

# HIPOFOSFATASIA

## REPORTE DE CINCO CASOS

VALENTÍN MALAGÓN-CASTRO Y ALVARO CABRERA-CARVAJAL  
Servicio de Ortopedia del Hospital Infantil de Bogotá, Colombia.

En 1948 Rathbum (1) creó el término Hipofosfatasia para designar una entidad osteodistrófica, en la cual la fosfatasa alcalina era deficiente. El autor describe el caso de un niño de tres semanas, con deformidades múltiples esqueléticas de tipo raquíptico. La calcemia se encontraba alta: 13.6 miligramos, alto también el fósforo sanguíneo: 9.6 miligramos, estando en cambio muy baja la fosfatasa alcalina sérica: 0.0 a 0.7 unidades Lowry-Bessey. El enfermo fue tratado con múltiples elementos, incluso vitamina D, muriendo al año de edad, después de una serie de convulsiones.

En la actualidad (2) se considera la Hipofosfatasia como una entidad debida a un trastorno metabólico de orden genético y caracterizada, según Fraser, por 3 hechos salientes: trastorno en la mineralización del esqueleto, disminución en la actividad de la fosfatasa alcalina y aumento de la excreción urinaria de la Fosforiletanolamina.

La Hipofosfatasia es un síndrome de rara incidencia. Hasta la fecha han sido descritos 35 casos típicos (2-3-4), de los cuales 3 —casos de Harper, Henneman y Laxdal— (2), están aún inéditos.

Los 5 casos que a continuación describimos, motivo de este trabajo, fueron estudiados en el Hospital Infantil de Bogotá, y presentados en agosto de 1956 a la I Convención Nacional de Ortopedia, reunida en Cartagena. Primitivamente se les denominó: raquitismo familiar hipofosfatásico, neologismo con el cual quisimos identificar una afección desconocida para nosotros.

## Casos reportados

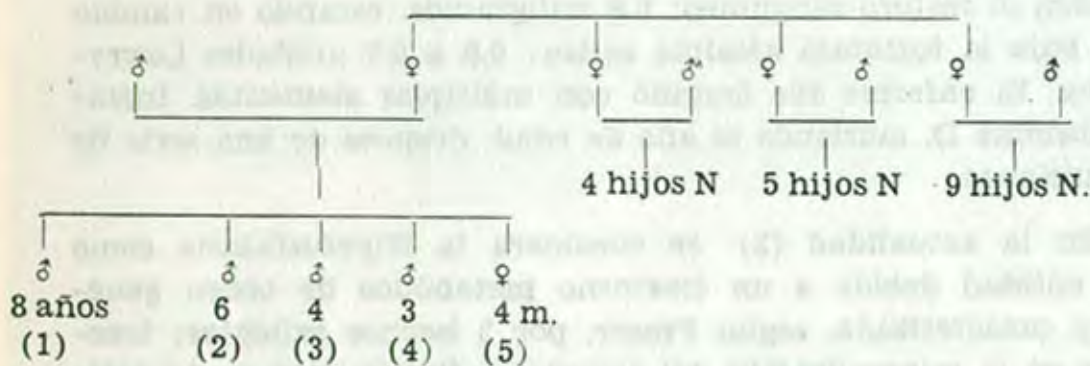
Los 5 casos que a continuación describimos son hermanos. Figuras 1 y 2.

## Caso número 1.

D. P., sexo masculino, seis años, natural de La Cita, Cundinamarca, Colombia (2.640 metros sobre el nivel del mar; 13 grados centígrados). Ingresó al Hospital Infantil de Bogotá en septiembre 20 de 1955. H. C. 3816.

Consulta por retraso en la marcha y deformaciones múltiples del esqueleto.

*Antecedentes familiares.*—Madre, veinticuatro años, de constitución pícnica, semiacondroplásica (figura 1). Padre: treinta y cuatro años, normal. No consanguinidad, ni deformidades congénitas en ascendientes ni colaterales. 4 hermanos con los mismos caracteres patológicos que presenta el enfermo.



- (1) Caso número 2: 8 años. Hipofosfatasia.
- (2) Caso número 1: 6 años. Hipofosfatasia.
- (3) Caso número 4: 4 años. Hipofosfatasia.
- (4) Caso número 4: 3 años. Hipofosfatasia.
- (5) Caso número 5: 4 meses. Hipofosfatasia.

*Antecedentes personales.*—Segundo hijo. Embarazo, parto, periodo neonatal normales. Leche materna 20 meses. Desde entonces alimentación, tanto del enfermo como la de sus hermanos, es la siguiente: desayuno: caldo de papa; chocolate en agua. Almuerzo: sopa de harina de maíz (3 onzas). Comida: papa (1), arroz (3 cucharadas), Carne 3 veces por semana; rara, vez leche. Una vez por semana un plátano o una naranja.



FIGURA 1.—De izquierda a derecha: casos números 1, 3, 4, 5 y 2. Al lado de los enfermos, todos hermanos, aparece la madre, de constitución francamente acondroplásica.

Sostuvo la cabeza a los seis meses; se sentó a los ocho meses, se paró a los cinco años y medio; aún no camina. Dentición al año.

*Enfermedad actual.*—Estuvo al parecer normal hasta los dos años de edad. Por ese tiempo aparecieron deformidades a nivel de los miembros inferiores, las cuales han ido aumentando progresivamente. El enfermo, que hasta ahora trata de sostenerse en pie, manifiesta dolor en los miembros inferiores.

