

# Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo por mutación en el gen *ENPP1*. Más allá del raquitismo hipofosfatémico ligado a X

Silvia Marín del Barrio

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

## RESUMEN

El caso de una niña que consultó por dolor y deformidad ósea, siendo diagnosticada de raquitismo hipofosfatémico. A raíz de una talla baja, anteriormente le habían diagnosticado en otro centro déficit parcial de hormona de crecimiento y recibía tratamiento sustitutivo desde hacía un año. Con nuestra sospecha de raquitismo hipofosfatémico, se suspendió dicha terapia y se inició fosfato y calcitriol, con gran mejoría clínica. El estudio molecular del gen *PHEX* no mostró alteraciones, pero la presencia de dos mutaciones en el gen *ENPP1* confirmó el diagnóstico poco frecuente de raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo tipo 2.

### Palabras clave:

Raquitismo, hipofosfatémico, hiperfosfaturia, recesivo, *ENPP1*, ARHR.

### Correspondencia:

[silviamarin@sjdhospitalbarcelona.org](mailto:silviamarin@sjdhospitalbarcelona.org)

Recibido: 3/11/20. Aceptado: 17/12/20

### Consentimiento:

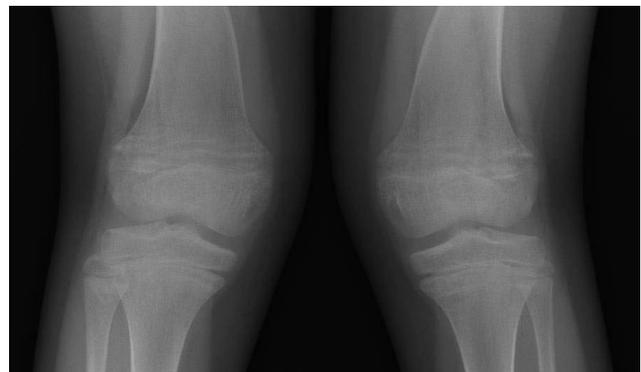
Este manuscrito cuenta con el consentimiento informado de la paciente y de sus padres para la publicación del caso.

## CASO CLÍNICO

Niña caucásica de 11 años que consulta en el Servicio de Traumatología de nuestro hospital por dolor en tobillo y rodilla derechas de un año y medio de evolución, que ha progresado hasta hacerse constante y dificulta la deambulación, presentando cojera. Se aporta una radiografía de las rodillas (figura I) en la que se observa rarefacción de la zona metafisaria, por lo que, con la sospecha de una patología del metabolismo fosfocálcico, la paciente es derivada al Servicio de Endocrinología.

Como antecedentes personales de interés, destaca que es fruto de un embarazo a término, siendo pequeña para la edad gestacional (38 SG, PN 2780 g (-0,5 DE), 45 cm (-2,2DE)). Controlada en otro centro por talla baja, a los dos años de vida se le diagnosticó celiaquía, iniciando dieta sin gluten, pero persistiendo el crecimiento por debajo de percentil 3. Un año antes de consultar en nuestro hospital había sido diagnosticada de déficit parcial de hormona de crecimiento y había empezado tratamiento con dicha hormona.

Es hija de padres sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de afectación esquelética. Aun así, destaca una talla



**Figura I.** Radiografía de rodillas al diagnóstico en la que se observan hallazgos de raquitismo<sup>1</sup>. Lucencia parcial de la zona provisional de calcificación del fémur. La epífisis no parece separada de la metafisis, dada la ausencia de un margen metafisario bien definido.

**Tabla I.** Parámetros bioquímicos al diagnóstico.

	Paciente	Valores de referencia
Fosfato en sangre	3,4	3,5-5,7 mg/dl
Calcemia	9,4	9-10,6 mg/dl
Fosfatasa alcalina	889	40-317 UI/L
PTH	52	5-52 pg/ml
25 (OH) vitamina D	25,1	30-100 ng/ml
TRP	80 %	>85 %
TmP/GFR	0,56	1,15-2,44 mmol/L
Índice calcio/creatinina	0,10	<0,27 mg/mg
FGF23 sérico	783	<130 RU/ml

baja familiar (talla del padre 161 cm, talla de la madre 160 cm), con una hermana tres años mayor sana (talla 152 cm). Talla media parental 154 cm.

