

REPORTE DE CASOS / *Case report*

CASO CLÍNICO: HIPOFOSFATASIA DE LA NIÑEZ. SEGUIMIENTO CLÍNICO

Mariana Seijo^{1*}, Beatriz Oliveri¹

¹ *Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. INIGEM (CONICET - Universidad de Buenos Aires). Facultad de Farmacia y Bioquímica - Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina.*

Resumen

La hipofosfatasa (HP) es una enfermedad congénita, causada por mutaciones con pérdida de función en el gen ALPL que codifica la isoenzima no específica de tejido de la fosfatasa alcalina (TNSALP). Su expresión clínica es muy variable, desde casos de muerte intraútero por alteración grave de la mineralización ósea, hasta casos solo con caída prematura de la dentición. Se presenta el caso clínico de un varón al que se le diagnosticó odontohipofosfatasa a los 30 meses por pérdida temprana de piezas dentarias y niveles anormalmente bajos de fosfatasa alcalina, sin signos de raquitismo ni deformidades óseas. Durante su seguimiento, hasta los 13 años, presentó síntomas compatibles con HP infantil leve, como cansancio al caminar, incoordinación en la marcha y dolor en miembros inferiores que aumentaban con la actividad física. Ante la aparición de edema bimaleolar y poca respuesta al tratamiento con calcitonina y antiinflamatorios, se descartaron patologías infecciosas o reumáticas o ambas y se diagnosticó, por biopsia de tibia y peroné, periostitis sin detección de cristales de pirofosfato. Los controles radiológicos durante su evolución mostraron ensanchamiento metafisario en muñeca, falta de remodelado de metacarpianos, hojaldrado perióstico en tibia y peroné e hipomineralización en metáfisis tibiales, con

“lenguas radiolúcidas” características de HP. Como conclusión, la hipofosfatasa debe considerarse como una entidad clínica para descartar en niños que presentan pérdida temprana de dientes. La presencia de este cuadro clínico es en general suficiente para realizar el diagnóstico de HP de la niñez.

Palabras clave: hipofosfatasa, pérdida prematura de dientes, isoenzima no específica de tejido de la fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina ósea, infancia.

Abstract

CLINICAL CASE: CHILDHOOD HYPOPHOSPHATASIA. CLINICAL FOLLOW-UP
Hypophosphatasia (HP) is a congenital disease, caused by mutations with loss of function in the gene ALPL that encodes the non-specific tissue isoenzyme of alkaline phosphatase (TNSALP). Its clinical expression displays considerable variability, from cases of intrauterine death due to severe alteration of bone mineralization, to cases with only early loss of teeth. We report the case of a male, diagnosed as odontohypophosphatasia at 30 months of age due to early loss of teeth and abnormally low levels of alkaline phosphatase, without signs of rickets or bone deformities. During follow-up, up to 13 years of age, he presented symptoms consistent with mild infantile HP such as tiredness when walking, lack of

*E-mail: seijomarianita@gmail.com

gait coordination, and pain in lower limbs, especially after physical activity. Due to the appearance of bimalleolar edema and poor response to treatment with calcitonin and anti-inflammatory drugs, infectious and / or rheumatic pathologies were ruled out. Periostitis without pyrophosphate crystal detection was diagnosed by tibial and fibular biopsy.

Radiological controls during follow up showed metaphyseal wrist enlargement, lack of remodeling of metacarpals, periosteal flaking in the

tibia and fibula and hypomineralization in the tibial metaphysis, with "radiolucent tongues"; characteristic of HP. In conclusion, hypophosphatasia should be considered as a clinical entity in children who present early loss of teeth. The presentation of this clinical case is generally sufficient to make the diagnosis of childhood HP.

