nervioso central de GABA, lo que puede provocar crisis epilépticas intensas en las formas graves de la enfermedad (3).

El PPI es un inhibidor de la mineralización y crecimiento de cristales de hidroxiapatita. El PPI está formado por dos moléculas de Pi unidas por un enlace de alta energía que descompone la Fanet para generar Pi. En la HPP, la acumulación extracelular de PPI bloquea el crecimiento de cristales de hidroxiapatita, lo que produce una mineralización ósea anormal y alteraciones en la homeostasis del calcio y Pi. En adición, la relación Pi-PPI es un determinante crítico de la regulación apropiada de la mineralización ósea (10). Se cree que la mineralización se produce en dos fases. La fase uno se produce en las vesículas de la matriz y en la fase dos se produce un crecimiento de hidroxiapatita en la matriz extracelular, por lo que se hace necesario que exista una relación Pi-PPI equilibrada, regulada por la Fanet. En la HPP, un depósito de cristales anormal, y el propio PPI, puede predisponer a los pacientes a complicaciones reumatológicas, como condrocalcinosis y pseudogota (3).

Genética

El gen *ALPL* consiste de 12 exones, hasta la fecha se han descrito más de 300 mutaciones en el gen (11). La mayoría son mutaciones erróneas (missense, 74%), seguidas de las deleciones (11%), mutaciones de splicing (6%), sin sentido (nonsense, 4%), pequeñas inserciones (2.2%) y otras mutaciones complejas en casos específicos (9,12). En algunas poblaciones se han encontrado mutaciones recurrentes, que probablemente reflejan un efecto fundador, por ejemplo, la mutación c.571G > A (p.E191K) está presente en cerca de la mitad de los casos de ancestros europeos con HPP moderada (13), la mutación c.1559del T está en el 41% de los pacientes japoneses (14) y la mutación c.1001G > A (p.G334D) es la más común en la comunidad menonita canadiense (15).

Las formas severas de la enfermedad (perinatal e infantil) son heredadas de manera autosómica recesiva, mientras que en las formas leves y moderadas pueden existir herencias autosómicas dominante y recesiva. Las formas dominantes son las más frecuentes, pero pueden presentar penetrancia incompleta con expresividad variable, incluso intrafamiliar, sugiriendo el efecto de genes modificadores o de otros factores epigenéticos o ambientales que pueden modificar el fenotipo (12).

Características clínicas

Se han descrito cinco formas principales de HPP según la edad al diagnóstico, ya que la enfermedad esquelética diferencia los tipos perinatal, infantil, pediátrica y adulta. A los casos que solamente presentan manifestaciones dentales se les denomina odontohipopofatasia. El pronóstico de estas cinco formas principales de HPP están determinados por las complicaciones esqueléticas, siendo peor en las presentaciones clínicas más tempranas.

Hipopofatasia perinatal

Esta forma más severa de la HPP es evidente en los neonatos, se manifiesta in utero con una profunda hipomineralización esquelética y normalmente causa la muerte al nacimiento o al poco tiempo después. Las radiografías del esqueleto distinguen fácilmente la HPP perinatal de la forma más severa de osteogénesis imperfecta o enanismo congénito; los hallazgos son diagnósticos. En algunos mortinatos, los huesos están casi completamente privados de mineral; otros presentan cambios raquíuticos severos. En el cráneo, los huesos membranosos pueden calcificarse solamente de manera central, dando la percepción errónea que las suturas craneales están ampliamente separadas, aunque pueden estar funcionalmente cerradas (10).

Hipopofatasia infantil

La enfermedad esquelética se manifiesta después del nacimiento, pero antes de los seis meses de edad, cuando se presenta falla en el crecimiento. Después, aparece el raquitismo, las fracturas de las costillas y la deformidad del tórax, que con frecuencia inducen neumonía. La hipercalcemia adquirida es común y puede explicar las recurrencias de vómito, al igual que la nefrocalcinosis con compromiso renal y el diagnóstico de epilepsia respondedora a B6 que pronostica un resultado letal (2).

