

HIPERFOSFATASEMIA TRANSITORIA DE LA INFANCIA. A PROPÓSITO DE DOS CASOS. Caso clínico

Lilia Uzcátegui-Saughí

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: La hiperfosfatasemia transitoria benigna de la infancia (HTI) describe un aumento temporal pero significativo de las fosfatasas alcalinas (FA) séricas en niños y adolescentes, sin enfermedad hepática u ósea, que se normalizan semanas o meses después. Presentación de dos casos de HTI.

Métodos: Se presentan las características clínicas, de laboratorio, la densidad mineral ósea (DMO) y se realiza revisión de la literatura.

Casos Clínicos: Se estudiaron dos casos de HTI. **Caso clínico 1.** Niña de 7.6 años con antecedente de artritis reumatoide infantil y déficit ponderal. Los últimos 4 meses ha sufrido infección respiratoria de vías altas, sin otras alteraciones clínicas, bioquímicas, ni densitométricas, excepto los valores de FA (1650U/L), logrando normalización de FA (240 U/L) al año de seguimiento. **Caso clínico 2.** Niño de 10,1 años, con sobrepeso sin patologías previas y niveles altos de FA (1200 U/L), con evolución favorable y espontánea a los 8 meses (260 U/L)

Conclusiones: La HTI es una enfermedad autolimitada y benigna que se resuelve espontáneamente. Afecta a los niños, sin evidencia clínica o de laboratorio de trastorno óseo, hepático o endocrino. Cursa con elevación de las FA que pueden llegar a ser 3-20 veces por encima de los valores normales para la edad, y la mayoría de las veces, se normalizan antes de los 4 meses. La etiología es desconocida, pero su hallazgo en el contexto de virosis respiratorias y gastrointestinales indica una probable etiología infecciosa. Conocer la benignidad de esta entidad es determinante para evitar exploraciones complementarias innecesarias a nuestros pacientes.

Palabras claves: Hiperfosfatasemia; Fosfatasas alcalinas.

ABSTRACT

Objective: To report two cases of benign transient hyperphosphatasemia of infancy (BHTI).

Methods: Clinical, laboratory finding and bone mineral density (BMD) results are presented and the literature about BHTI is reviewed.

Clinical Cases: We studied two cases of BHTI. **Case 1.** Girl of 7.6 years old with a history of rheumatoid arthritis and weight deficit. The last 4 months she has suffered upper respiratory tract infection, without other clinical, biochemical, or densitometric alteration except for high alkaline phosphatase (ALP) values (1650 U/L). ALP values were normalized spontaneously one year later. **Case 2.** Male child of 10.1 years old, overweight, without personal pathologies, with high levels of ALP (1200U/L) wich showed a favorable and spontaneous normalization at 8 months (260 U/L).

Conclusions: The BHTI is a benign self-limited disease that resolves spontaneously, without clinical or laboratory evidence of bone, liver or endocrine disorder. It courses with elevation of ALP, 3-20 times above normal values for age, and most of the time are normalized within 4 months. The exact etiology is unknown, but their finding in the context of respiratory and gastrointestinal viruses, indicates a probable infectious etiology. The BHTI should be considered in the diagnostic evaluation of hyperphosphatasemia in order to avoid unnecessary tests.

Keywords: Hyperphosphataemia; Alkaline phosphatase.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de hiperfosfatasemia transitoria benigna de la infancia (HTI) se establece por los hallazgos de una elevación marcada pero transitoria de los niveles de fosfatasas alcalinas (FA) durante la infancia y adolescencia, en ausencia de otros hallazgos clínicos o

paraclínicos de enfermedad ósea o hepática¹⁻⁴. El nivel de FA en suero cambia con la edad; se encuentra discretamente elevado durante los 3 primeros meses de vida, variable en la edad infantil y aumenta en la pubertad dos a tres veces por encima del nivel adulto durante 1 o 2 años. Este aumento es relacionado con el

Artículo recibido en: Noviembre 2009. Aceptado para publicación en: Diciembre 2009.