Key words: *hypophosphatasia, premature loss of teeth, non-specific isoenzyme of alkaline phosphatase tissue, bone alkaline phosphatase, childhood.*

Introducción

La hipofosfatasa (HP) es una enfermedad hereditaria metabólica ósea causada por mutaciones con pérdida de función en el gen ALPL que codifica la isoenzima no específica de tejido de la fosfatasa alcalina (TNSALP). Hasta el momento se han encontrado más de 300 mutaciones de la TNSALP.^{1,2} La alteración de la función de TNSALP se refleja en niveles plasmáticos disminuidos de la fosfatasa alcalina (FA).³ El diagnóstico de esta enfermedad está basado en los hallazgos clínicos y radiológicos junto con valores bajos de FA en sangre y se completa con el análisis genético. La deficiencia de TNSALP también conduce a elevadas concentraciones de algunos sustratos urinarios y plasmáticos que pueden usarse como marcadores de diagnóstico. Estos biomarcadores incluyen pirofosfato orgánico (PPI), piridoxal-5'-fosfato (PLP) y fosfoetanolamina (PEA). La acumulación de PPI, por déficit de la actividad de pirofosfatasa de la TNSALP, altera la formación de los cristales de hidroxiapatita, inhibiendo la mineralización ósea y causando aumento de los niveles circulantes de calcio y fósforo.^{2,4} La expresión clínica es muy variable, desde casos de muerte intraútero por alteración grave de la mineralización ósea, hasta pacientes con caída temprana de la dentición exclusivamente. Pueden presentar una amplia gama de signos y síntomas esqueléticos: pérdida prematura de dientes, dolor óseo, raquitismo,

craneosinostosis, deformidades esqueléticas, fracturas y espolones osteocondrales.⁵ En las formas más severas, las manifestaciones extraesqueléticas incluyen compromiso respiratorio, convulsiones, alteración de la movilidad y retraso del crecimiento y desarrollo.⁶⁻⁹ Existen cinco formas diferentes de hipofosfatasa: perinatal letal y benigna, infantil, del niño o juvenil, del adulto y la odontohipofosfatasa.³ La mayoría de los casos perinatales e infantiles tienen un patrón de herencia autosómica recesiva, mientras que las formas que aparecen en la niñez o adultez pueden tener tanto un patrón de herencia autosómica dominante como recesiva.¹⁰

La odontohipofosfatasa (odontoHP) se caracteriza por síntomas o manifestaciones odontológicas aisladas, siendo esta entidad el espectro más leve de las HP. El diagnóstico de odontoHP se realiza sobre la base de la pérdida no traumática de piezas dentales asociadas a las características bioquímicas de la HP. Las anomalías frecuentemente observadas en esta entidad clínica incluyen la formación anormal del cemento y del esmalte, aumento de los espacios pulpares y pérdida prematura de dientes primarios.¹¹ El diagnóstico de odontoHP se realiza sobre la base de la pérdida temprana no traumática de piezas dentales, sin signos clínicos ni radiológicos de HP, asociado a leve disminución de la FA o al aumento de los precursores de las FA o a una combinación de ambos.¹¹



Los síntomas odontológicos aparecen temprano y una determinación de FA en el momento del inicio de la sintomatología realiza el diagnóstico de la enfermedad.¹¹

Se describe a continuación el caso clínico de un paciente con HP del niño cuyos signos clínicos comenzaron a la edad de 2 años y 6 meses con caída prematura de los dientes, y su seguimiento a 10 años.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 2 años y 6 meses de edad con diagnóstico presuntivo de odontoHP, derivado para su evaluación ósea. Como antecedente había presentado a los 18 meses pérdida de un incisivo inferior central sin traumatismo previo, y posteriormente la pérdida de 6 piezas dentarias más. Se descartaron los diagnósticos de leucemia e histiocitosis. La anatomía patológica (AP) de la pieza dentaria informó: pieza dentaria con superficie acementaria, compatible con hipofosfatasia. Como antecedente familiar, una tía paterna había sufrido pérdida de piezas dentarias en la infancia. Al examen físico presentaba: talla: 89 cm (percentilo: 52) y peso: 13,9 kg (percentilo: 50) y no tenía deformidades óseas. En los estudios radiológicos se descartaron signos de raquitismo y la radiografía de cráneo no presentaba signos de craneoestenosis. Los valores de laboratorio en ese momento fueron: calcemia: 9,7 mg% (VR: 8,9-10,5 mg%); fosfatemia: 7,1 mg% (VR: 4,0-6,2 mg%); FA: 40 UI/L (VR: 100-400 UI/L) y calciuria de 3,6 mg/kg/día (VR:<4 mg/kg/día).

