

# Hipofosfatasa del adulto. Diagnóstico y tratamiento

Salud Avello Fernández, Juan José Alegre Sancho, Àngels Martínez Ferrer

Servicio Reumatología, Hospital Universitario Doctor Peset. València.

## RESUMEN

La hipofosfatasa (HPP) es una enfermedad genética rara que afecta al metabolismo óseo, caracterizada por unos niveles disminuidos de la enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP). Está causada por mutaciones en el gen que codifica la isoenzima (TNSALP). La TNSALP se expresa en el esqueleto, hígado, riñón y en los dientes en desarrollo. En la HPP, la acumulación extracelular de los sustratos naturales de la TNSALP, como el pirofosfato inorgánico, un inhibidor de la mineralización explica las complicaciones óseas, dentales y articulares, así como la pérdida de piezas dentales, el raquitismo, la osteomalacia y las artropatías por depósito de cristales de calcio.

Existen cinco formas clínicas con afección sistémica y síntomas muy heterogéneos además de una forma clínica con afección dental exclusivamente.

Hoy en día no existe ningún tratamiento farmacológico establecido para la HPP del adulto. Recientemente se ha aprobado el tratamiento enzimático sustitutivo con asfotasa alfa (TNSALP recombinante humana) para la forma pediátrica o de inicio en la infancia. El papel de este tratamiento en la HPP en adultos está siendo evaluado en ensayos clínicos.

**Palabras clave:** hipofosfatasa, metabolismo óseo, fosfatasa alcalina, fracturas, asfotasa alfa.

## ABSTRACT

Hypophosphatasia (HPP) is a rare inherited metabolic disease affecting bone metabolism, characterized by low levels of the tissue non-specific alkaline phosphatase (TNSALP). It is caused by mutations in the gene that codifies the isoenzyme TNSALP. The TNSALP is highly expressed in the skeleton, liver, kidney and developing teeth. In HPP, extracellular accumulation of TNSALP natural substrates, such as inorganic pyrophosphate, an inhibitor of mineralization, explains the dento-osseous and arthritic complications, as well as the premature loss of dental pieces, rickets, osteomalacia and arthropathies due to calcium crystal deposition.

There are five clinical forms with systemic involvement and very heterogeneous symptoms, as well as one clinical form which is exclusively dental.

Currently, there is no established pharmacological treatment for HPP in adults. Enzyme replacement therapy with asfotase alfa (recombinant human TNSALP) has recently been approved for the pediatric or childhood-onset form. The role of this treatment in HPP in adults is being evaluated in clinical trials.

**Key words:** hypophosphatasia, bone metabolism, alkaline phosphatase, fractures, asfotase alfa.

## INTRODUCCIÓN

La HPP fue descrita por primera vez en 1948 por el canadiense John C. Rathbun, que definió una anomalía esquelética caracterizada por unos hallazgos clínicos poco frecuentes, que incluía niveles muy bajos de fosfatasa alcalina (FA) y convulsiones.

Actualmente la HPP está reconocida como una rara alteración del metabolismo óseo y mineral, de carácter hereditario, causada por mutaciones en el gen *ALPL*, que codifica la isoenzima *tissue-nonspecific alkaline phosphatase* (TNSALP, [gen de la fosfatasa alcalina no específica de tejido]), con una disminución generalizada de la actividad de la FA <sup>[1]</sup>.

Sabemos que existen al menos 4 isoenzimas de FA en los seres humanos: la TNSALP que representa el 95% de la actividad sérica total de la FA y otras 3 isoenzimas especí-

ficas del tejido intestinal, placentario y de células germinales.

