



VI Taller de Enfermedades Raras Pediátricas

HIPOFOSFATASIA. UNA RARA ENFERMEDAD

HYPOPHOSPHATASIA, A RARE DISEASE

Jesús Alberto Roa Saborit <https://orcid.org/0000-0002-0066-3723>

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral .Especialista de Primer Grado en Pediatría.
Departamento de Ciencias Clínicas y Preclínicas. Facultad de Ciencias Medicas "Celia Sánchez
Manduley", Manzanillo. Universidad de Ciencias Médicas de Granma .Cuba

Correo Electrónico. roasaborit@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Encontrar niveles de Fosfatasa Alcalina elevada en sangre es frecuente y por lo general es motivo de búsqueda de patologías hepáticas o esqueléticas. En cambio, la Fosfatasa Alcalina baja no suele ser valorada y este puede ser un hallazgo fundamental para el diagnóstico de Hipofosfatasia, enfermedad hereditaria de pronóstico variable.

Objetivo: Caracterizar aspectos relacionados con las hipofosfatasia.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica entre los meses de Octubre- Diciembre 2021. Para la búsqueda de información se utilizaron las bases de datos PubMed, Science Direct, SciELO Medline, Scopus, se utilizaron 21 referencias bibliográficas.

Desarrollo esta enfermedad es en extremo versátil en su expresión clínica la cual varía desde muerte intraútero hasta periartrosis calcificante como manifestación única en el adulto .Esta gran variedad se debe a que existen más de 300 mutaciones en el gen TNSALP, por lo que se postula una transmisión autosómico dominante o recesiva

Conclusión: La Hipofosfatasia es una enfermedad congénita que se produce por error innato del metabolismo de la fosfatasa alcalina que cursa con una amplia variedad fenotípica que va desde formas letales hasta benignas.



INTRODUCCIÓN

En 1948, Rathbum describió el caso de un niño de 3 semanas que presentaba múltiples deformidades esqueléticas de tipo raquítico que a pesar de haber sido tratado con Vitamina D murió al año de edad después de una serie de convulsiones. En este caso se reportó además niveles elevados de calcio y fósforo en sangre, estando en cambio muy baja la Fosfatasa Alcalina Sérica ⁽¹⁾

Se describía así el primer caso de hipofosfatasa (HPP por sus siglas en inglés), actualmente considerada como una enfermedad hereditaria y sistémica del metabolismo fosfocálcico ocasionada por una actividad deficiente de la isoenzima tisular inespecífica de la fosfatasa alcalina ósea, hepática y renal (TNSALP por sus siglas en inglés), codificada por el gen ALPL, caracterizada por una disminución de la actividad de la fosfatasa alcalina en el suero, una osificación irregular e incompleta del cartílago y del hueso en crecimiento, visible en las radiografías y en los cortes histológicos, y una mayor excreción urinaria de fosforiletanolamina.^(2,3)

Aunque no se disponen de datos exactos sobre la incidencia y prevalencia de la enfermedad de acuerdo a Prieto y col ⁽⁴⁾ las formas graves de Hipofosfatasa tienen una prevalencia valorada de 1 caso por 300 000 nacimientos y las formas moderadas de 1 caso por 6 370 en el continente europeo. En Japón se estima que la prevalencia de hipofosfatasa de un caso por 900 000 nacimientos mientras que en la población Mennonite de Maniobra, en Canadá, muestra una prevalencia de 1 caso cada 2 500 nacimientos.

El mayor número de casos en el continente americano los tiene Brasil y Colombia. En americanos de origen africano es prácticamente inexistente. ⁽⁵⁾

En Cuba, se describe 1 caso en el año 2001 en la Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología donde el examen físico asociado a exámenes de laboratorio y estudios de imágenes confirmó el diagnóstico. ⁽³⁾

La poca frecuencia con que se presenta esta entidad la hace de gran interés para el personal médico, de ahí que se hace necesario conocer profundamente sus manifestaciones para un correcto diagnóstico y tratamiento. Es por esta razón que se muestra interés por la realización de este estudio con el objetivo de caracterizar aspectos relacionados con la Hipofosfatasa, haciendo énfasis en sus formas clínicas.