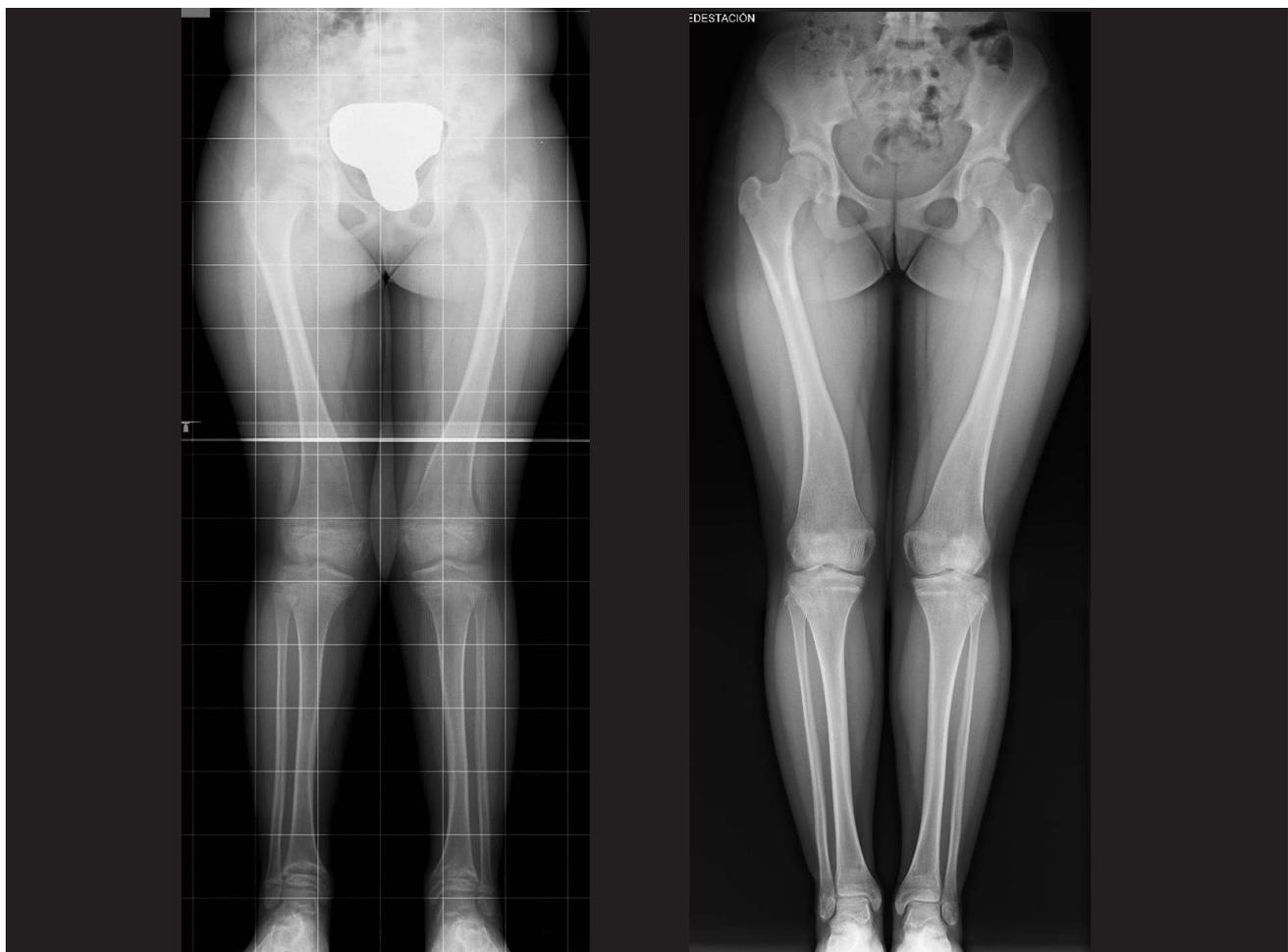
A la exploración física, destaca una talla baja y un *genu*

*valgo*, con una distancia intermaleolar de 12 cm, y una rodilla derecha en flexo de 5-10°. Presenta dolor a la palpación de la porción medial del fémur distal, sin derrame articular ni pérdida de fuerza. Talla 128,2 cm (-2,3 DE), peso 35,7 kg (-0,3 DE), IMC 21,7 kg/m<sup>2</sup> (0,9 DE). Tanner 2. Presencia de caries en diferentes piezas dentales.

El estudio bioquímico mostró una hipofosfatemia con normocalcemia, elevación de fosfatasa alcalina, una TRP baja para el valor de fosfato en sangre y una TmP/GFR disminuida<sup>2</sup> en orina de 24 horas. No se detectó hipercalcemia, proteinuria, glucosuria u otras pérdidas anómalas de bicarbonato o aminoácidos por orina (tabla I).

Ante la sospecha de raquitismo hipofosfatémico, se realizó secuenciación completa del gen *PHEX*, así como análisis mediante MLPA, sin encontrarse cambios en dicho gen. El estudio genético de secuenciación masiva tampoco encontró cambios en *FGF23* ni en *DMP1*, pero el hallazgo de dos cambios en heterocigosis en *ENPP1* confirmaron el diagnóstico de sospecha. La mutación c.1441C>T (Arg 481 Trp), definida como patológica, también se confirmó en heterocigosis en el padre; y la mutación c.125A>T (Asn 417 Ile), definida como posiblemente patogénica, se encontró en heterocigosis en la madre.