Dirigir correspondencia a: Dra. Lilia Uzcátegui. @hotmail.com

estirón de hueso durante la pubertad. El embarazo es otra condición fisiológica que causa incrementos de la FA hasta tres veces por encima de niveles normales, debido a la producción aumentada de FA por tejidos fetales y placentarios.

La elevación de la FA generalmente es un hallazgo incidental durante una rutina de laboratorio o en niños con varias enfermedades de la infancia; los niveles de FA generalmente retornan a la normalidad en pocos meses han descrito casos aislados de normalización en tiempos mayores; La HIT no es una entidad que genere peligro para la vida y es considerada como un fenómeno benigno y autolimitado^{4,5}. La patogénesis de esta condición no se ha definido todavía; un aumento de la síntesis de FA estimulado por la vitamina D fue sugerido por Crofton⁶, quien estudió 35 niños con HTI encontrando un aumento en FA, tanto de la isoenzima hepática como de la ósea, más un aumento en la concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D. La vitamina D puede estimular ambas isoenzimas ya que están codificadas por un solo gen en el cromosoma 1. Otro mecanismo posible es un déficit en la depuración de FA de la circulación, lo que parece ser el mecanismo más probable. Esto podría deberse a infecciones virales⁴ o al exceso de residuos siálicos en la molécula⁷. La presencia de la isoenzima ósea, de la fragmentada de origen hepático⁸ y las isoformas atípicas de FA¹¹ se consideran evidencia de una disminución del aclaramiento de la FA en enfermedades virales. Van Hoof and De Broe⁹ and Crofton⁶ encontraron un momento pico estacional de diagnóstico (agosto a diciembre) de HTI en los niños.

La HTI se ha descrito en niños con leucemia y linfoma¹⁰ y después del trasplante hepático¹¹. El curso es similar a la HTI en niños sin malignidad o trasplante, con la excepción de un niño que había recibido un trasplante y cuyos niveles séricos de FA se normalizaron tardíamente, después de 16 meses. La hiperfosfatemia benigna también ha sido

reportada en adultos¹². Un tipo familiar asintomático persistente de hiperfosfatemia fue descrito en una familia con un patrón sugestivo de herencia autosómica dominante¹³. Otra forma de hiperfosfatemia persistente familiar se asoció con retraso mental y convulsiones; esta forma parece ser heredada como un rasgo autosómico recesivo y estuvo presente antes del inicio de la terapia anticonvulsiva.

En los últimos años ha venido apareciendo mayor número de casos en la literatura, probablemente debido al mayor interés que se presta a esta entidad y a su frecuencia en la práctica clínica.

CASOS CLÍNICOS

Se estudiaron dos casos con elevación brusca de la fosfatasa alcalina (FA) de causa desconocida, en ambos casos se realizaron las siguientes determinaciones sanguíneas: hemograma, fórmula y recuento leucocitario, glucosa, nitrógeno ureico, creatinina, proteínas totales y fraccionadas, transaminasas séricas, calcio, fósforo, parathormona (PTH) y niveles de isoenzima ósea de FA. De manera adicional se realizó densitometría ósea de cuerpo total y ecografía abdominal.

Casos 1: Escolar, femenina de 7,6 años, prepupal, se le practica analítica de rutina por un cuadro de dolor abdominal inespecífico, detectándose una cifra de fosfatasa alcalina de 1.650 U/L, con antecedente personal de artritis reumatoide infantil e infecciones respiratorias altas recurrentes, sin antecedentes familiares de interés, sin ingesta de medicación en las semanas previas. El dolor abdominal cedió espontáneamente a los pocos días. Exploración: Peso 17,200 gr. (p 3). Talla 1,20 cm (p 50). No hallazgos patológicos en la exploración por órganos. Se realizaron pruebas de laboratorio que se muestran en las tablas I y II, observándose un perfil general normal, metabolismo calcio-fósforo y PTH normales.