OBJETIVO: Caracterizas aspectos relacionados con la Hipofosfatasa

MÉTODO: Se realizó una revisión bibliográfica entre los meses de Octubre- Diciembre 2021. Para la búsqueda de información se utilizaron las bases de datos PubMed, Science Direct, SciELO con artículos sobre Hipofosfatasa, Fosfatasa Alcalina. En la estrategia de búsqueda se emplearon los términos como Hipofosfatasa, Fosfatasa Alcalina. y sus equivalentes en inglés. Del total de trabajos se seleccionaron los que tuvieran menos de cinco años de publicados y que fueran de las tipologías siguientes, por orden de prioridad: metaanálisis, artículos originales, artículos de revisión, lo que totalizó 21 referencias bibliográficas.



DESARROLLO

La disminución de la fosfatasa alcalina es el símbolo bioquímico de la hipofosfatasa, así como los altos niveles de sustratos resultantes.

La baja actividad de fosfatasa alcalina afecta el transporte de Piridoxal 5'- Fosfato a través de la membrana plasmática al Sistema Nervioso Central, lo cual puede inducir convulsiones que responden al tratamiento con Vitamina B6. El fósforo inorgánico es un inhibidor conocido de la mineralización ósea y deteriora la homeostasis calcio/ fosfato, lo cual puede inducir osteomalacia, al bloquear el crecimiento de los cristales de hidroxiapatita, pérdida de la dentición y artropatía o afección periarticular por deposición de cristales de calcio. Por su parte la fosfoetanolamina es un marcador diagnóstico de la hipofosfatasa, pero su relación con la fisiopatología de la enfermedad no está del todo entendida. ^(5,6)

Por esta razón se plantea que esta enfermedad es en extremo versátil en su expresión clínica la cual varía desde muerte intraútero hasta periartrosis calcificante como manifestación única en el adulto ⁽⁷⁻⁸⁾. Esta gran variedad se debe a que existen más de 300 mutaciones en el gen TNSALP, por lo que se postula una transmisión autosómico dominante o recesiva. ⁽⁹⁾

La literatura examinada reconoce diferentes formas de hipofosfatasa según la edad al diagnóstico, con severidad y pronósticos diferentes.

1. HPP Perinatal

Teniendo en cuenta su pronóstico se definen dos modalidades de presentación de esta forma clínica: la perinatal letal y la perinatal benigna.

Como su nombre lo indica, la **hipofosfatasa perinatal letal** es una variante muy grave. Los infantes más seriamente perjudicados nacen muertos o fallecen a los pocos días. Se expresa in útero con una marcada hipomineralización ósea y desarrollo de caputmembranaceum o de prominencias osteocondrales en extremidades. Las deformidades a nivel torácico que conllevan a la hipoplasia pulmonar, deciden reiteradamente, la necesidad de soporte ventilatorio. Suelen ser recién nacidos pequeños, con extremidades exiguas y arqueadas y articulaciones engrosadas, hipercalcemia, la craneosinostosis. Otras manifestaciones incluyen apnea y convulsiones. Las radiografías del esqueleto distinguen fácilmente la hipofosfatasa perinatal de la forma más severa de osteogénesis imperfecta o enanismo congénito. ^(5, 6, 10)

Por su parte, en la forma **perinatal benigna** a través de la ultrasonografía del III trimestre de gestación se evidencia la evolutiva mejoría de la hipomineralización ósea (esencialmente en la osamenta de los miembros inferiores). Al nacimiento, el achicamiento de las extremidades es notorio, con deformidad en los huesos largos. ^(4, 11)



1. HPP del lactante

Los pacientes pueden mostrarse sin alteraciones esqueléticas al nacer y luego de un lapso asintomático surgir de forma progresiva los signos clínicos de la entidad antes de los 6 primeros meses de vida cuando comienzan a desarrollar deformidades esqueléticas similares a las observadas en el raquitismo, aunque con signos radiológicos diferenciales como son el desflecamiento y las áreas de radiolucencia metafisiaria. Las distintivas peculiaridades radiográficas son patognomónicas, tales como la presencia de suturas craneales completamente abiertas como consecuencia de la hipomineralización del cráneo. A pesar de este hallazgo, la craneosinostosis prematura es usual. Sus principales formas son la escafocefalia, oxicefalia y pancinostosis, lo que generalmente conlleva a aumento de la presión intracraneal con papiledema.^(11, 12, 13)

