

## CASO CLÍNICO

1. Médico residente ginecología y obstetricia, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8933-4379>
2. Médico residente ginecología y obstetricia, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9410-1399>
3. Médico ginecoobstetra, especialista en medicina materno fetal, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9143-1006>

### Correspondencia:

Leidy Salazar Cadena

✉ [leidy2135@gmail.com](mailto:leidy2135@gmail.com)

Citar como: Salazar L, di Filippo F, Aragón R. Hipofosfatasa prenatal: hallazgos ecográficos y diagnósticos. Rev peru ginecol obstet. 2025;71(4). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v71i2825>

# Hipofosfatasa prenatal: hallazgos ecográficos y diagnósticos

## Prenatal hypophosphatasis: ultrasound findings and diagnosis

Leidy Salazar Cadena<sup>1</sup>, Fiorella di Filippo Fontalvo<sup>2</sup>, Rafael Leonardo Aragón Mendoza<sup>3</sup>

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v71i2825>

### RESUMEN

La hipofosfatasa es una displasia ósea causada por mutaciones en el gen ALPL que afectan la mineralización ósea. La inespecificidad de los hallazgos ecográficos y su superposición con otras displasias óseas dificultan el diagnóstico prenatal. Se presenta el caso de una gestante de 37 años con embarazo de 20 semanas y hallazgos ecográficos sugestivos de displasia ósea severa con sospecha de letalidad. Se realizó amniocentesis con cariotipo prenatal normal. Se realizó cesárea a las 38 semanas, obteniéndose un recién nacido vivo con micromelia y tórax hipoplásico. Los estudios postnatales evidenciaron fosfatasa alcalina disminuida y el análisis genético confirmó una mutación homocigota c.892G>A p.(Glu298Lys) en el gen ALPL, estableciendo el diagnóstico de hipofosfatasa prenatal.

**Palabras clave:** Hipofosfatasa; Diagnóstico Prenatal; Ultrasonografía Prenatal; Displasias Óseas.

### ABSTRACT

Hypophosphatasa is a skeletal dysplasia caused by mutations in the ALPL gene that impair bone mineralization. The nonspecific nature of ultrasound findings and their overlap with other skeletal dysplasias make prenatal diagnosis challenging. We report the case of a 37-year-old pregnant woman at 20 weeks' gestation with ultrasound findings suggestive of severe skeletal dysplasia with suspected lethality. Amniocentesis showed a normal prenatal karyotype. A cesarean section was performed at 38 weeks, resulting in a live newborn with micromelia and a hypoplastic thorax. Postnatal studies revealed decreased alkaline phosphatase levels, and genetic testing identified a homozygous c.892G>A p.(Glu298Lys) mutation in the ALPL gene, confirming the diagnosis of prenatal hypophosphatasa.

**Keywords:** Hypophosphatasa; Prenatal Diagnosis; Ultrasonography, Prenatal; Osteochondrodysplasias.

### INTRODUCCIÓN

Las displasias óseas representan un grupo heterogéneo de alteraciones genéticas que comprometen el desarrollo del tejido osteocondral y se clasifican en más de 400 subtipos<sup>(1)</sup>. Dentro de este grupo se encuentra la hipofosfatasa (HPP), una enfermedad metabólica hereditaria causada por mutaciones en el gen ALPL que provocan disminución de la actividad de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNAP).

La deficiencia de esta enzima genera acumulación de pirofosfato inorgánico (PPi), un inhibidor de la mineralización ósea, lo que interfiere con la adecuada formación del hueso y contribuye a sus manifestaciones musculoesqueléticas y sistémicas<sup>(2)</sup>.

La HPP presenta un amplio espectro clínico que abarca desde formas severas prenatales hasta fenotipos leves diagnosticados en la edad adulta. Puede originarse por mutaciones de novo o por herencia autosómica dominante o recesiva del gen ALPL. La forma perinatal es infrecuente y se estima que ocurre en uno de cada 100.000 a 300.000 nacidos vivos<sup>(3)</sup>. El pronóstico depende de la severidad de la enfermedad y del compromiso respiratorio asociado a hipoplasia pulmonar.