#### *Examen.*

Niño de aspecto acondroplásico. Talla: 79 centímetros. Peso 8 kilogramos. Respiración: 28 por minuto; pulso: 92 por minuto. Circunferencia cefálica: 51 centímetros; torácica: 51 centímetros; abdominal: 60 centímetros. Cabeza: aspecto normal. Tronco: tamaño aparentemente normal; protrusión esternal, rosario raquíptico, lordosis lumbar. Miembros superiores: todos los segmentos están acortados e incurvados. Miembros inferiores: aumento de volumen pelviano; segmentos acortados, ensanchados e incurvados, rotación externa de los miembros, caderas y rodillas en flexión; genu-varum tipo IV; pie plano valgo tipo IV. Limitación funcional de casi todas las articulaciones.



FIGURA 2.—De izquierda a derecha: casos números 1, 3, 4, 5 y 2. Las deformidades son muy aparentes: acortamiento e incurvación de los miembros, rotación externa de los muslos; deformación del tórax y surco de Harrison. Es importante anotar la coloración más intensa de la piel en los sitios descubiertos habitualmente: miembros superiores e inferiores, que es debida a la acción solar. Los enfermos viven en una casa de campo y pasan la mayor parte del día al sol.

*Estudio radiológico.*—Figuras 5 a-b-c-d-e.

Cráneo negativo. Columna: grado moderado de desmineralización; aumentó de volumen de las costillas. Extremidades superiores e inferiores: gran desmineralización generalizada; imágenes pseudoquisticas muy aparentes en fémur, húmero, cúbito y radio; numerosas pseudofracturas transversales y simétricas (húmero, fémur). Adelgazamiento de la cortical de los huesos largos, acortamiento y ensanchamiento de ellos, más marcado en húmero y fémur; arqueamiento de tibia, peroné, fémur; coxa vara bilateral; todas las metáfisis presentan cambios típicos de raquitismo en franca evolución.

*Exámenes de laboratorio*

	3-X-55	3-XI-55	7-III-56	14-V-56
Acido úrico.....	3.5 mlg.%	3.1		
Bilirrubina.....	0.7 mlg. %	0.6		
Calcio.....	11 mlgr. %	8.8.	9.9.	8
Fósforo.....	2.4 mlg. %	2		2.4
Fosf. alcalinas.....	6.6 U. B.	3.18		1.8
Cloruros.....	560 mgr. %	440		



FIGURA 3.—Caso número 1; seis años, 79 centímetros. Deformación muy aparente del tórax: prominencia de esternón; rosario costal. Abdomen prominente; acortamiento, incurvacion y rotación de los miembros; pieplanovalgo.



FIGURA 4.—De izquierda a derecha: Casos 2 y 1. El primero: ocho años, consulta por claudicación en la marcha y deformidades en los miembros.

	3-X-55	3-XI-55	
Colesterol.....	150 mgr.%	100	
Creatinina.....	0.93 mgr.%	1.1	
Glucosa.....	80 mgrs.%	75	
Indice icterico.....	2.8 U.		
N. P. N.....	30 mgrs.%	47	
Potasio.....	14 mgrs.%	26	
Albúminas.....	4.4. gr.%		
Globulinas.....	2.8 gr.%		
Reserva alcalina....	0.35 grs.	0.36	en 24 horas.
Sodio.....	44.80 Vol.	53 vol.	
Urea.....	400 mgr.%		
Calciuria.....	0.85 mgr.%	025	



FIGURA 5-A.—Caso número 1. Desmineralización intensa, muy apreciable a nivel de los fémures, en donde se aprecian pseudoquistes. Pseudofracturas en fémures transversales limitadas por líneas esclerosas. Pseudofractura en puñis bilateral. Aspecto moteado de iliacos y sacro. Coxa vara bilateral, aumento de la línea epifisiaria y núcleos óseos de la cabeza muy pequeños.