A los tres años y medio ya había perdido 8 incisivos y el premolar izquierdo inferior. Recibía fluoruro de sodio en gotas diarias, dieta láctea habitual para su edad y, por su patología de base, no recibía suplementación con vitamina D (VD). En esta etapa, el paciente refería cansancio al caminar e incoordinación en la marcha. A los 4 años comenzó con disfunción de la motricidad fina y del lenguaje, momento en que se le diagnosticó disfunción cerebral mínima, e inició tratamiento con una psicomotricista.

A los 5 años y medio inició tratamientos odontológicos para colocar prótesis dentales y se le realizaron topicaciones de flúor cada 3 meses. En la radiografía de mano y muñeca realizada a los 5 años y 6 meses de edad se observa ausencia de la cintura diafisaria de los huesos del metacarpo que presentan superficie irregular con zonas radiolúcidas y corticales finas (Figura 1). A los 6 años y medio se le diagnosticó epilepsia parcial simple y se le indicó tratamiento con carbamazepina, cuya dosis fue ajustada por el neurólogo durante todo el período de seguimiento.

Manifestaciones osteoarticulares

A los 7 años y medio presentó dolor en miembros inferiores (mayor intensidad en tobillos) al caminar, correr o jugar a la pelota, con edema bimalleolar y sin signos de flogosis. Se descartó patología infecciosa y reumática.



Figura 1. En radiografía de mano y muñeca realizada a los 5 años y 6 meses de edad se observa ausencia de la cintura diafisaria de los huesos del metacarpo que presentan superficie irregular con zonas radiolúcidas y corticales finas.

En las radiografías de miembros inferiores realizadas a los 7 años de edad se observan en tibia y peroné zonas radiolúcidas metafisarias proximales descritas en la HP como “lenguas metafisarias radiolúcidas” y hojaldrado del periostio, signo de periostitis (Figura 2). En el centellograma óseo se evidenció hipercaptación en tobillo derecho. Se indicó reposo, férula de yeso y antiinflamatorios sin resolución del cuadro. A los 9 años, al continuar el cuadro se realizó biopsia ósea de tibia y peroné que fue informada como periostitis. Debido al dolor, el paciente comenzó tratamiento con calcitonina nasal 50 UI/día, terapia física y antiinflamatorios no esteroides (talni-