El objetivo de este artículo es presentar el caso clínico de un feto con displasia ósea severa con criterios ecográficos sugestivos de letalidad y diagnóstico postnatal de hipofosfatasa prenatal, describiendo los hallazgos ecográficos y el proceso diagnóstico para contribuir a la literatura disponible sobre esta entidad infrecuente.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 37 años, primigestante, con embarazo de 20 semanas, remitida al Hospital Militar Central en Bogotá, Colombia, centro de referencia en medicina materno fetal, para realizar ecografía de detalle anatómico tras hallazgo previo de huesos largos cortos en ecografía realizada a las 18 semanas. La paciente y su pareja no presentaban antecedentes personales ni familiares de enfermedades genéticas ni consanguinidad. No se contaba con ecografía del primer trimestre y los estudios prenatales realizados durante el primer trimestre estaban dentro de la normalidad. Al examen físico la paciente ingresó asintomática, con signos vitales dentro de límites normales con examen gineco obstétrico sin hallazgos patológicos con un útero grávido, altura uterina acorde a la edad gestacional y un feto único vivo en presentación cefálica.

En la ecografía prenatal detallada se identificó cabeza fetal con discreta dolicocefalia, índice cefálico de 73%, mineralización ósea conservada de la calota craneana y desarrollo cerebral dentro de parámetros normales. La evaluación torácica mostró circunferencia torácica en percentil 25

durante el segundo trimestre, disminuyendo a un valor menor al percentil 5 en el tercer trimestre. El corazón fetal sin alteraciones estructurales, con relación circunferencia cardíaca/circunferencia torácica mayor de 0,6 en el tercer trimestre. En las extremidades se evidenció micromelia con huesos largos displásicos (fémur, tibia, peroné, húmero, cúbito y radio), con longitud menor al percentil 1 y angulación de fémur, húmero y tibia. La ecogenicidad ósea se encontraba conservada, sin evidencia de hipomineralización. Las manos y pies no presentaban malformaciones y los movimientos fetales se encontraban dentro de la normalidad. Ante los hallazgos ecográficos con sospecha diagnóstica de displasia ósea severa con criterios ecográficos sugestivos de letalidad, se consideraron como diagnósticos diferenciales osteogénesis imperfecta tipo II, displasia tanatofórica y acondrogénesis. Se indicó el estudio invasivo de aneuploidías con cariotipo bandeado G siendo un feto euploide 46,XX y la ausencia de hipomineralización sin disponibilidad de panel para displasias óseas prenatal dificulto establecer una entidad específica durante la gestación. Se realizaron como estudios ecográficos complementarios ecocardiografía fetal siendo normal; neurosonografía en III trimestre con una adecuada osificación de la tabla ósea y neurodesarrollo ecográfico del sistema nervioso central normal.

Ante la sospecha de displasia ósea se brindó consejería multidisciplinaria a la paciente y su familia, incluyendo valoración por psiquiatría, psicología y trabajo social, con discusión del pronóstico fetal y las opciones de manejo según la legislación

TABLA 1. TABLA COMPARATIVA DE VALORES QUE CONDICIONAN SOSPECHA DE DISPLASIA ÓSEA LETAL Y HALLAZGOS ECOGRÁFICOS II, III TRIMESTRE Y RECIÉN NACIDO.

Medidas	Valores que condiciona displasia ósea letal	Ecografía II trimestre	Ecografía III trimestre
Hallazgos ecográficos II, III trimestre y recién nacido			
Semanas de Gestación		20 semanas	34 semanas
Longitud de fémur		19.9 mm, menor percentil 1	44.8 mm, menor percentil 1
circunferencia abdominal		146 mm	312 mm
Circunferencia torácica		133 mm, percentil 25-50	225 mm, percentil 25-5
Marcadores Ecográficos de Displasia ósea Letal			
Micromelia Severa	Presente	Presente	Presente
Mineralización ósea pobre	Presente	Ausente	Ausente
Circunferencia torácica	Menor percentil 5	Ausente	Presente
Relación circunferencia torácica/Abdominal	Menor 0,8	0,9 Ausente	0,7 Presente
Relación circunferencia cardíaca/tórax	Mayor 0,6	0,50 Ausente	0,64 Presente
Relación longitud del fémur/circunferencia abdominal	Menor 0,16	0,13 Presente	0,14 Presente
Polihidramnios severo y / o Hidrops fetal	Presente	Ausente	Ausente



vigente. La gestación continuó con seguimiento por medicina materno fetal mediante ecografía obstétrica seriada y evaluación del bienestar fetal durante el tercer trimestre el cual se realizó mediante la toma de perfil biofísico y doppler fetoplacentario seriado sin evidenciar cambios del patrón hemodinámico fetal. A las 38 semanas la paciente presentó trabajo de parto con actividad uterina regular y se realiza cesárea por solicitud materna obteniéndose recién nacido vivo de sexo femenino, peso de 3.205 g, talla de 47 cm y APGAR 8/9/9.