Las serias modificaciones torácicas, generalmente debidas a las fracturas de costillas que ocasionan volet costal, influyen en el desarrollo de neumonía e insuficiencia respiratoria, lo que casi siempre, lleva al paciente a la muerte, igualmente sucede en la presentación perinatal letal, la aparición de convulsiones sensibles a la vitamina B6 vaticinan el desenlace ineludible.

La hipercalcemia también se hace presente lo que explica los vómitos a repetición así como la historia de irritabilidad, deshidratación, anorexia, estreñimiento, polidipsia y poliuria. También es responsable de la hipertonia y debilidad muscular, que establecen un sustancial obstáculo al logro de las habilidades del desarrollo psicomotor.

En estos pacientes pueden, además, concomitar distintas malformaciones congénitas como la de Arnold Chiari tipo I, hidrocefalia e hidrosiringomielia entre otras manifestaciones neurológicas.⁽¹¹⁾

A pesar de que el 50% de estos pacientes fallecen en el primer año de vida en algunos casos se ha observado una mejoría inexplicable de la mineralización ósea. Las secuelas tardías se resumen en baja talla, extremidades arqueadas, retraso en la marcha y pérdida prematura de la dentición decidua y/o permanente.^(3, 14)

3- HPP infanto-Juvenil

La sospecha diagnóstica se establece cuando las deformidades óseas surgen luego de los 6 meses de edad. Frecuentemente se recogen en la historia clínica de estos pacientes antecedentes de fracturas sin causa aparente, dolor óseo y rigidez. Los pacientes muestran deformidades óseas de moderada intensidad, análogas a las descritas a la forma del lactante. Los pacientes se muestran con cráneo dolicocefalo con abombamiento frontal, articulaciones agrandadas, acortamiento e incurvación de huesos largos, escoliosis, baja estatura y debilidad muscular apendicular consistente con miopatía progresiva. El retraso en la adquisición de metas del desarrollo psicomotriz como la deambulacion libre y la marcha anadeante (de pato) evidencian el nivel del trastorno óseo.⁽¹⁰⁾



Los signos de hipertensión endocraneana son típicos, solo los pacientes que son diagnosticados luego de los 3 años no presentan craneosinostosis ⁽¹³⁾

Los estudios imagenológicos revelan de forma habitual imágenes características en forma de “lenguas” radiotransparentes que se sitúan en metafisis irregulares y ensanchadas. Ante el hallazgo de estas lenguas se deberá hacer diagnóstico diferencial con infecciones y leucemia, pues son ocasionalmente confundidas. En raras ocasiones se presenta edema de médula ósea expandido. Las anomalías pueden mejorar con el cierre de la placa de crecimiento después de la pubertad ⁽⁴⁾

Otra característica de la enfermedad es la caída precoz de la primera dentición, fundamentalmente antes de los 5 años de edad, debido a la hipoplasia o aplasia del cemento dental. Los incisivos son, generalmente, los primeros que se afectan. ¹¹

1. HPP de adulto

Es la forma clínica menos frecuente y se presenta durante la edad media de la vida y es considerada en ocasiones una recidiva de la forma infanto- juvenil

Los trastornos odontológicos se anteponen a la enfermedad esquelética y se caracterizan por pérdida prematura de los dientes a una edad joven, aunque la caída de la dentición permanente no es usual. ¹¹ Alonso- Varsavsky ⁽¹⁴⁾ 2018 no comparten este criterio enunciando que la pérdida precoz de la segunda dentición no es poco común, aunque no se entiende su causa.

El paciente puede acudir a consulta solo por dolor en el pie de forma persistente o en los muslos, consecuencia este de fracturas de estrés recidivantes, frecuentemente a nivel del metatarso y fémur proximal o pseudofracturas femorales que no sanaran a menos que se fracturen por completo debido a la desmineralización ósea con osteomalacia. ^(4, 16)

Se describe también condrocalcinosis con calcificaciones periarticulares y osificación de ligamentos debido al depósito de cristales de pirofosfato cálcico.