La TNSALP se expresa principalmente en el esqueleto, el hígado, el riñón y los dientes en desarrollo. Su función principal es la de hidrolizar pirofosfato inorgánico dando lugar a moléculas de fosfato inorgánico que se unen al calcio generando los cristales de hidroxiapatita. Por tanto, es una enzima esencial para el proceso de mineralización ósea y dental que posee un doble rol (Figura 1). Por un lado, aumenta el fosfato inorgánico que es un sustrato de la mineralización y, por otro, disminuye el pirofosfato inorgánico, que es un inhibidor de este proceso, resultando en un balance positivo para la formación de hueso <sup>[2]</sup>. En la HPP se produce un acúmulo de los sustratos naturales de TNSALP, destacando el pirofosfato inorgánico, inhibidor de la mineralización, que

al acumularse extracelularmente puede provocar una osteomalacia, por bloqueo de la propagación de los cristales de hidroxapatita, pérdida de dentición y artropatía o afección periarticular por depósito de cristales de calcio. El acúmulo de cristales de pirofosfato inorgánico promueve la formación de cristales de pirofosfato cálcico y su depósito en el cartílago articular [6,7].

La herencia dominante o recesiva de la HPP, con más de 400 mutaciones relacionadas, explica la enorme variabilidad de su expresión clínica. Las manifestaciones clínicas oscilan desde las formas muy graves, con ausencia de mineralización ósea al nacimiento, a formas leves, con afección dental exclusiva [5].

### EPIDEMIOLOGÍA

Es difícil estimar la incidencia real de la HPP. Si bien se trata de una enfermedad de distribución mundial, las tasas de prevalencia son muy variables, dependiendo de la gravedad clínica. La frecuencia puede variar entre las distintas poblaciones, siendo los menonitas canadienses los que presentan formas graves con mayor frecuencia, 1:2.500 nacimientos. En otros hospitales pediátricos de Canadá, se estima una prevalencia de HPP grave neonatal de 1:100.000 nacimientos. En Europa, las entidades más graves tienen una prevalencia que estimada de 1:300.000 nacimientos. En cuanto a las formas leves de herencia dominante, tienen una prevalencia de alrededor de 1:6.370 nacidos en Europa. En España, se estima que la prevalencia es de 1:3.100 nacimientos para las formas moderadas [5,7].

### FOSFATASA ALCALINA Y MINERALIZACIÓN

La mineralización esquelética está regulada no solo por los aumentos locales en la concentración de fosfatos inorgánicos, sino también por un segundo factor, el pirofosfato inorgánico. La demostración de la necesidad de que la FA se encuentre cerca del colágeno fibrilar para la biomineralización, explica que tejidos ricos en FA, como el hígado, el intestino y la placenta, no se calcifiquen.

La alteración de la mineralización de la matriz esquelética en los recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes, independientemente de la causa, interfiere en la formación de hueso endocondral e intramembranoso y ocasiona raquitismo. El inicio en los adultos causa osteomalacia. Casi todos los tipos de osteomalacia y raquitismo muestran niveles extracelulares bajos de calcio y/o fosfato inorgánico, y un incremento, aparentemente compensador, de la actividad de la FA ósea y circulante [3,4]. La HPP es una excepción.

La FA es una fosfomonoesterasa unida a la membrana que cataliza las reacciones de desfosforilación del pirofosfato inorgánico y otras moléculas. La TNSALP es especialmente abundante en hueso, hígado y riñón, pero también se expresa en placas de crecimiento, cartílago, dientes y cerebro. Sus principales sustratos fisiológicos son el pirofosfato

inorgánico y el piridoxal-5'-fosfato (metabolito activo de la vitamina B6) [6].

El piridoxal-5'-fosfato es un cofactor esencial en varios procesos bioquímicos, incluida la síntesis de los principales neurotransmisores (serotonina, dopamina, epinefrina, norepinefrina, ácido gamma-aminobutírico), y su desfosforilación defectuosa a piridoxal podrían explicar las convulsiones observadas en algunas formas de HPP. Hay evidencia reciente de que la TNSALP participa en el desarrollo del sistema nervioso central y en diferentes funciones cerebrales, y esto podría explicar la variedad de signos y síntomas neurológicos y psicológicos (desde convulsiones neonatales hasta dolor crónico, ansiedad, inquietud, y depresión) que se observan en las diferentes formas de HPP [8].