Tras el nacimiento, el recién nacido requirió hospitalización en unidad de cuidado intensivo neonatal con soporte ventilatorio no invasivo por dificultad respiratoria del recién nacido; al examen físico del recién nacido se evidenció prominencia frontal, paladar ojival y acortamiento de extremidades. Los estudios radiológicos mostraron densidad ósea disminuida, ensanchamiento de metáfisis y epífisis proximales de huesos largos y encorvamiento de los fémures. Los laboratorios evidenciaron niveles disminuidos de fosfatasa alcalina. El estudio genético mediante panel NGS para displasias esqueléticas identificó una variante patogénica homocigota c.892G>A p.(-Glu298Lys) en el gen ALPL, confirmando el diagnóstico de hipofosfatasa perinatal. Durante la hospitalización recibió manejo multidisciplinario

con valoración por neonatología, pediatría, genética y servicios de apoyo de la unidad de cuidado intensivo neonatal con posterior alta y seguimiento ambulatorio.

## DISCUSIÓN

La hipofosfatasa es una enfermedad genética infrecuente causada por mutaciones en el gen ALPL que producen deficiencia de la fosfatasa alcalina no específica de tejido, enzima fundamental para la mineralización ósea<sup>(2)</sup>. Esta alteración genera acumulación de pirofosfato inorgánico y otros sustratos que inhiben la formación normal del hueso<sup>(4)</sup>. Se han descrito más de 400 mutaciones en el gen ALPL, lo que explica la amplia variabilidad clínica de la enfermedad, que abarca desde formas severas prenatales hasta presentaciones leves diagnosticadas en la edad adulta<sup>(5)</sup>.

La sospecha diagnóstica prenatal suele surgir a partir de hallazgos ecográficos compatibles con displasia ósea, generalmente identificados durante el segundo o tercer trimestre del embarazo<sup>(5,6)</sup>. Entre los hallazgos más frecuentes se encuentran hipomineralización ósea, deformidades craneales, disminución de la circunferencia torácica, acortamiento y angulación de los huesos largos y, en algunos casos, fracturas intrauterinas<sup>(5,6)</sup>. Sin embargo, estos hallazgos no son exclusivos de la