Tabla I. Resultados de exámenes de laboratorio de los dos casos

Casos	Hb (g %)	Hto (%)	Leuc (mm ³)	Plaquet (mm ³)	Urea (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	CT (mg/dL)	TG (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	AST U/L	ALT U/L	Ac. Úrico (mg/dL)
1	12,0	36	9.800	456.000	29	0,6	204	147	94	30	24	2,8
2	12,8	38,4	8.400	368.000	26	0,5	180	110	88	24	18	2,5

Tabla II. Resultados de estudios metabólicos de los dos casos

Casos	FA basal (U/L)	FA final (U/L)	FAO basal (U/L)	FAO final (U/L)	Calcio mg/dl	Fósforo mg/dl	DMO g/cm ²	PTH pg/ml	AST (U/L)	ALT (U/L)
1	1650	240	578,60	137,0	10,2	4,7	1.082	40	18	36
2	1200	260	334,82	130,0	9,7	3,8	0.990	42	16	32

FA: fosfatasa alcalina; FAO: fosfatasa alcalina ósea PTH: paratohormona; (AST): aspartato-aminotransferasa; (ALT): alanina-aminotransferasa.

Caso 2: Escolar masculino de 10,1 años, peso: 56,00 (> p97) talla: 1,44 cm (p90) IMC: 27,05 con acantosis nigricans en cuello, estadio puberal tanner II, sin antecedentes patológicos, referido por hallazgo bioquímico de elevación de FA y sobrepeso, con transaminasas, creatinina, calcio, fósforo, PTH y hemograma normales, densitometría ósea acorde a su edad (Tablas I y II). En ambos pacientes se midió la isoenzima ósea de la FA observándose aumento de la misma. Las FA se normalizaron transcurridos 12 meses desde el diagnóstico, como se muestra en la tabla de cronología sérica de FA (Tabla III).

Tabla III. Cronología de normalización de los niveles séricos de la fosfatasa alcalina.

CRONOLOGÍA	Caso 1	Caso 2
Al momento del diagnóstico	1655	1250
1 mes	1650	1200
3 meses	1130	650
6 meses	980	597
8 meses	760	260
12 meses	240	—

Tabla IV. Criterios diagnósticos de hiperfosfatemia transitoria de la infancia

- Edad menor de 5 años
- Síntomas variables aparentemente no relacionados que van desde la normalidad hasta síndrome severos neurológicos o gastrointestinales
- Ausencia de lesión ósea o hepática en la exploración física
- Ausencia de analítica de alteración ósea o hepática a excepción del aumento espectacular de la fosfatasa alcalina.
- Elevación de las isoenzimas óseas y hepáticas de la fosfatasa alcalina
- Normalización de los valores de las fosfatasa antes de los 4 meses.

Tomado de Kraut, 1985⁵

DISCUSIÓN

La fosfatasa alcalina (FA) es un éster ortofosfórico hidrolasa que interviene en la fosforilación y desfosforilación de diversos metabolitos a nivel hepático así como en el proceso de mineralización ósea. Presenta diversas isoenzimas genéticamente diferentes y codificadas en cuatro locis independientes¹. Estas isoenzimas son: la FA de células germinales, FA placentaria, FA intestinal y la FA de tejido inespecífico, que se presenta en hueso, hígado, pulmón, riñón, glándula adrenal y leucocitos^{1,14}.

En la población pediátrica, en condiciones fisiológicas, la FA total está constituida en un 85% por la fracción ósea y en un 15% por la fracción hepática¹⁵. Los niveles aumentan en la pubertad dos a tres veces su valor y permanecen sobre los valores de los adultos durante uno o dos años, este aumento esta en relación con el brote de crecimiento de la pubertad y es más precoz y de menor magnitud en las mujeres que en los varones. En ambos casos, el aumento de la FA es a expensas de la fracción ósea originada por la mayor actividad osteoblástica característica de estas etapas¹, alcanzando al final de la pubertad, los valores característicos de la población adulta¹².