Las particulares características radiográficas son diagnósticas, tales como las suturas craneanas pueden aparecer completamente abiertas, y son la consecuencia de la hipomineralización del cráneo y puede tratarse de una craneosinostosis "funcional". Las radiografías seriales pueden revelar no solamente raquitismo, sino también una desmineralización gradual con fracturas, pronosticando un desenlace fatal. Alternativamente, puede presentarse una mejoría espontánea inexplicable (10).

Hipopofatasia pediátrica

Esta forma tiene expresividad variable, el diagnóstico se hace cuando la enfermedad ósea se descubre después de los seis meses de edad. La pérdida prematura de la dentición prematura (i.e., < 5 años) es una de sus características principales y es el resultado de la hipoplasia del cemento, por consiguiente, los dientes se caen sin dolor. El retraso y tambaleo en la marcha reflejan el grado de la enfermedad esquelética. Los pacientes pueden quejarse de rigidez y dolor, y tienen debilidad muscular apendicular consistente con miopatía no progresiva (2).

Las radiografías normalmente muestran características "lenguas" de transparencia, que se proyectan de las placas de crecimiento raquíutico en metafisis irregulares y ensanchadas; estas lenguas ocasionalmente se confunden con infección o leucemia. La fusión prematura de las suturas craneanas puede elevar la presión intracraneal. Las anomalías pueden mejorar con el cierre de la placa de crecimiento después de la pubertad. En raras ocasiones se presenta edema de médula ósea expandido (10).

Hipofosfatasia adulta

Usualmente se presenta después de la edad media, aún así, no con poca frecuencia. Los pacientes presentan raquitismo y pérdida prematura de los dientes a una edad joven y luego son relativamente sanos durante su vida joven adulta.

La osteomalacia se manifiesta como fracturas metatársicas de estrés recurrentes y de poca resolución. En una enfermedad más avanzada, el dolor y la sensibilidad en los muslos se explica por pseudofracturas femorales que no sanarán a menos que se fracturen por completo. La pérdida prematura de la segunda dentición no es poco común, aunque no se entiende su causa. La acumulación de PPI dihidrato en calcio se asocia ocasionalmente con ataques de pseudogota. Algunos pacientes sufren degeneración del cartilago articular, "artropatía PPI" y ligamentos osificados que semejan hiperostosis de la columna.

Odontohipofosfatasia

Esta forma se diagnostica cuando existen manifestaciones dentales, pero sin evidencia de raquitismo u osteomalacia. Es la forma menos severa de la HPP y puede presentarse tanto en niños como en adultos, teniendo una herencia autosómica recesiva o dominante. Los rayos X muestran evidencia de las alteraciones dentales y los hallazgos bioquímicos son similares a los de otras formas de HPP (2).

Diagnóstico

La HPP puede ser diagnosticada de manera confiable con hallazgos consistentes en la historia médica y física, asociados a una actividad subnormal de FA en suero, no obstante, debe tenerse en cuenta que estos valores deben ser ajustados por edad y género (16). De manera complementaria pueden encontrarse los sustratos de Fanet elevados (PLP en suero y PEA y PPI en orina) cuando estén disponibles. Las pruebas de laboratorio adicionales que pueden ayudar al diagnóstico de HPP incluyen pruebas de calcio, fósforo, vitamina D y hormona paratiroidea (PTH).

Pruebas genéticas

ALPL es el único gen asociado con la HPP. La detección de mutaciones en este gen es necesaria para: confirmar el diagnóstico de HPP cuando los datos bioquímicos y clínicos son inconcluyentes; ofrecer asesoramiento genético y diagnóstico prenatal a familias afectadas por las formas graves de HPP.

Tratamiento y seguimiento

El tratamiento de la HPP debe tener en cuenta los diferentes problemas clínicos que los pacientes presentan, tales como el dolor crónico, alteraciones en los sistemas muscular esquelético y renal, fracturas, lesiones dentales y

manifestaciones neurológicas y psicológicas (17). El manejo debe ser realizado por un equipo interdisciplinario con experiencia en HPP. En general, se recomienda evitar el uso de drogas que están contraindicadas en los pacientes con HPP tales como las dosis altas de vitamina D y los bifosfonatos (2).