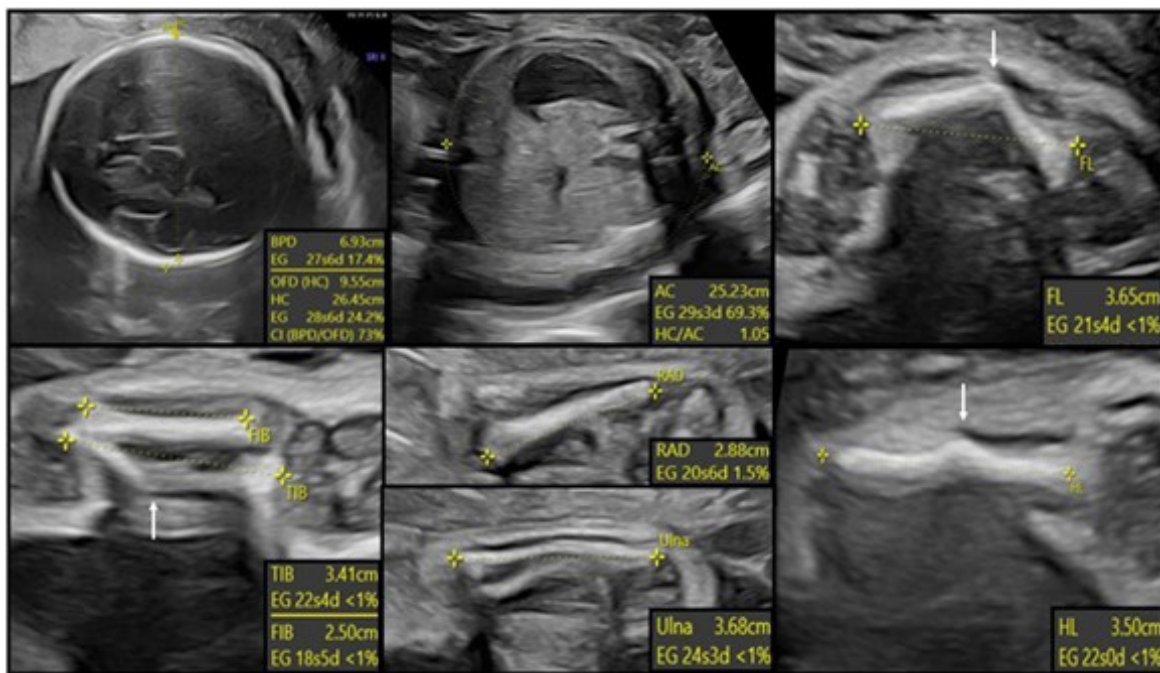


FIGURA 1. ECOGRAFÍA PRENATAL: SE EVIDENCIA MICROMELIA CON HUESOS LARGOS (FÉMUR, TIBIA, PERONÉ, HÚMERO, CÚBITO Y RADIO) DISPLÁSICOS CON ACORTAMIENTO Y ARQUEAMIENTO (FLECHA BLANCA EN FÉMUR, HÚMERO Y TIBIA); ECOGENICIDAD ÓSEA CONSERVADA.