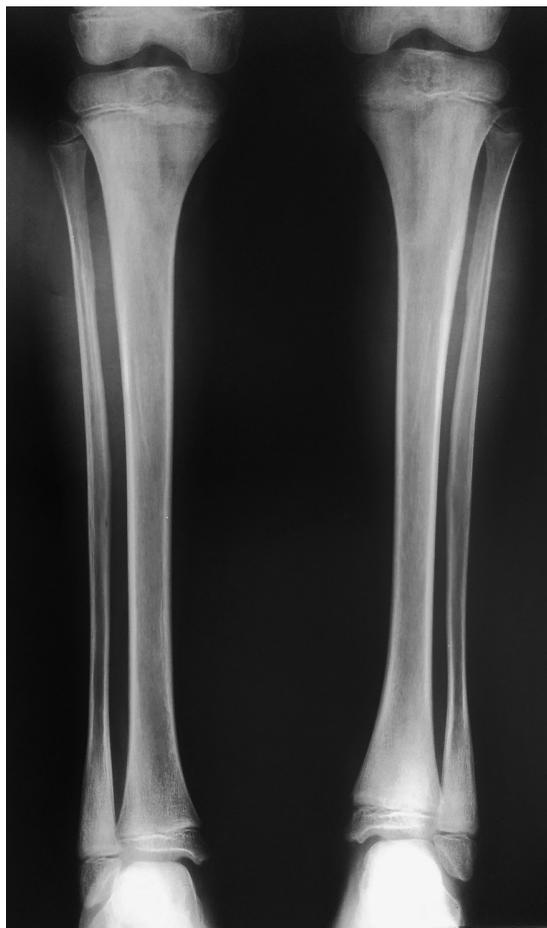


Figura 2. En radiografías de miembros inferiores realizadas a los 7 años de edad se observan, en tibia y peroné, zonas radiolúcidas metafisarias proximales descritas como “lenguas metafisarias radiolúcidas” y hojaldrado del periostio, signo de periostitis.

flumato). Se suplementó con VD por hallarse valores de deficiencia severa de VD (valor de 25 hidroxivitamina D [25OHD] =10 ng/ml). La sintomatología continuó y durante este período siguió con tratamiento con calcitonina, VD y alternativamente ibuprofeno, indometacina, sales de magnesio y complejo vitamínico B, con respuesta parcial del dolor. A los 12 años se repitió la biopsia centrándose en la posibilidad de artropatía por cristales de PPI; la AP arrojó nuevamente periostitis.

Durante todo este período y hasta el control de 13 años, mantuvo su peso y talla en percentilos normales para la edad. La densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar y esqueleto total fue normal para la edad, aunque debajo del promedio (Z-score entre -0,5 y -1,5), durante el período prepuberal. Durante el desarrollo puberal, la DMO de columna lumbar se incrementó significativamente, alcanzado valores de Z-score =+1, 0.

Evolución de los parámetros bioquímicos

Entre los 2 años y medio y los 12 años, el paciente presentó valores de calcemia entre 9,3-10,4 mg%; un valor aumentado de fosfatemia al momento de la primera consulta (7,1 mg%) que luego descendió y se mantuvo en valores entre 4,2-6,2 mg%; y calciuria con valores entre 1,1-3,6 mg/kg/día, con excepción de un incremento a los 10 años de 5,8 mg/kg/día, probablemente relacionado con un valor elevado de 25OHD (52 ng/ml), bajo la suplementación con VD, indicada por deficiencia grave. La FA se mantuvo en valores disminuidos entre 17 y 41 UI/L hasta los 11 años. Se observó llamativamente aumento de los niveles de FA, coincidente con el comienzo del desarrollo puberal, a valores normales bajos (en un rango entre 126-206 UI/L) entre los 11 y 12 años (VR etapa puberal: 100-792 UI/L). La determinación urinaria de PEA mostró un valor de 1895 $\mu\text{mol/l}$ (VR: 18-150 $\mu\text{mol/l}$).

Los niveles de 25OHD oscilaron entre 10-32 ng/ml con un valor aumentado de 52 ng/ml,



expresado previamente. La hormona paratiroidea medio molecular (PTHmm) se encontró en valores entre 60-80 pg/ml (VR: 20-100 pg/ml).

Se solicitaron marcadores de remodelado óseo observando, en sangre, niveles de fosfatasa alcalina ósea (FAO) entre 10 y 20 UI/L hasta los 11 años y entre 42 y 90 entre los 11 y 12 años (VR: 32-408 UI/L). En orina se determinaron: telopéptido carboxilo-terminal del colágeno tipo I (CTX) entre los 9 y 10 años con valores entre 876 y 1623 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ creatinina (VR P1 prepuberal: 400-2500 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ creatinina) y a los 11 años valores entre 708 y 1320 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ creatinina (VR P2: 700-1700 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ creatinina); e hidroxiprolina entre los 5 y 12 años con valores entre 81 y 113 mg/g creatinina (VR: 66-130 mg/g creatinina).