En el año 2017, Guañabens describió el caso de 3 hermanas de mediana edad que aquejaron episodios recurrentes de tendinitis cálcica en diversos sitios anatómicos, sin otros síntomas acompañantes ni antecedentes patológicos personales previos. Se asoció con cifras disminuidas de Fosfatasa Alcalina, hiperfosfatemia y niveles plasmáticos elevados de piridoxal 5'-fosfato. El diagnóstico se confirmó a través del análisis molecular del gen TNSALP. A pesar de otras descripciones de casos aislados de hipofosfatemia con tendinitis cálcica, esta fue la primera descripción consistente de la asociación de hipofosfatemia y periartritis calcificante como manifestación única en el adulto en un entorno familiar. ⁽⁸⁾



Valores discretamente disminuidos del Z-Score muestra la densitometría ósea en la generalidad de los pacientes afectados ^(1,8)

1. Odontohipofosfatasa

Constituye el espectro más sutil de todas las formas clínicas y se caracteriza por la exfoliación precoz de los dientes y caries dentales graves, pero sin evidencia de alteración ósea. Puede aparecer tanto en niños como adultos y su patrón de herencia puede ser tanto recesivo como dominante. Los dientes temporales anteriores son más proclives a ser dañados y los incisivos son los más comúnmente perdidos, a pesar de ser está la única característica clínica los parámetros bioquímicos son homólogos a los pacientes con formas clínicas leves. Las radiografías revelan formación anormal del cemento y del esmalte, así como aumento de los espacios pulpares ^(5, 17)

A pesar de la rara aparición de hipofosfatasa, la hipofosfatemia (niveles disminuidos de actividad de fosfatasa Alcalina (FA) no es raro que esta se produzca en edades pediátricas por razones fisiológicas o patológicas que pueden originar la existencia de niveles bajos de actividad de FA sérica, en ausencia de hipofosfatasa y que son mucho más habitual como por ejemplo en la displasia cleidocraneal, osteogénesis imperfecta tipo II, acondroplasia, osteodistrofia, anemia intensa, mieloma múltiple, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, Síndrome de Cushing, entre otros ^(18, 19)

Se hace necesario entonces un correcto diagnóstico basado en la exploración clínica y radiológica, así como exámenes de laboratorio y de las mutaciones del gen TNSALP.

La terapéutica de los pacientes con Hipofosfatasa en especial aquellos que presentan formas graves, ha tenido como peculiaridad la falta de intervenciones eficaces. Además del tratamiento ortopédico y sintomático se han intentado otros como el uso del Zinc y Magnesio, Piridoxal 5'- Fosfato, Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs), Teriparatida (PTH), trasplante de médula ósea, fragmentos óseos y osteoblastos cultivados, terapia génica y terapia enzimática sustitutiva. En los últimos años se ha utilizado nuevos medicamentos para el tratamiento de reemplazo enzimático en pacientes pediátricos lo que ha constituido un cambio en la estrategia terapéutica ante la enfermedad. ^(20, 21)

A pesar de lo poco frecuente de la entidad es necesario su profundo conocimiento, para prevenir con un diagnóstico temprano y oportuno las secuelas que a esta atañen, que son con elevada frecuencia los que limitan o imposibilitan la actividad física de los niños y adolescentes, afectando, reduciendo o anulando su desempeño, productividad, salud y posibilidades

CONCLUSIONES



- La hipofosfatasa es una enfermedad congénita que se produce por error innato del metabolismo de la fosfatasa alcalina que cursa con una amplia variedad fenotípica que va desde formas letales hasta benignas.
- La hipofosfatasa se caracteriza clínicamente, por retardo en la adquisición de metas del desarrollo psicomotor, malformaciones óseas y trastornos odontológicos.
- Se deberá realizar un correcto diagnóstico diferencial con otras patologías pediátricas para evitar retraso diagnóstico y garantizar un tratamiento eficaz y multidisciplinario.

