

Primer reporte en Argentina de variante patógena en *DMP1* asociada a raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo

Gabriela Bastida^a, Flavia Ramirez^a, Georgina Exeni^a, Mailén Costa^a, Silvia A. Ávila^{a,b} 

RESUMEN

El raquitismo hipofosfatémico hereditario es una condición genética asociada con una mineralización ósea alterada causada por la deficiencia de fosfato. Produce deformidad esquelética y retraso del crecimiento en la infancia. Se describen diferentes patrones de herencia según el locus involucrado. Dado el solapamiento de los fenotipos y la dificultad en analizar genealogías reducidas, los estudios moleculares son importantes para establecer la causa genética y realizar el abordaje familiar. La forma recesiva del raquitismo hipofosfatémico (ARHR, OMIM #241520) es una condición extremadamente poco frecuente reportada en familias de origen europeo y de Oriente Medio. Las mutaciones con pérdida de función del gen *DMP1* (*dentin matrix acidic phosphoprotein 1*) se asocian al raquitismo hipofosfatémico hereditario tipo 1. En este artículo presentamos el primer reporte de una familia argentina con raquitismo hipofosfatémico hereditario por mutación en *DMP1*.

Palabras clave: raquitismo hipofosfatémico; *DMP1*.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02682>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02682.eng>

Cómo citar: Bastida G, Ramirez F, Exeni G, Costa M, Ávila SA. Primer reporte en Argentina de variante patógena en *DMP1* asociada a raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(2):e202202682.

^a Hospital Provincial Neuquén, Neuquén, Argentina; ^b Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue, Río Negro, Argentina.

Correspondencia para Silvia A. Ávila: silvia347@gmail.com

Financiamiento: este trabajo es parte de un estudio que recibió un subsidio de investigación de UltragenyxPharmaceutical Argentina, LATAM.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 11-4-2022

Aceptado: 20-7-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El raquitismo es una enfermedad del hueso en crecimiento que se observa en niños y adolescentes debida a la deficiencia de calcio, fosfato y/o vitamina D. Conduce a una mineralización inadecuada del tejido osteoide a nivel de la placa de crecimiento y la matriz ósea.¹ Aunque el raquitismo nutricional sigue siendo un importante problema de salud mundial, la descripción de formas hereditarias de raquitismo ha aumentado con la tecnología que permite identificarlas. Las condiciones genéticas incluyen el raquitismo dependiente de vitamina D y el raquitismo hipofosfatémico hereditario (RHH).^{2,3}

El RHH produce deformidad esquelética y retraso del crecimiento. Los pacientes presentan deformidades de las extremidades inferiores y defectos dentales. Algunos pacientes adultos desarrollan entesopatía con la calcificación de tendones y ligamentos, que puede involucrar los ligamentos espinales con pérdida de los movimientos de flexión y extensión del tronco, rotación del cuello y compresión medular.

Los genes asociados con el RHH intervienen en el mantenimiento del equilibrio adecuado de fosfato a través de la regulación directa o indirecta de la proteína FGF23 (codificada por el gen *FGF23*). Esta proteína normalmente inhibe la reabsorción renal de fosfato. Se describen diferentes formas de herencia según el locus involucrado.

El raquitismo ligado al cromosoma X (XLHR, OMIM #307800) es la forma hereditaria más frecuente. Tiene una incidencia estimada en 1 en 20 000 nacidos vivos y una prevalencia de 1,7 por 100 000.^{2,4} Se asocia con mutaciones en el gen *PHEX*.

Las otras formas hereditarias de raquitismo han sido descritas en pocas familias y no se ha podido establecer su prevalencia.^{2,4}

La forma recesiva del raquitismo hipofosfatémico (ARHR) se asocia a mutaciones en *DMP1* (MIM*600980) y en *ENPP1* (MIM*173335). Las primeras publicaciones de ARHR se realizaron en la década de los 70.^{3,5,6} Lorenz-Depiereux y cols. describieron en 2006⁷ lo que hoy se reconoce como raquitismo hipofosfatémico hereditario tipo 1 asociado a mutaciones en *DMP1* (ARHR1, # OMIM 241520).