Se ha sugerido la restricción de ingesta de Pi en la dieta. En niños la deficiencia de vitamina D es común y se recomienda la suplementación respectiva evitando el uso de metabolitos activos, ya que pueden aumentar la absorción intestinal de Pi. Es muy importante recomendar a los pacientes mantener una buena actividad física y el ejercicio de bajo impacto es sugerido, pues ayuda a tener una adecuada masa ósea. En las formas severas de HPP, se debe tener cuidado con las actividades físicas con un alto riesgo de lesión, dado que en esos casos se pueden presentar fracturas de difícil manejo (17).

El uso de antiinflamatorios no esteroideos se ha descrito como efectivo en el manejo del dolor, debido a que facilitan la mejoría funcional y subjetiva de los pacientes, y teniendo en cuenta que su uso prolongado en altas dosis no es recomendado y que en pacientes con patologías renales es necesario un monitoreo de la función renal. Los pacientes con HPP no se benefician del uso de bifosfonatos, a diferencia de los pacientes con osteoporosis, que tienen un aumento de resorción del hueso, y hay un aumento del riesgo de efectos adversos, tales como fracturas atípicas (2).

En la HPP neonatal severa, las convulsiones se deben al metabolismo alterado de PLP que se producen en respuesta en algunos casos al manejo con piridoxina o vitamina B6. Los síntomas neurológicos y psicológicos, tales como irritabilidad, insomnio y depresión necesitan un tratamiento sintomático. La hipercalcemia secundaria a la hipercalcemia puede producir cálculos renales y la hiperfosfatemia puede necesitar el manejo con quelantes de fosfato (2).

La fusión prematura de las suturas craneales es común en las formas infantiles de la HPP y complicaciones tales como ectopia de las amígdalas cerebelosas o hidrosiringomelia puede ocurrir. Se recomienda considerar siempre el riesgo de craneosinostosis prematura realizando evaluaciones periódicas radiológicas y neurológicas. La presión intracraneana elevada puede manifestarse por signos neurológicos, tales como cefalea continua, convulsiones, parálisis y papiledema, necesitando tratamiento neuroquirúrgico. La pérdida prematura de los dientes primarios puede ser el síntoma de presentación de la HPP. Los niños con HPP necesitan una supervisión constante por odontología y la pérdida prematura de dientes puede necesitar intervenciones protéticas, con el fin de evitar problemas de desarrollo de mandíbula y de imagen corporal y lenguaje (17).

Los intentos iniciales de terapia de reemplazo hormonal consistieron en diferentes acercamientos no exitosos, tales como la administración intravenosa de plasma normal, entre otros. En 2008, la TNSAPL recombinante dirigida al hueso (asfotasa alfa) estuvo disponible y se usó en modelos animales y en niños con formas muy severas de HPP. Las inyecciones subcutáneas (8.2 mg/kg/día) en ratones recién nacidos deficientes para los dos alelos del gen homólogo a TNSALP no presentaron alteraciones dentales o esqueléticas ni convulsiones. Posteriormente, se probaron diferentes dosis (0.5, 2.0 o 8.2 mg/kg/día) desde el nacimiento hasta los tres días de

edad y se encontró que las dosis que prevenían los defectos óseos fueron de 2.8 a 3.2 mg/kg/día dependiendo del sitio esquelético y que se prevenían las alteraciones dentales (17).

Con base en los resultados positivos encontrados en los modelos animales, se desarrolló un estudio en el que se trató con asfotasa alfa un bebé prematuro con HPP de tres semanas de edad, que estaba recibiendo ventilación mecánica desde el nacimiento y reportó una mejoría en la función pulmonar. En seguida, se publicó el resultado de un ensayo clínico abierto multinacional, de fase 2, con asfotasa alfa en lactantes y niños pequeños con HPP severa (todos los pacientes presentaron hipomineralización severa, fracturas y retraso motor sustancial antes de los seis meses de edad), incluyeron a 11 pacientes, de los cuales nueve completaron un año de tratamiento. El uso de tres inyecciones subcutáneas por semana (1-3 mg/kg) condujo a una mejoría en los parámetros óseos en la gran mayoría de pacientes luego de 24 semanas de tratamiento. Después de seis meses de tratamiento, nueve pacientes mostraron una curación del raquitismo, junto con una mejoría en función pulmonar. El evento adverso asociado al tratamiento más común fue la aparición de un eritema transitorio, leve y localizado, en el sitio de inyección (2).