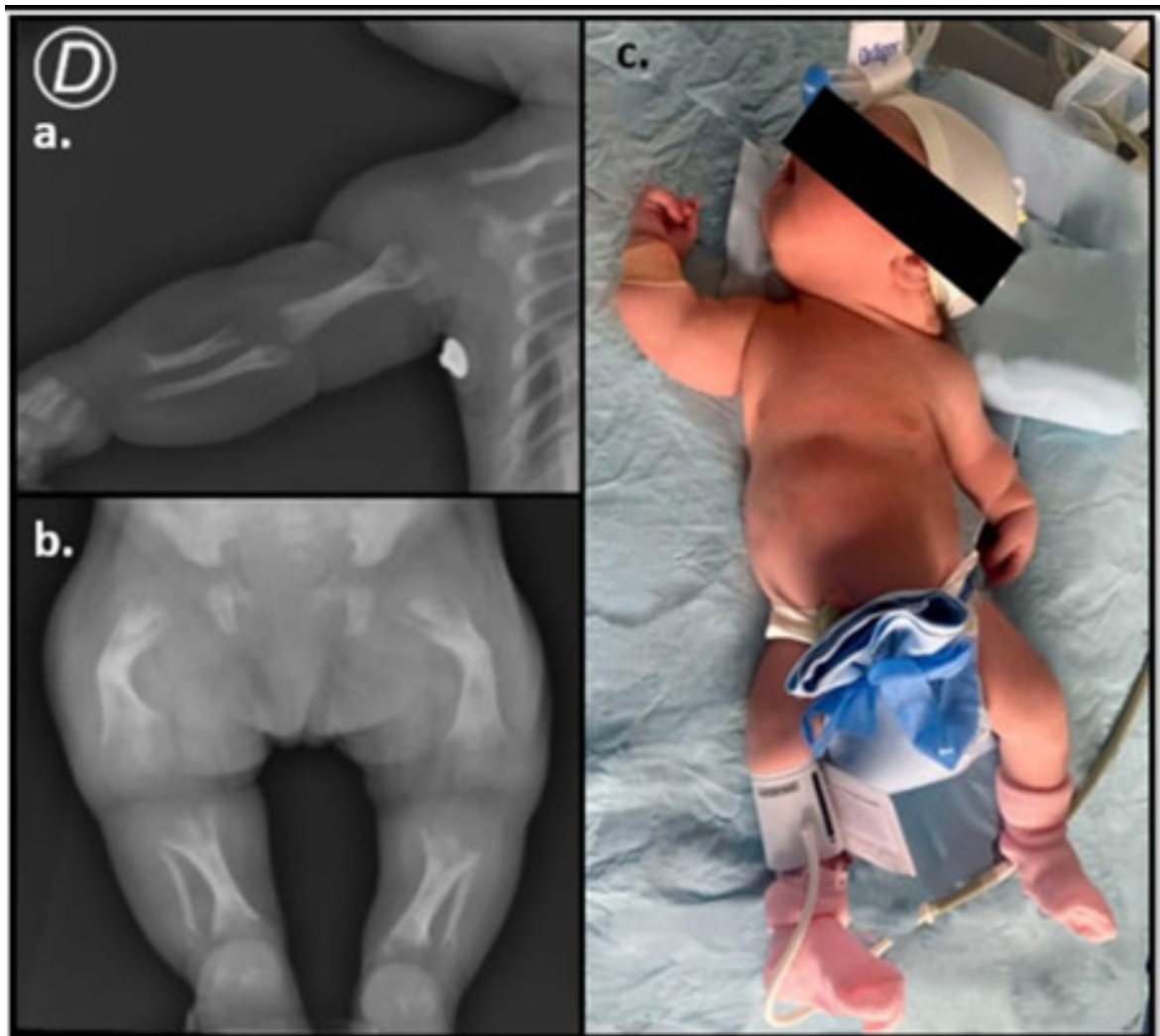


FIGURA 2. RADIOGRAFÍA EXTREMIDADES RECIÉN NACIDO: A. ENSANCHAMIENTO Y FALTA DE OSIFICACIÓN DE METÁFISIS Y EPÍFISIS PROXIMALES HÚMERO, RADIO Y CUBITO; DENSIDAD ÓSEA DISMINUIDA. B. ENSANCHAMIENTO Y FALTA DE OSIFICACIÓN DE METÁFISIS Y EPÍFISIS PROXIMALES FÉMUR, TIBIA, PERONÉ; ENCORVAMIENTO DE LAS DIÁFISIS MEDIAS EN FÉMUR; DENSIDAD ÓSEA DISMINUIDA. C. PRESENTACIÓN FENOTÍPICA DE RECIÉN NACIDO CON HIPOFOSFATASIA PRENATAL.

hipofosfatasa y pueden observarse en múltiples displasias esqueléticas, lo que dificulta la caracterización etiológica prenatal<sup>(7,8)</sup>.

La literatura sobre diagnóstico prenatal de hipofosfatasa es limitada. Tongsong et al. describieron un caso diagnosticado en el segundo trimestre en el que la ecografía mostró acortamiento severo de las extremidades y disminución de la osificación ósea, hallazgos sugestivos de displasia esquelética severa compatible con hipofosfatasa congénita<sup>(9)</sup>. Estos hallazgos son comparables con los observados en nuestro caso, donde la presencia de micromelia y alteraciones en la morfología de los huesos largos orientó inicialmente hacia una displasia ósea severa.

Durante el primer trimestre los signos ecográficos suelen ser inespecíficos, aunque se ha descrito aumento de la translucencia nucal en ausencia de anomalías estructurales mayores<sup>(6)</sup>. A partir del segundo trimestre pueden identificarse hallazgos más evidentes como micromelia, angulación de huesos largos y tórax hipoplásico, este último asociado con mal pronóstico debido al riesgo de hipoplasia pulmonar<sup>(5,6)</sup>.

Las displasias esqueléticas fetales constituyen un grupo de enfermedades con gran heterogeneidad genética y fenotípica<sup>(8)</sup>. En algunos casos el diagnóstico prenatal puede confirmarse mediante estudios moleculares en líquido amniótico. Popa-Todirenchi et al. reportaron un caso en



el que el análisis genético dirigido en amniocitos permitió identificar una variante patogénica del gen ALPL durante la gestación<sup>(10)</sup>; sin embargo, la disponibilidad de paneles para displasias óseas prenatales son recursos limitados, de alto costo, su resultado prenatal puede demorar lo que limita las decisiones clínicas prenatales oportunas

El diagnóstico prenatal de hipofosfatasa continúa siendo un desafío debido a su variabilidad fenotípica y a la superposición de hallazgos ecográficos con otras displasias esqueléticas<sup>(11)</sup>. En nuestro caso, la ausencia de hipomineralización evidente y la no disponibilidad oportuna de estudio genético prenatal para displasias óseas dificultan la caracterización específica durante la gestación, por lo que el diagnóstico definitivo se estableció en el periodo postnatal mediante los hallazgos fenotípicos, estudios radiológicos y estudio genéticos complementarios.