El gen *DMP1* (*dentin matrix acidic phosphoprotein 1*) codifica para la proteína DMP1, una fosfoproteína ácida de la matriz extracelular y miembro de la familia de glicoproteínas que se unen a las integrinas. Es fundamental para la

mineralización adecuada del hueso y la dentina.⁸ Interactúa con *PHEX* para ejercer un control negativo sobre FGF23. Las mutaciones que producen pérdida de función de *DMP1* o de *PHEX* causan, entre otros efectos, un aumento de FGF23 y la hipofosfatemia que caracteriza al RHH.^{6,9}

En este artículo presentamos el primer reporte de caso de raquitismo hipofosfatémico hereditario autosómico recesivo tipo 1 en Argentina.

CASO CLÍNICO

El caso índice es un niño de 1 año y 8 meses al momento de la primera consulta, segundo hijo de una pareja formada por una mujer de 35 y un hombre de 37 años. Ambos se refirieron como sanos y consanguíneos (primos en segundo grado). Completa la hermandad una niña de 13 años sin alteraciones fenotípicas y con parámetros de laboratorio normales. La familia proviene de una pequeña localidad de una provincia argentina que actualmente tiene una población de 3000 habitantes y al menos las cuatro generaciones precedentes nacieron y residieron allí.

El paciente fue derivado a la consulta por baja talla, trastornos de la marcha y caídas frecuentes. Al examen físico se observó la baja talla ya descrita (-3,42 DE) y *genu varo* (distancia intercondílea de 4,9 cm). El resto de la antropometría estaba dentro de límites normales para la edad y sexo. El desarrollo neurológico era normal.

El estudio radiológico mostró la presencia del *genu varo* y ensanchamiento metafisario especialmente en miembros inferiores, con irregularidades epifisarias y aspecto desflechado de las metafisis (*Figura 1*); edad ósea correspondiente a 1 año y 6 meses.

La ecografía renal y de vías urinarias no mostró alteraciones. Los estudios de laboratorio mostraron valores de calcemia 8,2 mg/dl (VR 9,4-10,8); fosfatemia 2,3 mg/dl (VR 4,5-6,2); creatinina 0,45 mg/dl (VR 0,30-0,60); fosfatasa alcalina 630 UI/L (VR 136-169); hormona paratiroidea (PTH) 143 pg/ml (VR 10-60); determinación de vitamina D2 28,6 ng/ml (suficiencia 31-80); índice calciuria/creatininuria 0,05 (punto de corte para confirmar hipercalciuria: 0,7); reabsorción tubular de fosfato 65 % (VR mayor de 85 %); reabsorción tubular máxima de fosfato a la tasa de filtración glomerular (TmP/GFR) 1,9 (VR: 3,6 a 7,6); pH 7,38; bicarbonato 23,9 mEq/L; exceso de base -1,1; sodio 140 mEq/L; potasio 4,8 mEq/L; cloro 101 mEq/L.

FIGURA 1. Radiografía de miembros inferiores con metáfisis ensanchadas y con aspecto desflechado



La evaluación de la audición fue normal.

Por los datos clínicos, radiológicos y bioquímicos, se sospechó el diagnóstico de RHH y se inició el tratamiento con sales de fósforo y calcitriol.

El estudio genético de secuenciación de nueva generación (NGS) de un panel de genes vinculados con RHH (*ALPL*, *CLCN5*, *CYP27B1*, *CYP2R1*, *DMP1*, *ENPP1*, *FAH*, *FGF23*, *KL*, *PHEX*, *SLC34A1*, *SLC34A3*, *VDR*) mostró la presencia de una variante patogénica en *DMP1* en homocigosis: Chr4:88.578.183 G>C (o alternativamente c.55-1G>C - ENST00000339673). La detección fue corroborada por técnica de Sanger. Esta variante presenta un cambio nucleotídico en un sitio aceptor de *splicing*.