Los pacientes perinatales e infantiles con HPP generalmente requieren tratamiento en cuidados intensivos. Que las radiografías sean revisadas por un radiólogo que tenga

familiaridad con la HPP son claves para el seguimiento a la respuesta al tratamiento en esos pacientes, lo recomendable es que sea a los 3, 6 y 12 meses después de iniciar el manejo con asfotasa alfa. Los parámetros de crecimiento (tales como talla, peso y perímetro cefálico) y desarrollo motor se deben monitorear continuamente, junto con el análisis de niveles de calcio, fósforo, vitamina D y de función renal y el seguimiento al dolor (18, 19). La evaluación de la función respiratoria se puede dar en el contexto de las manifestaciones clínicas que se presenten (tabla 1). En niños mayores de 5 años, el seguimiento continuo de los indicadores de crecimiento y desarrollo motor es igualmente importante, junto con el análisis radiográfico y de parámetros bioquímicos y de función renal (tabla 2). En los adultos, el seguimiento de los parámetros bioquímicos y de función renal es recomendado y con las evaluaciones de dolor, fuerza y marcha (tabla 3). Las evaluaciones de función respiratoria y de gastroenterología y nutrición se pueden dar en el contexto de la clínica que esté presente (18, 19).

Mediante este Consenso se busca que pediatras y subespecialistas tengan una guía que soporte los exámenes paraclínicos y clínicos que deben realizar a su paciente en cada etapa de su vida y puedan ser los coordinadores del equipo multidisciplinario que debe manejar al paciente con hipofosfatasa.

Tabla 1. Tabla de seguimiento perinatal/infantil

Examen/frecuencia	LB	1mes	3meses	6meses	12 meses	c/6meses	c/1año	c/2 años
Radiografías								
Total (Cráneo, columna total y huesos largos)	X							
Muñeca	X		X	X	X		X	
Rodilla	X		X	X	X			X
Calcio sérico	X	X	X	X	X		X	
PTH	X					Según clínica		
Vitamina D	X	X	X	X	X		X	
Fósforo	X	X	X	X	X		X	
Panel renal								
(Incluye BUN- y Creatinina/Calcio Urinario)	X		X	X	X		X	
Pruebas de función respiratoria	X					Según clínica		
Crecimiento								
Peso	X		X	X	X	X		
Talla	X		X	X	X	X		
Perímetro Cefálico	X		X	X	X	X		
Desarrollo motor	X		X	X	X		X	
Dolor	X	X	Mensual por seis meses y luego cada tres meses					

Tabla 2. Tabla de seguimiento de niños (mayores de 5 años)

Examen/frecuencia	LB	3meses	6meses	12 meses	c/6meses	c/1año	c/2 años
Radiografías							
Total (Cráneo, columna total y huesos largos)	X						
Muñeca	X		X	X		X	
Rodilla	X		X	X			X
Calcio sérico	X	X	X	X		X	
PTH	X				Según clínica		
Vitamina D	X	X	X	X		X	
Fósforo	X	X				X	
Panel renal							
(Incluye BUN- y Creatinina/Calcio Urinario)	X		X	X		X	
Ecografía renal	X				Según clínica		
Pruebas de función respiratoria	X				Según clínica		
Crecimiento							
Peso	X	X	X	X	X		
Talla	X	X	X	X	X		
DXA	X				Según clínica, al menos cada dos años		
Desarrollo motor	X		X	X	X		
Dolor	X		X	X		X	
Morbilidad (6MWT)	X	X				X	
Gastroenterología	X		X	X		X	
Nutrición	X					X	
Oftalmología	X					X	