Discusión

Se describe la evolución de un paciente con diagnóstico inicial de odontoHP a los 2 años y 6 meses de edad pero que, al analizar las manifestaciones posteriores durante el seguimiento hasta los 13 años, se clasificó como hipofosfatasa (HP) infantil leve.

El diagnóstico inicial de odontoHP se basó en la pérdida prematura de piezas dentarias y niveles bajos de FA, sin otras manifestaciones clínicas o de imágenes de afectación esquelética. Los niveles séricos de FA son un marcador bioquímico de la enfermedad y se correlacionan con la gravedad de esta, ya que se ha demostrado que cuanto más bajo es el nivel de actividad de FA sérica, más grave es la enfermedad.¹ El paciente presentó también un nivel aumentado de PEA, uno de los principales sustratos de TNSALP que, en pacientes con HP, puede observarse aumentado, ayudando al diagnóstico.¹³ Los signos clínicos, radiológicos y bioquímicos que presentaba el paciente, además del nivel aumentado de PEA, permitieron arribar al diagnóstico de la enfermedad.

En la odontoHP, las primeras piezas exfoliadas son los incisivos, tal como se vio en nuestro paciente. Las piezas dentarias pre-

sentan hipoplasia o aplasia del cemento, que es la causa de falta de anclaje de las raíces de las piezas dentarias al ligamento periodontal y, por lo tanto, de su pérdida prematura. También presentan alteración de la dentina e hipoplasia del esmalte. En las radiografías pueden observarse cámaras pulpares y conductos radiculares amplios y disminución del hueso alveolar, manifestaciones de la deficiente mineralización.¹⁴

Progresivamente, a partir de los 7 años y medio, nuestro paciente presentó síntomas clínicos compatibles con HP infantil, como cansancio al caminar, disminución de la movilidad, incoordinación en la marcha y dolor en miembros inferiores, los cuales aumentaban con la actividad física y deportiva. Al empeorar el dolor en miembros inferiores y con presencia de edema bimalleolar, se descartó patología reumática e infecciosa y se realizó biopsia ósea tibial con diagnóstico de periostitis. Se destaca que en ninguna de las biopsias realizadas se encontraron cristales de PPI, metabolito que se asocia al dolor y la inflamación en estos pacientes.¹⁵⁻¹⁷ Se ha descrito que los niños con HP refieren debilidad muscular y dolores en miembros inferiores, principalmente luego de realizar actividad física.¹⁶ Algunos casos presentan sintomatología más grave, similar al cuadro de osteomielitis crónica multifocal no bacteriana.¹⁸ La hipótesis del mecanismo fisiopatológico se basa en que la acumulación de fosfato de calcio estimularía las células del tejido conectivo, incluidos fibroblastos, provocando aumento en la síntesis de prostaglandinas. Estas moléculas son efectivos estimuladores de la inflamación y estarían implicadas en la sintomatología del dolor y en la disminución de la movilidad secundaria a este.¹⁶ En estudios de resonancia magnética nuclear se ha documentado hiperemia y edema en las metafisis de huesos largos (principalmente en miembros inferiores).¹⁹ Se ha observado que los pacientes sintomáticos con HP tratados con antiinflamatorios no esteroides (AINE) disminuyen los niveles

de prostaglandinas y suelen tener una mejoría significativa en la movilidad, la capacidad de realizar actividad física y en la disminución del dolor.¹⁵ Esta terapia podría acompañar al tratamiento específico de la HP para la disminución del dolor y la mejoría en la calidad de vida.