Según las reglas del American College of Medical Genetics para la clasificación de variantes puntúa para las reglas PVS1 (variante con pérdida de función), PM2 (extremadamente baja frecuencia en controles sanos) y PP5

(reportada en ClinVar con una estrella asociada a HRAR tipo 1 por dos suscriptores).

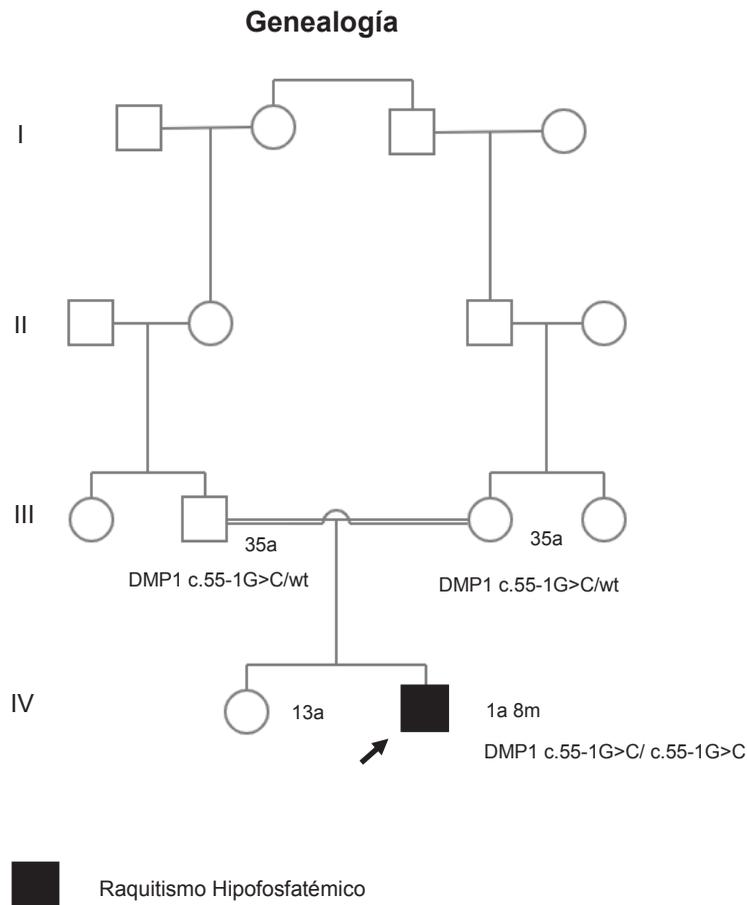
Esta variante es la originariamente descrita por Lorenz-Depiereux y cols. segregando en una de las tres familias que reportan al momento de describir la asociación de *DMP1* con la forma recesiva de raquitismo hiofosfatémico.^{7,10}

El estudio de ambos progenitores por técnica de Sanger confirmó su estado de portadores de la mutación. El examen clínico y bioquímico de ambos estuvo dentro de parámetros de normalidad.

DISCUSIÓN

DMP1 se identificó originalmente como una proteína de matriz extracelular;¹¹ pertenece a la familia SIBLING, que incluye sialoproteína (BSP), osteopontina (OPN), matriz fosfoglicoproteína extracelular (MEPE) y sialofosfoproteína de dentina (DSPP).¹² *DMP1* contiene dominios ácidos que juegan un papel importante en la mineralización nucleando la formación de

FIGURA 2. Genealogía de la familia reportada. Nótese la consanguinidad parental



cristales de hidroxapatita.¹³ En su estudio, Feng¹⁴ mostró que los ratones sin *DMP1* presentaban raquitismo hipofosfatémico. En los seres humanos, la pérdida de función de ambas copias de *DMP1* se asocia con hallazgos clínicos, de laboratorio y radiológicos similares a los que pueden encontrarse en la forma ligada al X o en la forma autosómica dominante. Se ha reportado haploinsuficiencia en portadores heterocigotos: hipofosfatemia leve, bajo TRP y osteomalacia focal, sin deformidades esqueléticas típicas del raquitismo.