### GENÉTICA

El gen *ALPL*, que codifica a la TNSALP, es uno de los primeros genes funcionantes en el proceso de calcificación. Su estructura la forman 12 exones distribuidos a lo largo de 50kb en el cromosoma 1. La presencia de múltiples variantes que afectan a la función de este gen explica que se hayan descrito más de 400 mutaciones y justifica la gran heterogeneidad que presenta esta patología. Se ha podido confirmar que las mutaciones que ocurren en el dominio activo de la enzima tienen como consecuencia fenotipos menos severos comparado con aquellas mutaciones situadas en el resto de las regiones enzimáticas [7].

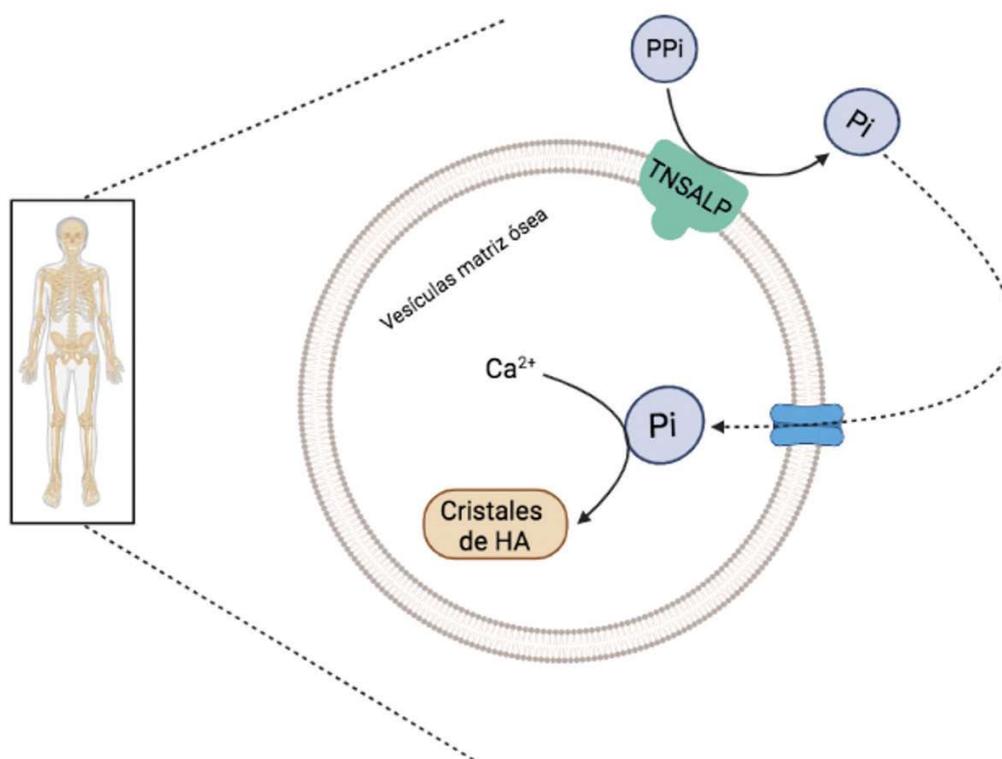
El riesgo de recurrencia en la descendencia de las formas severas es del 25%. En formas moderadas, puede ser del 25% (herencia recesiva), 50% (herencia dominante) o menos del 50% debido a la expresión variable de las formas dominantes [6].

### DIAGNÓSTICO DE HPP EN EL ADULTO

El diagnóstico de la HPP en la práctica clínica es un reto. Su baja prevalencia y el solapamiento con la sintomatología de otras patologías más prevalentes dificulta su identificación.

Existe gran heterogeneidad en la expresión clínica de la HPP en adultos, por lo que es necesario un alto índice de sospecha para su diagnóstico. La edad media de diagnóstico en adultos es alrededor de los 50 años. Prácticamente un tercio de los pacientes son asintomáticos en el momento del diagnóstico, que se realiza en base a la exploración física, los antecedentes familiares y los resultados de laboratorio [12].