Se han descrito diversas formas de hiperfosfatemia en la infancia¹⁶:

- Hiperfosfatemia transitoria benigna (la más frecuente)
- Hiperfosfatemia familiar persistente sintomática o asintomática
- Hiperfosfatemia persistente no familiar
- Hiperfosfatemia secundaria a determinadas patologías: malformaciones esqueléticas, anomalías faciales, Paget juvenil que se asocia a un incremento del recambio óseo.

La forma más frecuente es la denominada hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia (HTI) que se define como la elevación desproporcionada y transitoria de la FA sérica en ausencia de datos clínicos y de laboratorio

sugestivos de patología ósea o hepática. Fue descrita por primera vez por Bach en 1954. Posteriormente, en 1985, Kraut⁵ estableció los criterios diagnósticos que aún se mantiene vigentes (Tabla IV). Se han descrito casos que cumplen todos estos criterios salvo la edad, que era superior, como en los dos casos presentados. La HTI debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de cuadros clínicos acompañados de una elevación de las FA. Entre estos diagnósticos diferenciales deben considerarse raquitismo, osteopenia del prematuro, nefropatías, hepatopatías, malabsorción intestinal, hiperparatiroidismo, destrucción ósea por distintas causas.

En nuestros pacientes se descartó la existencia de enfermedad hepática, ósea y de otras causas reconocidas como causantes de elevación de la FA. Ninguno de los paciente recibió tratamiento con cotrimoxazol, fenobarbital, ni recibieron preparados de albúmina parenteral.

Los niveles de la enzima retornan a la normalidad en aproximadamente cuatro a seis meses, si bien se han descrito algunos casos aislados de normalización en lapsos mayores². A diferencia de la mayoría de los casos publicados, nuestros pacientes normalizaron los valores de FA entre los 8 y 12 meses. Aunque la HTI se ha asociado a un gran número de entidades (encefalitis, orquidoblastoma, leucemias, niños con trasplantes, ingesta medicamentosa sobre todo fenobarbital y trimetoprim-sulfametoxazol), la mayor incidencia está en relación con infecciones virales de vías aéreas y gastrointestinales y con retraso ponderal^{1,7}. En el primer caso la paciente presentaba déficit ponderal y antecedente de artritis reumatoide juvenil, así como cuadros respiratorios altos, previos al diagnóstico; en el segundo caso el paciente tenía sobrepeso, en ausencia de otras entidades clínicas, por lo que se no se excluye este fenómeno como un posible rasgo fisiológico, en relación a la maduración y el crecimiento¹³. En la HTI, tanto la exploración física como las determinaciones analíticas son imprescindibles para su diagnóstico. El isoenzimograma electroforético de la FA muestra un aumento característico de las fracciones ósea y hepática. El pico de fosfatasa alcalina alcanza 2 a 20 veces el límite superior de los valores de referencia para edad y sexo, con una media de 4 veces¹⁴. El mecanismo por el que se elevan las FA

permanece sin aclarar aunque se han sugerido diferentes teorías como síntesis o liberación excesiva del tejido de origen, hiperactividad de la enzima circulante o disminución de su aclaramiento plasmático¹⁴. Esta última propuesta es el mecanismo más probablemente implicado. En ambos pacientes la fracción ósea de las FA estaba elevada, y la valoración cronológica de las FA total mostró reducciones progresivas hasta alcanzar la normalidad de las mismas.

Frente a la sospecha HTI es importante realizar seguimiento clínico del paciente con evaluación de FA por semanas o meses. La ausencia de descenso significativo o persistencia en el tiempo del valor elevado hallado inicialmente hacen necesaria la evaluación familiar ya que ha sido descrita la denominada hiperfosfatemia benigna familiar. La ausencia de familiares afectados a la vez que de clínica acompañante, exige un estudio más amplio y un seguimiento periódico que, a la larga, nos permitirá identificar el cuadro como una hiperfosfatemia persistente benigna esporádica o una hiperfosfatemia secundaria^{1,4,16,17}.