Tabla 3. Tabla de seguimiento en adultos

Examen/frecuencia	LB	3meses	6meses	12 meses	c/6meses	c/1año	c/2 años
Radiografías							
Total (Cráneo, columna total y huesos largos)	X						
Calcio sérico	X	X	X	X		X	
PTH	X				Según clínica		
Vitamina D	X	X	X	X		X	
Fósforo	X	X				X	
Panel renal							
(Incluye BUN- y Creatinina/Calcio Urinario)	X		X	X		X	
Ecografía renal	X				Según clínica		
Pruebas de función respiratoria	X				Según clínica		
DXA	X				Según clínica, al menos cada cinco años		
Fuerza	X	X	X	X		X	
Dolor	X	X	X	X		X	
Marcha (6MWT)	X	X	X	X		X	
Gastroenterología	X				Según clínica		
Nutrición	X	Según clínica					
Oftalmología	X					X	

REFERENCIAS

1. Rathbun J. Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. *Am J Dis Child.* 1948;75(6):822-31.
2. Bianchi ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. *Osteoporos Int.* 2015;26(12):2743-57. doi: 10.1007/s00198-015-3272-1.
3. Millán JL, Plotkin H. Hypophosphatasia - pathophysiology and treatment. *Actual Osteol.* 2012;8(3):164-82.
4. Fraser D. Hypophosphatasia. *Am J Med.* 1948;22(5):730-46.
5. 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(3):439-45. doi: 10.1111/j.1469-1809.2011.00642.x.
6. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):334-42. doi: 10.1210/jc.2015-3462.
7. Kosnik-Infinger L, Gendron C, Gordon CB, Pan BS, van Aalst JA, Vogel TW. Enzyme replacement therapy for congenital hypophosphatasia allows for surgical treatment of related complex craniosynostosis: a case series. *Neurosurg Focus.* 2015;38(5):1-6. doi: 10.3171/2015.2.FOCUS14847.
8. Hofmann C, Jakob F, Seefried L, Mentrup B, Graser S, Plotkin H, et al. Recombinant Enzyme Replacement Therapy in Hypophosphatasia. *Subcell Biochem.* 2015;76:323-41. doi: 10.1007/978-94-017-7197-9_15.
9. Taillandier A, Lia-Baldini AS, Mouchard M, Robin B, Muller F, Simon-Bouy B, et al. Twelve novel mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene (ALPL) in patients with various forms of hypophosphatasia. *Hum Mutat.* 2001;18(1):83-4.
10. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233-46. doi: 10.1038/nrendo.2016.14.
11. The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutations Database [Sitio virtual]. Yvelines, Francia: University of Versailles-Saint Quentin; 2019 [actualizado 2019 en.]. Disponible en: http://www.sesep.uvsq.fr/database_hypo/Mutation.html
12. Mornet E. Molecular Genetics of Hypophosphatasia and Phenotype-Genotype Correlations. *Subcell Biochem.* 2015;76:25-43. doi: 10.1007/978-94-017-7197-9_2.
13. Herasse M, Spentchian M, Taillandier A, Keppler-Noreuil K, Fiorito ANM, Bergoffen J, et al. Molecular study of three cases of odontohypophosphatasia resulting from heterozygosity for mutations in the tissue non-specific alkaline phosphatase gene. *J Med Genet.* 2003;40(8):605-9.
14. Michigami T, Uchihashi T, Suzuki A, Tachikawa K, Nakajima S, Ozono K. Common mutations F310L and T1559del in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene are related to distinct phenotypes in Japanese patients with hypophosphatasia. *Eur J Pediatr.* 2005;164(5):277-82.
15. Greenberg, CR, Taylor, CL, Haworth, JC, Seargeant, LE, Philipps, S, Triggs-Raine, et al. A homoallelic Gly317-->Asp mutation in ALPL causes the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Canadian mennonites. *Genomics.* 1993;17(1):215-7. doi: 10.1006/geno.1993.1305.
16. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: A caliper database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem.* 2012;58(5):854-68. doi: 10.1373/clinchem.2011.177741.
17. Whyte MP. Hypophosphatasia: An overview For 2017. *Bone.* 2017;102:15-25. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.011.
18. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, Bishop N, Dahir K, Fraser W, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab.* 2017 Sep;122(1-2):4-17. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.07.010.
19. Whyte MP, Coburn SP, Ryan LM, Ericson KL, Zhang F. Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology. *Bone.* 2018;110:96-106. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.022.