El fenotipo de las formas recesivas de raquitismo hipofosfatémico se solapan con la forma ligada al X por mutaciones del gen *PHEX*. El análisis genealógico no siempre revela el mecanismo de herencia, ya que a veces se presenta un caso índice sin antecedentes familiares. En las formas recesivas, ambos padres son portadores y el riesgo de recurrencia es del 25 % para nuevos hijos de la pareja. El riesgo de afección para los descendientes de los

afectados es extremadamente bajo mientras no se emparejen con otro portador.

Cuando la afección resulta de mutaciones en el gen *PHEX*, la herencia es dominante ligada al cromosoma X. Afecta tanto a varones como a mujeres, pero se espera mayor variabilidad en la presentación en mujeres. Los varones afectados no pueden transmitir la condición a sus hijos varones, mientras que las mujeres pueden transmitirla tanto a hijos varones como a mujeres.¹⁵

El raquitismo hipofosfatémico hereditario autosómico dominante se asocia con mutaciones activantes de *FGF23*. En estos casos, una copia de un gen alterado en cada célula es suficiente para causar el trastorno. El riesgo de recurrencia es del 50 % para los descendientes de los individuos afectados.

CONCLUSIÓN

El RHH presenta heterogeneidad genética y el patrón de transmisión descrito puede

corresponder, según el locus involucrado, a formas dominantes, recesivas o dominante ligada al cromosoma X.

Presentamos una familia con un único individuo afectado y la detección en homocigosis de la variante patógena DMP c.55-1G>C. Este diagnóstico permitió realizar el asesoramiento genético correspondiente a una forma recesiva de la condición.

Esta es la tercera familia descrita con esta mutación en la bibliografía y este es el primer reporte de ARHR tipo 1 en Argentina. ■

REFERENCIAS

- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008; 122(2):398-417.
- Gentile C, Chiarelli F. Rickets in Children: An Update. *Biomedicine*. 2021; 9(7):738.
- Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic Causes of Rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017; 9(Suppl 2):88-105.
- MedlinePlus. Hereditary hypophosphatemic rickets. [Acceso: 12 de abril de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/hereditary-hypophosphatemic-rickets/>
- Baker LR, Stamp TC. Autosomal recessive hypophosphataemia. *Arch Dis Child*. 1989; 64(8):1209.
- Chanchlani R, Nemer P, Sinha R, Nemer L, et al. An Overview of Rickets in Children. *Kidney Int Rep*. 2020; 5(7):980-90.
- Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages A, Amyere M, et al. **DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis.** *Nature Genet*. 2006; 38(11): 1248-50.
- National Center for Biotechnology Information. DMP1 Dentin matrix acidic phosphoprotein 1 [*Homo sapiens* (human)] [Acceso: 12 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1758#gene-expression>
- Bacchetta J, Bardet C, Prié D. Physiology of FGF23 and overview of genetic diseases associated with renal phosphate wasting. *Metabolism*. 2020; 103S:153865.
- National Center for Biotechnology Information. ClinVar. [Acceso: 23 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/8574/>
- George A, Sabsay B, Simonian PA, Veis A. Characterization of a novel dentin matrix acidic phosphoprotein. Implications for induction of biomineralization. *J Biol Chem*. 1993; 268(17):12624-30.
- Fisher LW, Torchia DA, Fohr B, Young MF, Fedarko NS. Flexible structures of SIBLING proteins, bone sialoprotein, and osteopontin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 280(2):460-5.
- He G, Dahl T, Veis A, George A. Nucleation of apatite crystals in vitro by self-assembled dentin matrix protein 1. *Nat Mater*. 2003; 2(8):552-8.
- Feng JQ, Ward LM, Liu S, Lu Y, et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet*. 2006; 38(11):1310-5.
- MedlinePlus. Hereditary hypophosphatemic rickets: Causes. [Acceso: 12 de abril de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/hereditary-hypophosphatemic-rickets/#causes>