La primera queja que suelen referir estos pacientes es dolor en el pie, consecuencia de fracturas de estrés en los metatarsianos y/o dolor en la cadera o muslo, debido a pseudofracturas o fracturas completas de fémur en la región subtrocantérica proximal y lateral. Así pues, en pacientes adultos que presenten fracturas de estrés o fracturas completas repetidas y alteraciones dentales, debería considerarse la determinación sérica de la FA. Además, los pacientes con HPP pueden presentar dolor articular, periarticular y muscular. La pérdida temprana de piezas dentarias es un signo



**Figura 1.** Doble función de la TNSALP (fosfatasa alcalina no específica de tejido) en la mineralización ósea y dental: Disminución del PPI (pirofosfato inorgánico) y aumento del Pi (fosfato inorgánico) (imagen adaptada de García-Fontana et al, 2019).

característico de la HPP<sup>[7]</sup>. Recientemente se ha descrito una mayor frecuencia de ansiedad y depresión en pacientes adultos con HPP. Aunque su causa no está bien establecida, se ha relacionado con el papel de la TNSALP en la síntesis de neurotransmisores como la serotonina y dopamina, a través de su efecto en el metabolismo de la vitamina B6.

El estudio radiológico es otro punto clave para el diagnóstico de la HPP, no solo para buscar los signos radiológicos típicos de esta enfermedad, sino para descartar otras patologías o situaciones clínicas concomitantes.

Las manifestaciones radiológicas más habitualmente descritas en la HPP del adulto son las fracturas de estrés en metatarsianos, pseudofracturas femorales (líneas de Looser-Milkman, típicas de la osteomalacia), osteopenia, condrocalcinosis y tendinitis cálcica.

A diferencia de las pseudofracturas observadas en otros tipos de osteomalacia, en la HPP aparecen de forma característica en el córtex medial o en el cuello femoral. Este tipo de fracturas cursa con dolor refractario en muslos y pies respectivamente. Además, estos pacientes suelen presentar retraso en la consolidación y complicaciones en la fijación de las fracturas<sup>[12]</sup>.

También podemos encontrar depósitos de cristales de pirofosfato cálcico y condrocalcinosis, además de tendinitis cálcica múltiple u osificación de ligamentos, similar a la que se produce en la hiperostosis anquilosante vertebral.

A nivel analítico, los niveles de FA en suero están reducidos de forma significativa y existe un aumento en los niveles de sus sustratos bioquímicos. Los valores de referencia para la determinación de la actividad total de la FA en pacientes adultos varían, en función de la técnica utilizada, entre 35-150 UI/L.

Por tanto, esta enfermedad debe sospecharse en pacientes que tengan unos niveles de FA reducidos de forma persistente en el tiempo. Sin embargo, la disminución de la FA no es patognomónica de la HPP. Existen otras condiciones que también se pueden asociar con una reducción de la actividad total de la FA (Tabla 1), o incrementar sus niveles, como el embarazo, patologías hepatobiliares, o fracturas recientes, pudiendo enmascarar el diagnóstico de HPP. Además, no hay que olvidar la variabilidad de la FA en función de la edad y el sexo del paciente a la hora de interpretar estos niveles.

Otro parámetro que se debe analizar es la fosfoetanolamina, ya que un aumento de sus niveles en orina apoya el diagnóstico de HPP. Los portadores heterocigotos de las formas severas suelen ser clínicamente normales, pero a veces muestran una actividad reducida de FA en suero y un aumento de la excreción urinaria de fosfoetanolamina. Por último, las concentraciones plasmáticas elevadas de piridoxal-5'-fosfato son un marcador sensible y específico de HPP<sup>[12]</sup>.