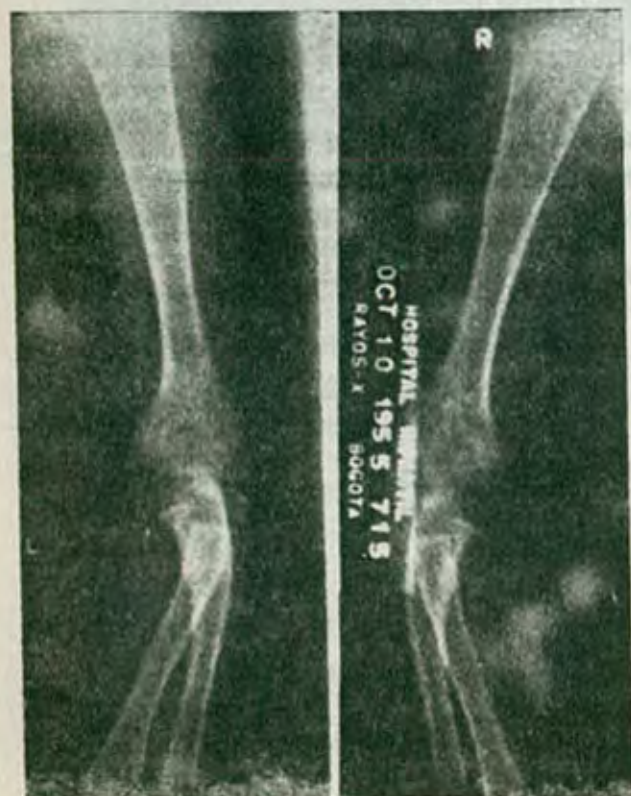
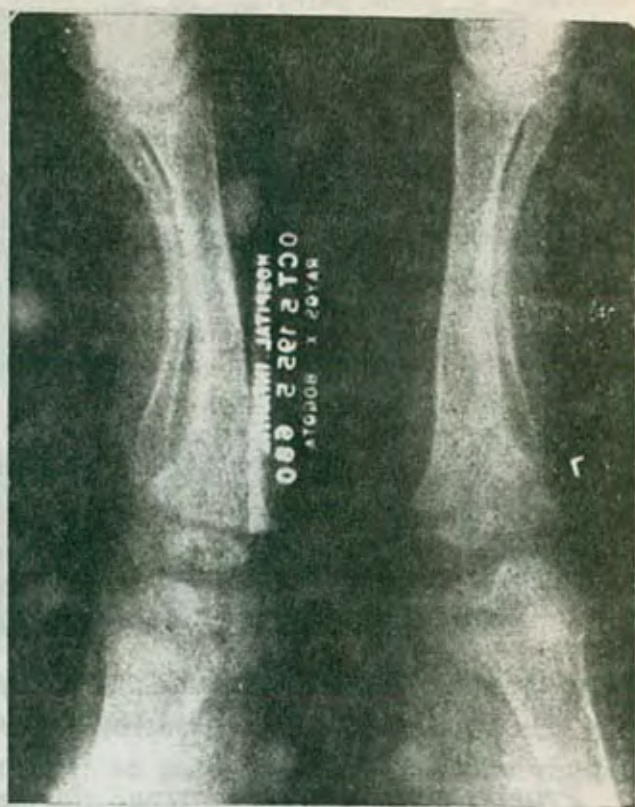
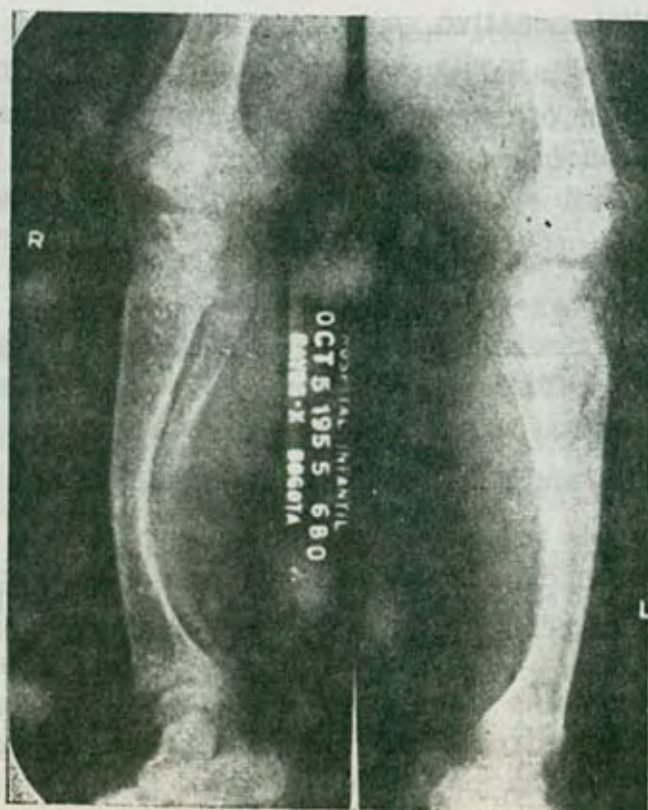


FIGURA 5-B. - Acortamiento, ensanchamiento e incurvación de los huesos largos del M. S. bilateral. Gran desmineralización, zonas pseudoquisticas, pseudofracturas simétricas transversales en tercio medio de húmero bilateral. Cambios típicos de raquitismo en metafisis inferiores de huesos antebrazo. Retardo en la aparición y desarrollo de los núcleos óseos del carpo.



5-C



5-D

FIGURAS 5-C y 5-D.—Incurvación de concavidad externa y posterior de los huesos de la pierna, bilateral. Cambios raquíuticos en metafisis de tibia y peroné.



FIGURA 5-E.—Deformidades típicas de raquitismo florido a nivel de las metáfisis de las falanges proximales.

Prueba de dilución de orina: normal.

Reacción de Hanger: negativa a las 24 horas.

Coprológico: negativo.

Serología para sífilis: negativo.

Sedimentación globular: media hora. 6 mm. Una hora. 18 mm.

Cuadro hemático:

Hematíes. 3.700.000.

Hemoglobina. 70%.

Neutrófilos, 64%.

Linfocitos. 34%.

Leucocitos. 12.000.

Hematocrito. 37%.

Eosinófilos. 2%.

Orina: transparente; amarilla. pH. 6.2. Densidad: 1.011.

Biopsia ósea: Metáfisis inferior tibia derecha. "Al corte se observa una línea de osificación irregular en la cual existen frecuentes irregularidades en las columnas de los condrocitos. Hay un foco de cartilago osteogénico separado del cartilago diafisario, en medio de las trabéculas óseas de la diafisis. Las trabéculas óseas varían en color entre rojo y rosado. La medula ósea está parcialmente reemplazada por tejido fibroso, por grasa, y



presenta pocos elementos celulares. El perióstio tiene la apariencia usual.

Fdo. Luis F. Fajardo, Laboratorio Santiago Samper, Hospital San Juan de Dios, 21, octubre, 1955. Pieza E. 176/55.

*Caso número 2.*

R. P.; sexo masculino, Ocho años. Natural de La Cita. Ingresó al Hospital Infantil de Bogotá, el 10 de octubre de 1955. H. C. 4227.

Consulta por claudicación en la marcha y deformidades en los miembros inferiores.

*Antecedentes familiares.*—Iguales al del enfermo anterior.