## CONCLUSIÓN

La hipofosfatasa prenatal es una entidad infrecuente cuya sospecha diagnóstica surge ante hallazgos ecográficos de displasia ósea fetal. Sin embargo, debido a la variabilidad clínica de la enfermedad, estos hallazgos no son específicos y pueden superponerse con otras displasias esqueléticas.

Entre los hallazgos ecográficos descritos se incluyen aumento de la translucencia nucal en el primer trimestre y, a partir del segundo trimestre, hipomineralización ósea, huesos displásicos, angulación de huesos largos, micromelia y tórax hipoplásico.

Ante la inespecificidad de los hallazgos prenatales, es fundamental un abordaje multidisciplinario que incluya evaluación ecográfica detallada, asesoría genética y planificación del estudio postnatal en centros de referencia para lograr una caracterización etiológica precisa y orientar adecuadamente el manejo y la consejería perinatal. Este reporte contribuye a la literatura disponible sobre hipofosfatasa prenatal y resalta la importancia de considerar esta entidad dentro del diagnóstico diferencial de las displasias esqueléticas fetales.

## INFORMACIÓN SOBRE EL ARTÍCULO

**Recibido:** 9 de enero 2026

**Aprobado:** 9 de marzo 2026

**Publicación en línea:** 16 de marzo 2026

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Fuente de financiamiento:** Autofinanciado.

### Declaración de uso de inteligencia artificial (IA):

Los autores declaran no haber utilizado herramientas de IA para la elaboración del artículo.

**Aspectos éticos:** Se solicitó autorización al representante legal del recién nacido (mamá del paciente) con consentimiento informado por escrito para publicar el caso. El estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación del Hospital Militar Central. Se tomaron precauciones para garantizar la confidencialidad de la información y el anonimato del paciente. El registro fotográfico fue tomado por los autores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milks KS, Hill LM, Hosseinzadeh K. Evaluating skeletal dysplasias on prenatal ultrasound: an emphasis on predicting lethality. *Pediatr Radiol.* 2017;47(2):134-145. doi:10.1007/s00247-016-3725-5.
2. Whyte MP. Hypophosphatasia—Aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233-246. doi:10.1038/nrendo.2016.14.
3. Yavropoulou MP, Polyzos SA, Doulgeraki A. Hypophosphatasia. *J Clin Med.* 2021;10(23):5676. doi:10.3390/jcm10235676.
4. Millán JL, Plotkin H. Hypophosphatasia—pathophysiology and treatment. *Actual Osteol.* 2012;8(3):164-182. PMID: 25254037
5. Wenkert D, McAlister WH, Coburn SP, Zerega JA, Ryan LM, Ericson KL, et al. Hypophosphatasia: nonlethal disease despite skeletal presentation in utero. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2389-2398. doi:10.1002/jbmr.467.
6. Offiah AC. Differential diagnosis of perinatal hypophosphatasia: radiologic perspectives. *Pediatr Radiol.* 2019;49(1):3-22. doi:10.1007/s00247-018-4236-6.
7. Gehring B, Meyer M, Rupperecht T, et al. Perinatal hypophosphatasia: diagnosis and detection of heterozygote carriers within the family. *Clin Genet.* 1999;56(4):313-317. doi:10.1034/j.1399-0004.1999.560409.x.
8. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A.*



2019;179(12):2393-2419. doi:10.1002/ajmg.a.61366

9. Tongsong T, Pongsatha S. Prenatal sonographic diagnosis of congenital hypophosphatasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(3):252-254. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.12030252
10. Popa-Todirenchi A, et al. Prenatal diagnosis and early management of hypophosphatasia: a case report. *Case of the Month.* 2019. Disponible en: [https://www.neonet.ch/application/files/3515/7364/9837/COTM\\_2019\\_11.pdf](https://www.neonet.ch/application/files/3515/7364/9837/COTM_2019_11.pdf)
11. Guguloth A, Aswani Y, Anandpara KM. Prenatal diagnosis of hypophosphatasia congenita using ultrasonography. *Ultrasonography.* 2016;35(1):83-86. doi:10.14366/usg.15008.