CONFLICTOS DE INTERÉS:

No existen conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN:

No se recibió financiación para el desarrollo del presente trabajo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Rathbun, JC. Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. Am J DisChild. [Internet] 1948 [citado noviembre 5 de 2020]; 75(6): 822-831. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18110134>
- 2-Caballero Mora, FJ; Martos Moreno, GA; García Esparza, E; Agente, J. Hipofosfatasa infantil. Anales de Pediatría. [Internet] 2012[citado noviembre 5 de 2020]; 76(6):368-369. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-hipofosfatasa-infantil-articuloS1695403312000549>
- 3-Luna Ceballos, E; Domínguez Pérez, ME; Álvarez Núñez, R. Hipofosfatasa. Presentación de un caso. Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología. [Internet] 2001 .[citado noviembre 5 de 2020]; 15 (1-2): 87-89. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864215X2001000100018&lng=es&nrm=iso
- 4-Prieto Rivera, JC; De la Torre, A; Galván, M; Llano, JP; Mejía, N; Zárate, AM; et al. Consenso colombiano para el manejo de pacientes con Hipofosfatasa. Revista Pediatría. [Internet] 2019 [citado noviembre 5 de 2020]; 52(1): 1-7. Disponible en: <https://revistapediatria.org/rp/article/view/103>
- 5-Martos Moreno, GA; Calzada, J; Couce, ML; Argente, J. Hipofosfatasa: manifestaciones clínicas, recomendaciones diagnósticas y opciones terapéuticas. Anales de Pediatría. [Internet] 2018 [citado noviembre 5 de 2020]; 88(6): 356.e1- 356.e11. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-hipofosfatasa-manifestaciones-clinicas-recomendaciones-diagnosticas-articulo-S1695403317302230>



- 6-Seijo, M; Oliveri, B. Caso clínico: Hipofosfatasa de la niñez. Seguimiento clínico. Actualizaciones en Osteología. [Internet] 2018 [citado noviembre 6 de 2020];14(1): 36- 43. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/102297>
- 7-Acosta Aragón, MA; Rodríguez Vélez, GH; Mena Gallego, J. Hipofosfatasa. Revista Colombiana Salud Libre [Internet]2016 [citado noviembre 5 de 2020] 11(sup): 98- 101. Disponible en: <https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/rcslibre/article/view/1391/1037>
- 8-Guañabens, N. Hipofosfatasa: cuando sospechar Hipofosfatasa del adulto. Periarteritis calcificante como manifestación única en la hipofosfatasa del adulto. Resúmenes de disertaciones. Actualizaciones en Ontología [Internet] 2017 [citado noviembre 6 de 2020] 15(1-2): 87-89. Disponible en: http://osteologia.org.ar/files/pdf/rid55_22-34-disertaciones-c.pdf
- 9-Tenorio J; Álvarez, J; Riancho-Zarrabeitia, L; Martos-Moreno, GA. Análisis molecular y clínico de ALPL en una cohorte de pacientes con sospecha de Hipofosfatasa. American Journal of Medical Genéticos [Internet] 2017 [citado noviembre 6 de 2020]; 173(3): 601-610. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.37991>
- 10-Fantin, C; Correa Benzaquem,D; Gadelha Práxedes, VM. Diagnosis of Hypophosphatasia. Journal of Pharmacy and Pharmacology [Internet] 2018 [citado noviembre 6 de 2020]; 6: 688-691. Disponible en: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/64537516/7-JPP2018050202.pdf?1601257627=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DDiagnosis_of_Hypophosphatasia.pdf&Expires=1615004461&Signature=ONBqdl5jPCFB-Se2kdgCyOBUQh-F5-CUKGMS3YK9WApLWSd50d2qj9hH-v--sLYvlfvy8-spzpzUaTMTdwVOA8k1oQexZ8jqDmAuZqc-jxFGB89NPPXjLxFKPT0hmZSvoTKmN3M1-lKoTxNCzLPpilh4wT13LLHgiHly9SiashHBDLave- jpaFmPSV9o5Gm9KyPes7iKIQnRCszEtsMF225HwuyTkGg6-tL-nbTI5BuMGtsNkQO7-8bln8X8Zji1wSRxOd6NNt9lyzQDUECnYHVwt-7H-W9sGRdiY8Zlfr4hF1uJ47-cuGhMMFv2KSI7D0I50W3ECMjWaz4nD9pA_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA
- 11-Martos-Moreno; GA. Hipofosfatasa. Revista de las Sociedades Canarias de Pediatría [Internet]2018 [citado noviembre 5 de 2020]; 42(3):195-198. Disponible en: <https://scptfe.com/wp-content/uploads/2020/02/Canarias-Pedia%CC%81trica-SEP-DIC-2018.pdf>
- 12-Rodríguez Azrak, MS; Cassinelli, H; Bergada, I. Niveles de Fosfatasa Alcalina en niños, revisión retrospectiva. Revista Hospital Niños Buenos Aires. [Internet] 2018 [citado noviembre 6 de 2020]; 60(270): 236-243. Disponible en: <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2018/10/270-07-Niveles-bajos-de-fosfatasa-alcalina.pdf>
- 13-Di Rocco, F; Linglart, A. Craniosynostosis and hypophosphatasia. Archives de Pediatrie. [Internet] 2017 [citado noviembre 6 de 2020]; 24(2): 5S89-5S92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/journal/archives-de-pediatrie/vol/24/issue/5/suppl/S2>
- 14-Alonso, G; Varsavsky, M; Muñoz-Torres, M. Hipofosfatasa: nuevas perspectivas terapéuticas. Medicina Clínica. [Internet] 2009 [citado 6 de noviembre de 2020];132(3): 108-111. Disponible