*Antecedentes personales.*—Primogénito; embarazo, parto, neonatal normales. Alimentación materna: cinco meses; hasta el año de edad: leche de vaca. Sostuvo la cabeza a los cinco meses, se sentó a los ocho meses; se paró a los dos años y medio; caminó a los dos años ocho meses. Dentición al año de edad.

*Examen.*—Figuras: 4 (2); 1 y 2 (2).

Enfermo de constitución semiacondroplásica. Estatura 88 centímetros; piso-ombigo: 42 centímetros. Cabeza y tronco de tamaño y forma normales. Aumento del diámetro anteroposterior del tórax; lordosis lumbar; abdomen globuloso. Miembros superiores acortados, ensanchados e incurvados (concavidad interna).

Miembros inferiores: Rotación externa de 90 grados. Genuvalgum bilateral; pies planos valgus; huesos largos de iguales caracteres de los miembros superiores. Epífisis aumentadas de volumen. Marcha: Trendelenburg positivo bilateral.

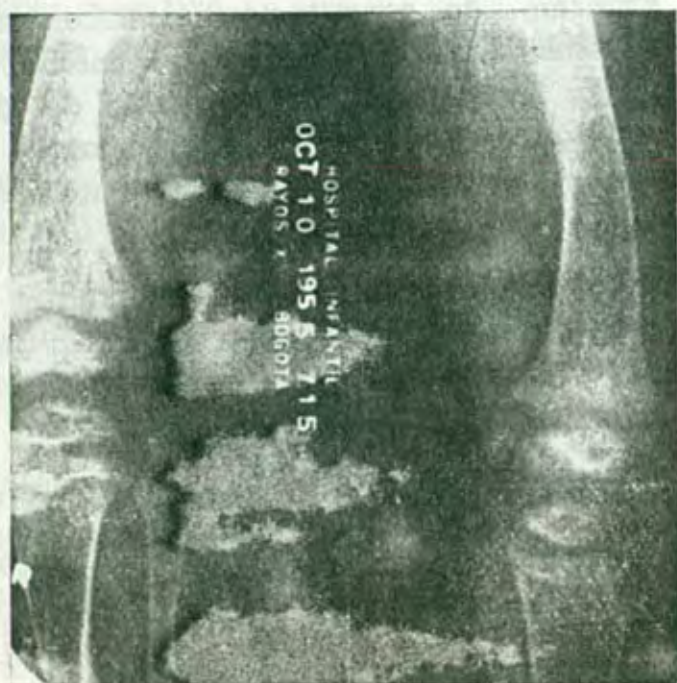
*Estudio radiológico.*—Figuras 6-a, b y c.

Desmineralización ósea generalizada con marcada rarefacción trabecular. Arqueamiento de los fémures; líneas de fracturas simétricas. Deformaciones metafisiarias típicas de raquitismo en evolución.



6-A

FIGURAS 6-A y 6-B.—Caso número 2. Notable desmineralización generalizada del esqueleto que origina zonas pseudoquisticas en los huesos largos. Líneas de pseudofracturas transversales y simétricas. Coxa vara bilateral, ensanchamiento de la zona metalisiaria. Metafisis de extremidad inferior de fémur y superior de tibia y peroné, con alteraciones francamente raquílicas.



6-B



FIGURA 6.C.—Ensanchamiento de la medular de los huesos largos, con gran adelgazamiento de las corticales. Decalcificación generalizada.

#### Exámenes de laboratorio

	X-19-55	3-XI-55	III-7-56	V-14-56
Acido úrico.....	2.7 mgrs. %			
Bilirrubina.....	0.54 mgr. %	0.8		
Calcio.....	9.6 mgrs. %	9.6	9.1	9.6
Fósforo.....	2 mgrs. %	2	2.4	2
Fosfatas alcal.....	0.6 U. B.	8.4		2.4
Cloruros.....	460 mgr. %			
Colesterol.....	180 mgr. %	160		
Creatinina.....	0.96 mg. %	1 mg. %		
Glucosa.....	70 mg. %	80		
Indic icterico.....	4.6 U.			
N. P. N.....	31 mgr. %	42 mgr. %		
Potasio.....	25 mgr. %	22 mgr. %	25 (7-III-56)	
Albúmina.....	4.9 gr. %			
Globulina.....	2.7 gr. %			
Reserva alcalina...	76 vol. %	48		

Sodio.....	320 mgr. %
Urea.....	17 mgr. %
Calciuria.....	0.71 gr. 24 hrs. - 0.58 24 hrs.

*Cuadro hemático:*

Hematies. 3.600.000.

Hemoglobina. 70%.

Neutrófilos. 38%.

Leucocitos. 10.400.

Volumen globular. 40%.

Linfocitos. 62%.

Orina: transparente. amarilla. Ph. 5.5. Densidad. 1.018.

Materias fecales (ascaris. tricocéfalos).

Serologia para sífilis: negativa.

Prueba de dilución de orina: normal.

Timol. 6 unidades.

Hanger. negativa a las 24 horas.

*Caso número 3.*

E. P. Sexo masculino. Cuatro años. Natural de La Cita. Ingresó al Hospital Infantil de Bogotá el 10 de octubre de 1955. H. C. 4228.

Consulta por retraso en la marcha y deformidades de los miembros.

*Antecedentes personales.*—Es el tercer hijo. Embarazo, parto y neonatal normales. Alimentación materna: ocho meses; luego, hasta el año, leche de vaca. Sostuvo la cabeza a los cinco meses; se sentó a los nueve meses y se para en la actualidad.