Durante el seguimiento, el paciente presentó complicaciones neurológicas diagnosticadas como disfunción cerebral mínima y epilepsia parcial simple, que fueron tratadas con una psicomotricista y carbamazepina, respectivamente. Aunque no está descrito en la HP infantil leve, en la forma severa de esta enfermedad se han reportado síndromes convulsivos probablemente asociados a déficit de B6.²⁰ Una de las acciones de la TNSALP es la desfosforilación de PLP (forma circulante predominante de la vitamina B6) a piridoxal (PL), lo que permite su ingreso en las células neuronales y participar en la generación de neurotransmisores. En la HP severa, los niveles de PLP se encuentran elevados, pero los niveles de PL están disminuidos, con insuficiente incorporación al sistema nervioso central, mecanismo sugerido para explicar las convulsiones por déficit de B6.²¹

En relación con los estudios realizados durante su seguimiento, la aparición de signos radiológicos como leve ensanchamiento metafisario en muñeca y “lenguas radiolúcidas” en las metáfisis tibiales, lo incluirían en una HP infantil leve, acentuando la necesidad de su seguimiento durante la adultez.¹¹ Las “lenguas radiolúcidas” metafisarias o signo de Bowdler son características de la HP y representan proyecciones del cartílago, que se extienden desde las placas de crecimiento en la metáfisis, debido al proceso de hipomineralización ósea.²

Los valores de DMO fueron normales tanto en columna lumbar como en esqueleto total, aunque debajo del promedio para la edad en la etapa prepuberal, similar a lo reportado en la literatura.^{15,17} Sin embargo, coincidiendo con el desarrollo puberal, la DMO de columna lumbar mostró un aumento del Z-score a va-

lores por encima del promedio, lo que podría indicar una mejoría en la mineralización a dicho nivel, aunque se requeriría mayor período de seguimiento para su confirmación.

En las determinaciones de los marcadores de remodelado óseo, solo la FA y la FAO mostraron valores disminuidos, aunque ambos presentaron aumentos durante el desarrollo puberal, pero en el rango inferior normal. Este aumento menor llama la atención pues no hemos encontrado reporte de aumento de la FA o FAO durante la pubertad, como habitualmente se observa en la población sana, pero cabe señalar que las mediciones fueron efectuadas en laboratorios con adecuado control metodológico y de valores de referencia. El CTX se mantuvo en valores normales. Esto coincide con la descripción del comportamiento de otros marcadores de resorción ósea como deoxipiridinolina (Dpyr) e hidroxiprolina en pacientes con HP.¹⁷ A nivel experimental, varios estudios *in vitro* en ratones *knockout* para FA, comparados con aquellos “wild type”, concluyeron que solo la mineralización ósea estaba afectada, pero no el estado funcional de los osteoblastos y osteoclastos por la falta de TNSALP. Esto explicaría los niveles normales de CTX.²²

En relación con los tratamientos implementados, el paciente recibió durante su seguimiento calcitonina nasal y diversos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el dolor, estos últimos por su documentado beneficio en esta patología. Antes del avance del tratamiento para la HP se ha reportado en casos aislados el uso de calcitonina y tiazidas para el manejo de la hipercalcemia, la hipercalcemia y la falta de mineralización ósea en estos pacientes.¹⁶ Nuestro paciente experimentó solo mejoría parcial al dolor e inflamación, por lo cual también se implementaron métodos de terapia física. Debido a la deficiencia de VD, posiblemente asociada al tratamiento con carbamazepina, se le agregó suplementación con VD, incrementando significativamente los niveles de 25OHD y la calciuria, por lo cual se



discontinúo dicha suplementación. Es importante remarcar que se sugiere evitar la suplementación con VD por su relación con hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipercalciuria.¹³

En los últimos años se ha desarrollado una terapia específica y exitosa para esta patología: la TNSALP recombinante (asfotasa alfa). Este producto para la HP de inicio pediátrico, perinatal/infantil y juvenil ya fue aprobado en Estados Unidos y Europa. En la Argentina, si bien hay casos tratados antes de su comercialización, aún no se han publicado sus resultados (Comunicación personal). Asimismo ha permitido realizar un tratamiento seguro y eficaz para esta patología en niños.²³ Su uso en pacientes con HP del adulto se encuentra en evaluación en ensayos clínicos.