**Tabla 1: Causas más frecuentes de hipofosfatemia.**

Causas de hipofosfatemia
Anemia perniciosa o anemia grave
Cirugía de bypass cardíaco
Deficiencia/intoxicación de vitamina D
Deficiencia de zinc o magnesio
Enfermedad celiaca
Enfermedad de Wilson
Hipofosfatemia
Hipotiroidismo
Inanición
Mieloma múltiple
Osteogénesis imperfecta tipo II
Síndrome de Cushing
Trasfusión masiva

A diferencia de otras formas de raquitismo u osteomalacia, los pacientes con HPP con frecuencia presentan valores elevados de fosfato en suero, debido a un aumento de su reabsorción tubular. Por el contrario, en el adulto es muy infrecuente la hipercalcemia [13].

El siguiente paso es el estudio de biología molecular, que permite realizar un screening para identificar las variantes patogénicas del gen *ALPL*. Esta prueba es esencial para poder confirmar el diagnóstico y ofrecer el estudio prenatal a las familias afectadas por las formas severas de la enfermedad. Esta prueba se lleva a cabo secuenciando la región codificada por el gen en el genoma. Sin embargo, aunque hay algunas mutaciones que no se detectan debido a que se localizan en secuencias reguladoras o de intrones que no se codifican, la literatura apoya que, aproximadamente, un 95% de las mutaciones se detectan en las formas severas de HPP (perinatal e infantil). Los pacientes con formas leves suelen portar solo un alelo mutado. Esto podría explicarse por el fallo en la detección de la mutación del segundo alelo o por la expresión de la enfermedad en portadores heterocigotos [7,12].

La importancia en el diagnóstico de la HPP en el adulto radica en que el solapamiento entre manifestaciones clínicas y de otras patologías esqueléticas puede conducir a diagnósticos erróneos y a la instauración de tratamientos inadecuados. Así, la detección de una baja masa ósea que pueden presentar los pacientes adultos con HPP, junto con las fracturas de estrés, habitualmente conducen al diagnóstico de osteoporosis y al tratamiento con bisfosfonatos, que pueden aumentar el riesgo de fractura atípica de fémur.

**Tabla 2: Resumen de las claves en el diagnóstico de la HPP.**

Diagnóstico HPP
Niveles bajos de FA en suero
Aumento de los niveles de sustratos de la TNSALP (PLP, PPI y PEA)
Signos y síntomas sugestivos
Test genético del gen <i>ALPL</i>
Pruebas de imagen con detección de fracturas atípicas o de estrés
Pruebas radiológicas que muestren signos de condrocalcinosis
Ecografía renal con signos de nefrocalcinosis

PLP: piridoxal-5'-fosfato,  
PPI: pirofosfato inorgánico,  
PEA: fosfoetanolamina.

Otra enfermedad que debe formar parte del diagnóstico diferencial de la HPP es la osteogénesis imperfecta [14].

La elevación de los niveles de sustratos y la clínica sugestiva de HPP ayudan al diagnóstico de la enfermedad, que requiere siempre del análisis molecular para su confirmación (aunque hay pacientes con diagnóstico clínico que no presentan ninguna de las mutaciones descritas) [15].

### ABORDAJE TERAPÉUTICO

Recientemente se ha aprobado el tratamiento enzimático sustitutivo con asfotasa alfa para las formas de HPP graves de inicio pediátrico. El papel de este tratamiento en la HPP del adulto está siendo evaluado, por lo que, hasta la fecha, no disponemos de un tratamiento farmacológico establecido y es el tratamiento sintomático el pilar terapéutico básico, acompañado del tratamiento nutricional y de soporte [5,10].

Si existe deficiencia de vitamina D, se debe corregir con suplementos, bajo una estrecha monitorización para evitar aumentar la absorción de fosfato [8].

Las fracturas que a menudo se producen en esta entidad se pueden beneficiar, en su mayoría, de reparación y estabilización quirúrgica (intramedular con clavos), ya que existe de forma frecuente un retraso en la consolidación del foco de fracturas. Las manifestaciones clínicas debidas al depósito de cristales de pirofosfato cálcico o de hidroxapatita han demostrado una buena respuesta a antiinflamatorios no esteroideos o a infiltraciones locales con glucocorticoides [5,12,16].