*Enfermedad actual.*—A los dos años se hicieron aparentes deformidades múltiples en los miembros inferiores. Desde entonces se ha hecho evidente un notable retraso somático y funcional.

*Examen.*—Constitución acondroplásica. Estatura: 71 centímetros (ombiligo-suelo: 35 centímetros). Cabeza y tronco tamaño y forma aparentemente normales. Abdomen globuloso. Miembros superiores: acortados, ensanchados e incurvados. Miembros inferiores: acortados; rotación externa de casi 90°. Genu-valgum bilateral; pies planos, inversión de talones, pes aduccus bilateral; marcha titubeante con ligero balanceo del tronco.



FIGURA 7-A.—Caso número 3. Decalcificación generalizada del esqueleto. Coxa-vara bilateral.

*Estudio radiográfico.*—Figuras 7-a. 7-b. 7-c.

Desmineralización generalizada del esqueleto. Imágenes típicas de raquitismo a nivel de las metafisis distales del fémur, proximales de tibia y peroné y distales de cúbito y radio. Los huesos largos de los miembros presentan ensanchamiento, acortamiento e incurvación.

*Laboratorio:*

III. 12. 56. Cuadro hemático: 3.300.000 Hemoglobina: 65%; Neutrófilos: 46%; Linfocitos: 44%; Leucocitos: 10.400; Hematocrito: 30%; Eosinófilos: 10%. Serología para sífilis: negativa. Sedimentación: a la media hora: 6 mm., a la hora: 15 mm. Química sanguínea: ácido úrico: 1.9 mgrs.%. Creatinina: 1.2 mlg.%; cloruros: 5.2 mlg.%; fósforo: 2 mlg.%.

V. 17. 56. Calcio: 8.5 mlg.%; fósforo: 1.6 mlg.%. Fosfatasas alcalinas: 3.6 U. B. N.P.N.: 57 mlg.%; calciuria en 24 horas: 7.2 mlg.% (cantidad de orina 635 c. c.).



7-B

FIGURAS 7-B y 7-C.—Cambios típicos de raquitismo florido muy aparentes a nivel de las metáfisis distales de femur, proximales de tibia y peroné, así como distales de cúbito y radio.



7-C



FIGURA 8-A.—Caso número 4. Tres años. Decalcificación generalizada en el esqueleto. Imágenes pseudoquisticas en fémur. Aumento espacio metafisiario superior de los fémures. Coxa vara bilateral. Hipoplasia de los nucleos capitales del fémur.

#### Caso número 4

S. M. P.; sexo masculino; tres años. Natural de La Cita. Examinado por primera vez en el Hospital Infantil de Bogotá, el 10 de octubre de 1955. H. C. 4339. Consulta por retraso en la marcha.

*Antecedentes personales.*—Cuarto hijo. Embarazo, parto y periodo neonatal, normales. Alimentación materna hasta los 18 meses. Sostuvo la cabeza a los cinco meses, se sentó a los dieciocho meses, se paró a los tres años y aún no camina.

*Enfermedad actual.*—Consulta por retraso cronológico en la marcha.

*Examen.*—Figuras 1 y 2 (4). Enfermo de aspecto acondroplásico, menos marcado que el de sus hermanos mayores. Estatura: 67 centímetros (piso-ombligo: 30 centímetros). Cabeza: aparentemente normal. Tronco: protrusión del esternón, abdomen globuloso, circulación colateral. Miembros: tanto los supe-

riores como los inferiores se presentan acortados, ensanchados e incurvados de concavidad interna; rotación externa de los miembros inferiores. Genu valgum bilateral. Pies planos valgus.

*Estudio radiológico.*—Figuras 8-a, 8-b y 8-c. Desmineralización de todo el esqueleto, huesos largos acortados y ensanchados; deformaciones típicas de raquitismo florido, muy aparentes en las metáfisis.

*Laboratorio.*—III. 12. 56. Cuadro hemático: Hematíes: 3.750.-000; hemoglobina: 70%; hematocrito: 36%; leucocitos: 11.100; neutrófilos: 66%; linfocitos: 32%; eosinófilos: 2%. Serología para sífilis negativa. Sedimentación: a la media hora, 6 mm.; a la hora 16 mm.

V. 18. 56: calcio: 8 mg.%; fósforo: 1 mg.%; fosfatasas alcalinas: 6.6 U. B. Calciuria en 24 horas: 6.8 mgr.% en la orina de 24 h.

#### *Caso número 5.*

C. P.; sexo femenino; cinco meses. Natural de La Cita. Ingresó al Hospital Infantil de Bogotá, el 10 de octubre de 1955. H. C. 4230.

*Antecedentes personales.*—Embarazo, parto, neonatal, normales. Alimentación materna en la actualidad. Sostuvo la cabeza a los cuatro meses. Hasta ahora los padres no han apreciado ninguna alteración morfológica ni funcional. Ha venido al Hospital por el hecho de haberse diagnosticado en todos sus hermanos (casos números 1, 2, 3 y 4). Hipofosfatasa.

*Examen:* Niña en aparente buen estado de salud, bien conformada. Estatura: 57 centímetros. Presenta incurvaciones discretas de concavidad interna a nivel de los miembros, los cuales son discretamente cortos y ensanchados.

*Estudio radiológico.*—Figuras 9-a y 9-b.

Ensanchamiento discreto y cupuliforme de las metáfisis inferiores de la tibia, peroné, cúbito y radio. Zonas de desmineralización en las placas metafisiarias.