Entendemos que la limitación de este caso clínico es la falta del estudio genético, el cual al día de la fecha se encuentra pendiente. Si bien es de gran ayuda para la confirmación de la enfermedad, no constituye requisito para su diagnóstico.²⁴ Por otro lado, como todo análisis de tipo retrospectivo presenta limitaciones, tales como la ausencia de datos y falta de seguimiento estricto del paciente.

Comprendemos que el hecho de reportar los datos de un solo paciente también es una limitación, sobre todo a la hora de mostrar el desarrollo clínico y de tratamiento. Por último, por tratarse de un paciente evaluado antes de los nuevos tratamientos para la HP, desconocemos si la terapia con la enzima de reemplazo hubiese logrado mejoras sustanciales como las reportadas.²³

Como conclusión, la exfoliación prematura de los dientes primarios puede ser la primera manifestación de esta grave afección y el odontólogo infantil desempeña un papel importante en el reconocimiento de las anomalías dentales y la derivación apropiada de los pacientes. El seguimiento a largo plazo permite la confirmación del diagnóstico de HP. Garantizar un diagnóstico temprano y controles evolutivos permitirán implementar medidas terapéuticas adecuadas y mejorar la calidad de vida para estos pacientes.

Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: marzo 2018.

Aceptado: junio 2018.

Referencias

1. Haliloglu B, Guran T, Atay Z, et al. Infantile loss of teeth: odontohypophosphatasia or childhood hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 2013; 172:851-3.
2. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:233-46.
3. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2017; 82:142-55
4. Millan JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* 2016; 98:398-416.
5. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone* 2015; 75:229-39.
6. Fodor A, Kenesei E, Szabo JA. Differential diagnosis of the low alkaline phosphatase activities. *Orv Hetil* 2017; 158:1003-7.
7. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab* 2017; 122:4-17.
8. Sağlam H, Erdöl S, Dorum S. Clinical and Genetic Findings of Turkish Hypophosphatasia Cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9:229-36.
9. Hollis A, Arundel P, High A, Balmer R. Current concepts in hypophosphatasia: case report

- and literature review. *Int J Paediatr Dent* 2013; 23:153-9.
10. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2:40.
 11. Mori M, DeArme SL, Weber TJ, Kishnani PS. Case series: Odontohypophosphatasia or missed diagnosis of childhood/adult-onset hypophosphatasia? - Call for a long-term follow-up of premature loss of primary teeth. *Bone Reports* 2016; 5:228-32.
 12. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
 13. Martos-Moreno GA, Calzada J, Couce ML, Argente J. Hypophosphatasia: Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options. *An Pediatr (Barc)* 2018; 88:356.
 14. van den Bos T, Handoko G, Niehof A, et al. Cementum and dentin in hypophosphatasia. *J Dent Res* 2005; 84:1021-5.
 15. Girschick HJ, Haubitz I, Hiort O, Schneider P. Long-term follow-up of bone mineral density in childhood hypophosphatasia. *Joint Bone Spine* 2007; 74:263-9.
 16. Girschick HJ, Seyberth HW, Huppertz HI. Treatment of childhood hypophosphatasia with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Bone* 1999; 25:603-7.
 17. Girschick HJ, Schneider P, Kruse K, Huppertz HI. Bone metabolism and bone mineral density in childhood hypophosphatasia. *Bone* 1999; 25:361-7.
 18. Girschick HJ, Mornet E, Beer M, Warmuth-Metz M, Schneider P. Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy. *BMC Pediatr* 2007; 7:3.
 19. Beck C, Morbach H, Wirth C, Beer M, Girschick HJ. Whole-body MRI in the childhood form of hypophosphatasia. *Rheumatol Int* 2011; 31(10):1315-20.
 20. Whyte MP. Hypophosphatasia: An overview For 2017. *Bone* 2017; 102:15-25.
 21. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p. T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* 2007; 40(6):1655-61.
 22. Wennberg C, Hessle L, Lundberg P, et al. Functional characterization of osteoblasts and osteoclasts from alkaline phosphatase knockout mice. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1879-88.
 23. Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 667-75.
 24. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366: 904-13.