Estudios publicados recientemente, demuestran que adultos con HPP tratados con teriparatida (PTH 1-34 o PTH 1-84), obtienen una mejoría del dolor y la movilidad, así como una mejora en la consolidación de las pseudofracturas y en los parámetros bioquímicos y densitométricos [9,10,17,18].

**Tabla 3: Resumen claves terapéuticas en la HPP del adulto.**

Manejo HPP del adulto
Multidisciplinar
Definición de objetivos realistas: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejoría del estatus funcional y calidad de vida</li> <li>- Alivio del dolor y reducción del cansancio</li> <li>- Mejoría de signos radiológicos</li> <li>- Reducción del número de fracturas y tiempo de curación</li> </ul>
Estrecho seguimiento y monitorización
Nutricional: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suplementación de vitamina D solo si deficiencia</li> <li>- Restricción de fosfato si hiperfosfatemia</li> <li>- Dieta normocalcémica</li> </ul>
Higiene dental
Médico: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Terapia enzimática sustitutiva con asfotasa alfa</li> <li>- Teriparatida</li> <li>- Romosozumab</li> </ul>
Quirúrgico: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estabilización y reparación de fracturas</li> </ul>

Sin embargo, otros autores apuntan que la teriparatida no se asocia con una respuesta bioquímica a largo plazo, indicando que la respuesta puede variar en función de la mutación de *TNSALP*. Actualmente, se considera que la teriparatida puede ser un tratamiento eficaz para algunas manifestaciones de la HPP del adulto, pero son necesarios más análisis <sup>[1]</sup>.

Un estudio reciente, que analizó el efecto de romosozumab (anticuerpo monoclonal anti-esclerostina) en 8 pacientes adultos con HPP, observó un aumento en el marcador de formación ósea propéptido N-terminal del colágeno tipo 1 (P1NP), así como una disminución del marcador de resorción ósea, el telopéptido C-terminal del colágeno 1 (CTX), acompañado de un aumento en la densidad mineral ósea de la columna lumbar <sup>[11,19]</sup>. Estos datos sugieren que el romosozumab puede ser una nueva diana terapéutica para la HPP.

## CONCLUSIONES

La HPP es una enfermedad con una gran heterogeneidad clínica en su presentación. Debe sospecharse ante la aparición de síntomas inespecíficos como dolor óseo, retraso en la consolidación de fracturas o empeoramiento marcado en la movilidad no atribuible a otras causas, junto con la confirmación de niveles bajos de FA.

Es fundamental seguir una rigurosa metodología para llegar a un diagnóstico definitivo: deben confirmarse los niveles bajos de FA sérica, las alteraciones radiológicas, la

acumulación de los sustratos de la FA (piridoxal-5' fosfato) y el análisis molecular.

La dificultad del diagnóstico se debe, en parte, al solapamiento fenotípico con otras alteraciones esqueléticas.

El manejo terapéutico se basa en medidas de soporte. La teriparatida es el único tratamiento farmacológico que ha demostrado mejoría en las manifestaciones esqueléticas.