*Exámenes de laboratorio:*

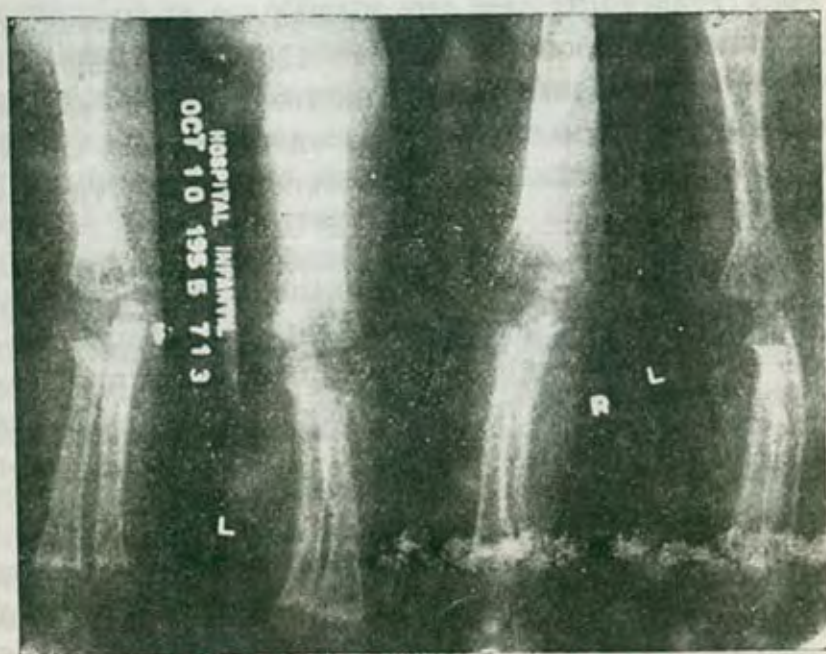
Calcemia: 7.8 mg.%; fosfatemia: 3.6 mg; fosfatasa alcalina, 3.0 U. B.





8-B

FIGURAS 8-B y 8-C.—Osteomalacia generalizada. Imágenes típicas de raquitismo florido en metafisis distales de fémur, proximales de tibia y distales de cúbito y radio. Retraso en la aparición de los núcleos óseos del carpo.



8-C

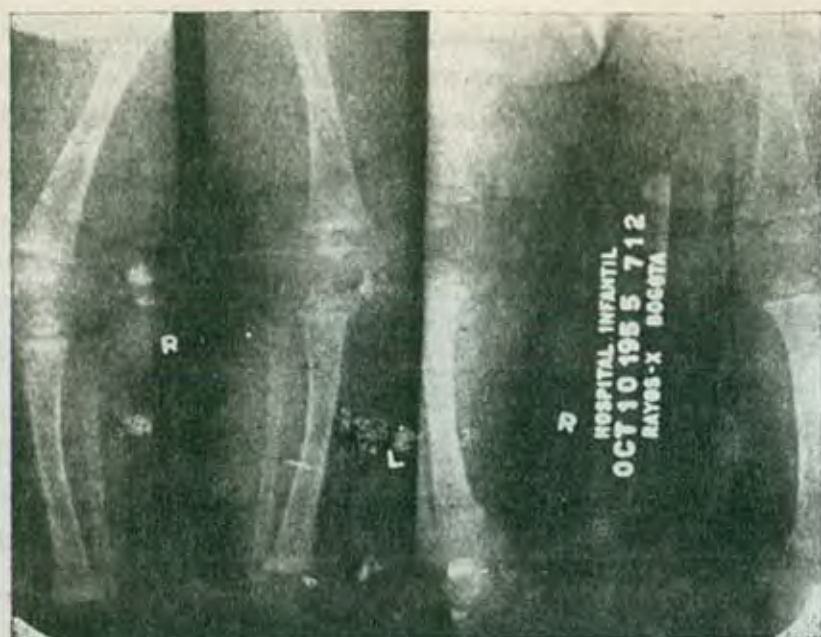


FIGURA 9-A.—Caso número 5. Cinco meses. Decalcificación discreta del esqueleto. Cambios ligeros en metafisis, huesos largos: ensanchamiento cupuliforme.

## DISCUSION

*Incidencia.* La hipofosfatasa es una entidad muy rara. A esta infrecuencia contribuye el reciente conocimiento del síndrome, identificado como ya vimos hace nueve años (1).

Para Fraser (2), en estadísticas especulativas, se presentaría un caso de hipofosfatasa por 100.000 nacimientos.

Se presenta ligeramente más frecuente en el sexo femenino que en el masculino. Si tenemos en cuenta los casos que publicamos en el presente artículo se encuentran reportados 22 mujeres y 18 varones.

*Etiología.*—Se considera la entidad como debida a un trastorno metabólico de orden genético. En efecto, se manifiesta muy frecuentemente en forma congénita y familiar. De los 40 casos conocidos, en 14 hay distribución familiar. Los 5 casos que publicamos, hijos de una madre osteodistrófica, confirman la suposición de una influencia genética como causa de la entidad.

*Caracteres clínicos.*—La hipofosfatasa puede hacerse evidente inmediatamente después del nacimiento, en el primer año de vida o en la edad adulta. De acuerdo con este planeamiento que propone Fraser, consideraremos 3 grupos.



FIGURA 9-B.—Cambios discretos de raquitismo apreciables en metafisis distales de cúbito y radio.

*Primer grupo.*—Niños en los cuales las lesiones estuvieron presentes al nacimiento o en los primeros meses de vida.

Los caracteres clínicos, radiológicos y el pronóstico en este grupo son extremadamente severos. Los enfermos mueren, en una alta incidencia antes del primer año.