en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-hipofosfatasa-nuevas-perspectivas-terapeuticas-S0025775308000407>

15-Tobías Antúnez, Ap; Barros França, A; DeLuca Felicísimo, L; Aguar Puf, L; Carballo Silva, BC; Pereira Farías, H. Hipofosfatasa: um relato de caso. Revista e-Scientia. [Internet] 2019 [citado noviembre 14 de 2020]; 12(1): 49-53. Disponible en: <https://revistas.unibh.br/dcbas/article/download/2837/pdf>

16-Guañabens, N; Blanch, J; Martínez- Díaz Guerra, G; Muñoz Torres, M. Identificación de Hipofosfatasa en la práctica clínica y recomendaciones diagnósticas en pacientes adultos. Biblioteca Virtual en Saúde. [Internet] 2018 [citado noviembre 5 de 2020]; 150(2): 75-79. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-identificacion-hipofosfatasa-practica-clinica-manifestaciones-S0025775317305274>

17-Verdecia Sánchez, Y; Pardías Milán, L; Puebla Pérez, ZE; Verdecia Viruela, A; Vega Labrada, C. Conexión entre enfermedad periodontal y genética. Revisión bibliográfica. Multimed [Internet] 2015 [citado noviembre 6 de 2020]; 19(5): 949-961. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2015/mul155k.pdf>

18-Kitaigrodsky, AV; Marciano, S; Jiménez, GB; Dielh M; Plantalech, L. Hipofosfatasa crónica persistente de causa no determinada y su repercusión musculoesquelética. Actualizaciones en Osteología [Internet] 2020 [citado noviembre 6 de 2020]; 16(2): 12-24. Disponible en: http://www.osteologia.org.ar/files/pdf/rid64_2020-12-hipofal-final.pdf

19-Reinoso Fernández, I. Estudio de la Hipofosfatasa en la población pediátrica de Cantabria. Repositorio abierto de la Universidad de Cantabria. [Internet] 2018 [citado noviembre 5 de 2020]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/14308>

20-Klidaras, P; Severa, J; Aggers, D; Payne, J; Miller, PD; Ing, SW. Curación de fracturas en 2 pacientes adultos con hipofosfatasa después de la terapia con asfotasa alfa. JBMP Plus. [Internet] 2018 [citado 5 do noviembre de 2020]; 2(5): 304-307. Disponible en: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbm4.10052>

21-Rush, ET. Childhood hypophosphatasia: to treat or not treat. Orphanet de Enfermedades Raras [Internet] 2018 [citado noviembre 6 de 2020]; 13(116): [aprox. 5 pag]. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-08>



ENFRARAS2022 | VI Taller de Enfermedades Raras Pediátricas

| 25-26 de febrero | Virtual