La terapia enzimática sustitutiva (asfotasa alfa) es el único tratamiento efectivo y prometedor disponible actualmente para pacientes con HPP de inicio pediátrico, pero solo está aprobado para los casos graves perinatales o de inicio en la infancia. La utilidad de este tratamiento en la HPP en adultos está siendo investigada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Whyte, M. P. (2016). Hypophosphatasia aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(4), 233–46. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.14>
- Restrepo-Giraldo, L. M., Arévalo-Novoa, J., & Toro-Ramos, M. (2015). Metabolismo mineral y óseo: visión general y sus métodos de medición. *Medicina y Laboratorio*, 21(11–12), 511–38. <https://doi.org/10.36384/01232576.146>
- Murshed, M. (2018). Mechanism of Bone Mineralization. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(12), a031229. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031229>
- Karpen, H. E. (2018). Mineral Homeostasis and Effects on Bone Mineralization in the Preterm Neonate. *Clinics in Perinatology*, 45(1), 129–41. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.11.005>
- Martos-Moreno, G. A., Calzada, J., Couce, M. L., & Argente, J. (2018). Hipofosfatasa: manifestaciones clínicas, recomendaciones diagnósticas y opciones terapéuticas. *Anales de Pediatría*, 88(6), 356.e1-356.e11. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.06.004>
- Vimalraj, S. (2020). Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization. *Gene*, 754, 144855. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144855>
- Mornet, E. (2008). Hypophosphatasia. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 22(1), 113-27. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.11.003>
- Tournis, S., Yavropoulou, M.P., Polyzos, S.A., Doulgeraki, A. (2021) Hypophosphatasia. *J. Clin. Med.*, 10, 5676. <https://doi.org/10.3390/jcm10235676>
- Seefried, L., Rak, D., Petryk, A. & Genest, F. (2021). Bone turnover and mineral metabolism in adult patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Osteoporosis International*, 32(12), 2505-2513. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06025-y>
- Shapiro JR, Lewiecki EM. (2017). Hypophosphatasia in Adults: Clinical Assessment and Treatment Considerations. *J Bone Miner Res*;32(10):1977-80. doi: 10.1002/jbmr.3226. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28731215.
- Delgado-Calle, J., Pérez-Campo, F. & Riancho, J. (2014).

- Avances en el estudio de los mecanismos involucrados en la modulación de la expresión de esclerostina en células humanas. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 6(4), 103-8. <https://doi.org/10.4321/s1889-836x2014000400006>
12. Bianchi ML, Bishop NJ, Guañabens N, Hofmann C, Jakob F, Roux C, Zillikens MC; Rare Bone Disease Action Group of the European Calcified Tissue Society. (2020). Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment. *Osteoporos Int.*;31(8):1445-60. doi: 10.1007/s00198-020-05345-9. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32162014.
  13. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, Van Sickle BJ, Simmons JH, Edgar TS, Bauer ML, Hamdan MA, Bishop N, Lutz RE, McGinn M, Craig S, Moore JN, Taylor JW, Cleveland RH, Cranley WR, Lim R, Thacher TD, Mayhew JE, Downs M, Millán JL, Skrinar AM, Crine P, Landy H. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med*. 2012;366:904-913
  14. Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, Fujita KP, Bishop N, Salman NJ, Taylor J, Phillips D, McGinn M, McAlister WH. (2019). Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7-year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:93-105
  15. Simon S, Resch H, Klaushofer K, Roschger P, Zwerina J, Kocijan R. (2018). Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 20(11):69. doi: 10.1007/s11926-018-0778-5. PMID: 30203264.
  16. Guañabens N, Blanch J, Martínez-Díaz-Guerra G, Muñoz Torres M. (2018). Identificación de hipofosfatasa en la práctica clínica: manifestaciones clínicas y recomendaciones diagnósticas en pacientes adultos. *Medicina Clínica*. Volume 150, Issue 2- Pages 75-79. ISSN 0025-7753. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.040>.
  17. Schmidt, T.; Rolvien, T.; Linke, C.; Jandl, N.M.; Oheim, R.; Amling, M.; Barvencik, F. (2019). Outcome of teriparatide treatment on fracture healing complications and symptomatic bone marrow edema in four adult patients with hypophosphatasia. *JBMR Plus*, 3, e10215.
  18. Laroche M. (2012). Failure of Teriparatide in treatment of bone complications of adult hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int*. 90, 250.
  19. Seefried, L., Baumann, J., Hemsley, S., Hofmann, C., Kunstmann, E., Kiese, B., Huang, Y., Chivers, S., Valentin, M. A., Borah, B., Roubenoff, R., Junker, U. & Jakob, F. (2017). Efficacy of anti-sclerostin monoclonal antibody BPS804 in adult patients with hypophosphatasia. *Journal of Clinical Investigation*, 127(6), 2148-2158. <https://doi.org/10.1172/jci83731>.