Antes de disponer del resultado genético, y con la sospecha clínica y bioquímica de la patología, se suspendió el tratamiento con hormona de crecimiento y se pautó tratamiento convencio-

**Figura II.** Evolución radiológica de la paciente. (Izq.) Imagen al diagnóstico. (Dcha.) Imagen dos años después.

nal<sup>3-5</sup> con fosfato oral (48 mg/kg/día, c/6h) y calcitriol (28 ng/kg/día, c/12h), lo que supuso gran mejoría clínica en unas semanas. Desapareció el dolor, la cojera y la actitud en flexo de la rodilla derecha, pudiendo la paciente retomar la práctica deportiva que realizaba anteriormente.

La fosfatasa alcalina fue disminuyendo hasta normalizarse al cabo de un año, con posterior corrección del *genu valgo* (figura II) y mejoría en la salud dental, si bien a los tres años y medio de iniciar el tratamiento se objetivó aparición de nefrocalcinosis bilateral grado I en ecografía de control. Menarquia a los 12 años, presentando una talla final de 144,7 cm (-2,6 DE), talla baja común en casos de raquitismo hipofosfatémico<sup>6</sup>, acentuado en este caso por el retraso diagnóstico y terapéutico. La paciente continúa siendo controlada de forma multidisciplinar por los servicios de Traumatología, Odontología, Nefrología y Endocrinología y, hoy en día, a pesar de haber alcanzado talla final, se mantiene con tratamiento.

## DISCUSIÓN

Nuestra paciente había sido previamente orientada como déficit parcial de hormona de crecimiento y estaba en tratamiento sustitutivo, a raíz del cual habían empeorado el dolor y la deformidad ósea. En casos de talla baja, la determinación de una fosfatemia es algo sencillo e imprescindible en el algoritmo diagnóstico para no retrasar el diagnóstico y evitar tratamientos que puedan empeorar el estado de salud del paciente.

El raquitismo hipofosfatémico genético más frecuente es el raquitismo hipofosfatémico ligado a X (XLH) por mutación en el gen *PHEX*. Sin embargo, describimos un caso de raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo tipo 2, causado por mutaciones inactivantes en homocigosis en *ENPP1* (*ectonucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase-1*). *ENPP1*<sup>7-10</sup> juega un papel importante en la mineralización ósea y en la calcificación de tejidos blandos. La acumulación de mineral en el hueso está determinada por la proporción de fosfato y pirofosfato inorgánico (PPi), que es ajustada por *ENPP1*. *ENPP1* es un enzima que hidroliza ATP produciendo PPi, el cual inhibe la mineralización. Típicamente, la pérdida de función de *ENPP1* produce casos de calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI) y hay pocas mutaciones en *ENPP1* reportadas en pacientes con raquitismo hipofosfatémico. Pero se ha constatado que los ratones *ENPP1* *knock-out* presentan una alteración del desarrollo óseo y un aumento de FGF23. Sin embargo, todavía se desconoce cómo la pérdida de función de *ENPP1* origina un aumento de FGF23, produciendo así un raquitismo hipofosfatémico (y no GACI). Aunque el XLH es la forma más frecuente, ante un cuadro clínico y bioquímico de raquitismo hipofosfatémico, es importante perseguir el diagnóstico y descartar aquellas formas genéticas inusuales, como son las debidas a mutaciones en *ENPP1*, *DMP1* y *FGF23*.

## Conflicto de intereses

Silvia Marín-del Barrio ha participado como consultora y ponente, y ha recibido ayudas para asistencia a congresos científicos por parte de Kyowa Kirin®.

## Bibliografía

1. TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*. 2000 Jun;46(3):132-9.
2. Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem*. 1998; 35: 201-206.
3. Linglart A, Bousse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*. 2014 Mar;3(1):R13-30.
4. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2011 Jul;26(7):1381-8.
5. Haffner D, Emma f, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Jul;15(7):435-455.
6. Mao M, Carpenter TO, Whyte MP, Skrinar A, Chen CY, San Martin J. Growth curves for children with X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Oct; 105(10):dgaa495.
7. White KE, Hum JM, Econs MJ. Hypophosphatemic Rickets: Revealing Novel Control Points for Phosphate Homeostasis. *Curr Osteoporos Rep*. 2014 Jul;12:252-62.
8. Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic causes of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):88-105.
9. Pettifor JM, Thandrayen K. Hypophosphatemic Rickets: Unraveling the role of FGF23. *Calcif Tissue Int*. 2012;91:297-306.
10. Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6:657-665. Tacher