La enfermedad se manifiesta por trastornos generales: anorexia, irritabilidad, vómito, fiebre, anemia, deshidratación, pérdida de peso y en los casos más graves convulsiones. Fraser.

Las lesiones esqueléticas se caracterizan por la aparición de rosario costal, deformidades de los huesos, fracturas, cifosis, deformaciones del cráneo —craneotabes—, exfoliación precoz de los dientes. Hipotonía sensibilidad ósea, etc.

El estudio radiológico presenta calcificación defectuosa a nivel del cartilago preóseo y en matriz ósea de reciente formación, cambios muy semejantes, sino iguales a los que aparecen en el raquitismo por déficit de vitamina D.

*Segundo grupo.*—Enfermos en los cuales las lesiones se hacen evidentes entre los seis meses y los dos años. El pronóstico vital en estos casos es mejor que en el grupo anterior.

Los casos que presentamos, pueden ser incluidos en este grupo. Las manifestaciones patológicas aparecen después de los seis meses. El embarazo, parto y periodo neonatal son normales.

Existe retraso ponderal, estatural, funcional y en ocasiones psíquico. Los enfermos se ponen en pie y caminan tardíamente, la marcha es posteriormente anormal. Las deformaciones del esqueleto se hacen ostensibles después del segundo año, caracterizadas por acortamiento e incurvación de los huesos largos, aumento en el volumen de las epifisis, deformaciones del tórax y aparición de rosario costal. Existe rotación externa de los miembros inferiores y deformaciones en coxa vara; en varus o valgus de las rodillas y pies planos valgus.

La radiografía muestra imágenes muy semejantes, si nó idénticas a las del raquitismo florido por deficiencia de vitamina D: desmineralización generalizada del esqueleto con zonas de fracturas simétricas y bilaterales de tipo Looser, zonas pseudoquisticas, incurvaciones de los huesos largos, aumento del espesor de la medular y adelgazamiento considerable de la cortical. Las epifisis y metáfisis también se encuentran deformadas con los caracteres del raquitismo, existiendo un gran aumento de la zona osteoide.

*Tercer grupo.*—Enfermos en los cuales el diagnóstico se hace en la edad adulta. Generalmente existen antecedentes de "Raquitismo" en la niñez, con deformaciones esqueléticas que cesaparecieron durante el crecimiento o pasaron desapercibidas. Se caracteriza por la existencia de fragilidad ósea, fracturas, osteoporosis, etc., y en los cuales la química sanguínea da una baja de las fosfatasas alcalinas del suero.

#### *Anatomía patológica:*

*Esqueleto.*—Las alteraciones óseas en la hipofosfatasa son iguales a las que existen en el raquitismo. En efecto se observa disturbio en la calcificación normal del cartilago de osificación y excesiva producción de cartilago preóseo y tejido osteoide.

*Riñón.*—En 6 de los 10 casos en los cuales se ha hecho autopsia se encontró lesión a nivel del riñón. El tipo más frecuente fue el hallazgo de depósitos de calcio a nivel de los túbulos. Fraser (2).

#### *Laboratorio:*

1—*Fosfatasas alcalinas.*—Las fosfatasas alcalinas fueron puestas en evidencia por Robinson en 1923, en las zonas fértiles del esqueleto (6-7-8-9-10). Esta sustancia, con un pH de 9 en

condiciones óptimas, tiene como carácter fundamental hidrolizar los ésteres fosfóricos, poniendo en libertad fosfatos inorgánicos, base de la calcificación normal del hueso.

La fosfatasa alcalina aparece en el cartílago simultáneamente con los centros de osificación; no se la encuentra en el cartílago que no se osifica; está presente en el hueso en crecimiento; en el hueso raquíptico hay fosfatasas alcalinas pudiéndose precipitar fosfato de calcio en su cartílago si se le pone in vitro en una solución que contenga esta sustancia.

Se ha demostrado que esta encima es capaz de efectuar una reacción inversa a la de hidrolizar los ésteres fosfóricos, es decir, puede reconstruir el compuesto hexosa-fósforo. La fosfatasa alcalina interviene en la osificación bien ayudando a formar hueso o a provocar la absorción fisiológica de él. Para Lundsgaard, la fosfatasa participaría en la reabsorción tubular de la glucosa, ya que observaciones histoquímicas demuestran la presencia de esta encima en los túbulos proximales, sitio de reabsorción de la glucosa, mientras que en los distales y en los glomérulos no se la ha encontrado. La encima, pues, intervendría indirectamente en el metabolismo del glicógeno.

Se ha encontrado la fosfatasa alcalina en alta concentración en la mucosa intestinal, riñones, hígado, suero sanguíneo y en los leucocitos. En el esqueleto se localiza electivamente, hallándose de manera especial en el mesenquima destinado a la formación de hueso membranoso, en el hueso embrionario, en el cartílago de crecimiento, matriz ósea neoformada, en el endostio y hoja interna del periostio.

Parece ser generada por los osteoblastos, las células hipertóficas del cartílago y para algunos autores en los osteoclastos (Bourney, 1954). La secreción disminuye concomitantemente con la senescencia de estas células, en los defectos del mesenquima y en el escorbuto; en cambio aumenta en los casos en que existe una aceleración de la osteogénesis normal o patológica y en ciertos estados anormales generales.

En la hipofosfatasa existe una reducción en la actividad de las fosfatasas alcalinas, reducción que alcanza valores de un 25% como término medio (2). No parece haber relación entre el grado de depresión de la encima y la severidad de los síntomas.