El conocimiento de esta entidad evitará exploraciones complementarias innecesarias con el consiguiente beneficio para el paciente, además del beneficio económico.

CONCLUSIÓN

La HTI, es una condición benigna. La etiología de HTI sigue sin estar clara. La investigación bioquímica del aumento sérico de FA en la HTI ha demostrado aumento de las fracciones óseas y/o hepáticas, aunque las investigaciones radiológicas y bioquímicas no han permitido encontrar anormalidades en hueso o en el hígado. Es importante que los clínicos y patólogos clínicos deban considerar la HTI de la infancia y la niñez en el diagnóstico diferencial de un suero con niveles muy elevados de FA, especialmente cuando se trata de un hallazgo aislado, para evitar evaluaciones diagnósticas innecesarias y excesivas.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Pace AL, Osinde ME. Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia. Una aproximación diagnóstica racional. Arch Argent Pediatr 1999;97:383-390.
2. Al-Herz W, Gonzalez-Mendoza L. Benign transient hyperphosphatasemia. Al-Herz W, L

- Gonzalez-Mendoza: hiperfosfatasemia benigna transitoria. *Int Pediatr* 1998;13:155-157.
3. Lobo PL: La importancia de hiperfosfatasemia transitoria de la infancia y la niñez para el clínico y el patólogo clínico. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:774-775.
 4. Wolf PL. The significance of transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood to the clinician and clinical pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:774-775.
 5. Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR, Kaplan MM. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. *Am J Dis Child* 1985;139:736-740.
 6. Crofton P. Properties of alkaline phosphatase isoenzymes in plasma of preterm and term neonates. *Clin Chem* 1988;33:1778-1782.
 7. Chisholm JC: Transitorios, hiperfosfatasemia benigna alcalina en un adulto. *JAMA* 1986;78:338-341.
 8. Bonjoch MC, Roger AM, Vinallonga SX. Hiperfosfatasemia transitoria de la infancia: A propósito de dos casos. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11 (suppl.17), e46-e46:1139-7632.
 9. Van Hoof, De Broe, ME. Interpretation and clinical significance of alkaline phosphatase isoenzyme patterns. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1994;31:197-297.
 10. Urayama O, Fujita M, Kobayashi T, Komoda T, Chihara J. Small increases of the serum alkaline phosphatase activity and malignant changes. *Rinsho Byori* 1999;47:56-60.
 11. Canala, M, Di Carlo, MB, Bragantini GC, Trentadue J, Negri G, Gutfraind Z. Transient high alkaline phosphatase activity in serum of a pediatric patient after liver transplantation. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2000;34:31-38.
 12. Gundberg CM, Looker AC, Nieman SD, Calvo MS. Patterns of osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase by age, gender, and race or ethnicity. *Bone* 2002;31:703-708.
 13. Kuse K. Serum alkaline phosphatase isoenzymes in epileptic children. *Eur J Pediatr* 1977; 126:237-242.
 14. Griffiths J, Black J. Separation and identification of alkaline phosphatase isoenzymes and isoforms in the serum of healthy persons by isoelectric focusing. *Clin Chem* 1987;33:2171-2177.
 15. Fishman W. Alkaline phosphatase isoenzymes. *Recent Progress Clin Biochem* 1992;23:99-104.
 16. Riaño Galán I, Rey Galán C, Blanco Joglar J, Humayor Yáñez J, Vargas Zúñiga F. Hiperfosfatasemia transitoria de la infancia: dos nuevos casos a una edad inusual. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 370-371.
 17. Barreiro J, Ansedé A, Aneiros C, Gonzalez J, Novo I, Pombo M. Hiperfosfatasemia familiar benigna. *An Esp Pediatr* 1992;36:153-154.