La actividad de la fosfatasa, en la hipofosfatasa, está disminuída no solo a nivel del hueso sino en otros órganos: hígado, riñón e intestino.

2—*Calcio sérico.*—En el grupo 1º de Fraser se ha encontrado con insistencia valores altos de calcio en sangre: 18.4 mg./100 ml. en un caso de Chown (11). 14.9 en un caso de Schlesinger y col. (3) y 16.2 en un caso de Anspach y col. (12).

En los grupos 2 y 3, la tasa de calcio sérico ha sido encontrada normal. En los casos presentados por nosotros hemos encontrado valores ligeramente bajos: 7.8; 8.5; 9.6 y 9 mg./100 ml.

3—*Fósforo sérico.*—Las cifras encontradas por los diversos autores no han sido consistentes, en algunos casos ha existido discreta elevación de la cifra normal y en otros descenso. Sin embargo, la mayoría muestran normalización de los valores del fósforo.

Nuestros pacientes presentaron baja de la fosfatemia: 3.6; 1; 1.6; 2 y 2.4 mg./100 ml.

#### *Excreción de la fosforiletanolamina en la orina.*

La Fosforiletanolamina, sustancia que parece corresponder a un substratum de la fosfatasa alcalina, fue identificada por Cusworth (5) recientemente. Esta sustancia se hace evidente en la orina de los individuos que tienen un nivel bajo de la fosfatasa alcalina en el suero; se la ha encontrado (2) en la enfermedad celíaca de los niños, en el escorbuto, en el hipotiroidismo y obviamente en la hipofosfatasa. Como ya lo indicamos, la excreción de la fosforiletanolamina por la orina, constituye uno de los 3 elementos sobre los cuales reposa el diagnóstico de la hipofosfatasa.

#### *Tratamiento.*

Se han ensayado múltiples fármacos como tratamiento de la enfermedad. La vitamina D, ha sido usada en casi todos los casos; sus efectos han sido promisorios inicialmente, pero negativos en conclusiones generales. Las altas dosis de vitamina D han ocasionado con frecuencia elevación de la tasa de calcio sérico.

En la actualidad y de acuerdo con los resultados obtenidos por Fraser y col. (13), la droga de elección es la cortisona. La dosis ha sido de 37,5 mg por día, en administración oral.

## SUMARIO

1.—Presentamos 5 casos de hipofosfatasia, en 5 hermanos, hijos de una mujer osteodistrófica.

2.—Las manifestaciones clínicas se iniciaron después de los seis meses en todos los pacientes y ellas se caracterizaron por retraso somático, estatural, ponderal, psíquico y funcional. Existían en todos, deformidades esqueléticas.

3.—La radiografía mostró lesiones muy semejantes en todos los casos, alteraciones del esqueleto muy semejantes a las del raquitismo por déficit de vitamina D.

4.—El laboratorio mostró en todos los casos, valores bajos en calcio, fósforo y fosfatasas alcalinas.

5.—La biopsia ósea practicada en un caso, en el más típico, demostró cambios semejantes, si nó idénticos, a los que se observan en el raquitismo florido.

## REFERENCIAS

1. RATHBUN, J. C.—Hypophosphatasia a new developmental anomaly. *J. Dis. Child.*: 75:822, 1948.
2. FRASER, D.—Hypophosphatasia. *Am. J. Med.*: XXII: 5, 730. 1957.
3. SCHLESINGER, B.; BODIAN, M.—Rickets with alkaline Phosphatase deficiency: An osteoblastic Dysplasia.: *Arch. Dis. Child.* 30:151, 265. 1955.
4. SOBEL, E.; CLARK, L.—Rickets, Deficiency of alkaline phosphatases activity and premature loss of the theeth in childhood.: *Pediatricss* 11, 309, 1953.
5. CUSWORTH, D. C.—Citado por Fraser.
6. WEINMANN, J. P.; SICHER, H.—Bone and Bones: Fundamentals of Bone Biology. 2ª Ed. Edit. Henry Kimpton. London, 1955.
7. ARCHER, V.—The Osseous System. 212. Ed. The Year book Publ. Inc. Chicago, 1945.
8. STEIN, I.; STEIN, R.; BELLER, M.—Living Bone In Health and Disease. 46-50-54-131-174. J. B. Lippincott Co. Philadelphia. 1955.
9. LERICHE, R.—Physiologie et Pathologie du Tissu Osseux. 49. Masson et Cie. Paris, 1939.
10. BODANSKY; BODANSKY.—Bioquímica de la Enfermedad. 401. Edit. Hispanoamericana. México, 1942.

11. CHOWN, B.—Renal Rickets and dwarfism; a pituitary disease. *Brit. J. Surg.* 23:552, 1935. Cit. por Fraser.

12. ANSPACH, W. E.; CLIFTON, W. M.—Hyperparathyroidism in children. *J. Dis. Child*: 58:540, 1939. Cit. por Fraser.

13. FRASER, D.; LAIDLAW, J. C.—Treatment of hypophosphatasis with cortisone. *Lancet*, 1:553, 1956.

### AGRADECIMIENTO

Agradecemos la colaboración del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios, en especial de los doctores Lichtenberger y Fajardo, por la preparación e interpretación de las piezas de biopsia. Al doctor Torres-León, Jefe del Departamento de Rayos X, por la realización y lectura de las radiografías tomadas. A las señoritas A. Bravo, B. Linares y A. Villalobos, asistentes sociales por la labor desarrollada. Al doctor A. López-Pardo, Director del Hospital Infantil de Bogotá, por el permiso para publicar las historias que aparecen en este trabajo.