

CASOS CLÍNICOS

Hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente. Comentarios a una observación

M. Casanova Bellido, J.M. de Tapia Barrios, N. del Pozo Guisado, S. Rico de Cos

Cátedra de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz

RESUMEN

Se presenta un caso de hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente en una niña de doce años de edad y se comentan los exámenes complementarios realizados para excluir cualquier patología subyacente y confirmar el diagnóstico, así como sus aspectos evolutivos.

Se revisan los aspectos de diagnóstico diferencial con otras formas de hiperfosfatemia y se hacen algunas consideraciones sobre su etiopatogenia, persistiendo la duda de si se trata de entidades diferentes o son distintas manifestaciones de un mismo proceso.

Palabras clave: hiperfosfatemia. Fosfatasa alcalina. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia. Hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente.

PERSISTENT NON-FAMILIAL ASYMPTOMATIC
HYPERPHOSPHATASEMIA. A CASE REPORT

ABSTRACT

We report a case of persistent non-familial asymptomatic hyperphosphatasemia in a twelve years old girl. We comment the laboratory test results to rule out other diseases and to make sure the diagnosis and the follow-up.

We review the main features of the differential diagnosis with other types of hyperphosphatasemia and we remark few points about etiopathogeny. There are doubts if they are different types of a same disease or if they are different manifestations of the same disease.

Key words: hyperphosphatasemia. Alkaline phosphatase. Transient hyperphosphatasemia in infancy. Persistent non-familial asymptomatic hyperphosphatasemia.

INTRODUCCIÓN

Las fosfatasas alcalinas (FA) son enzimas que hidrolizan los ésteres monofosfóricos y existen diversas isoenzimas de propiedades catalíticas similares pero genéticamente distintas, que son codificadas en loci independientes. Estas isoenzimas son la FA de células germinales, la FA placentaria, la FA intestinal y la FA de tejido inespecífico, que se presenta en hueso (FAO), hígado (FAH), pulmón, riñón, glándula adrenal y leucocitos.

Las FA intervienen en la precipitación del fosfato cálcico en los huesos, en la absorción de los fosfatos por el intestino, en la síntesis de proteínas hísticas, en la hidrólisis de los ésteres fosfáticos del riñón y el hígado con liberación de glucosa que pasa a la sangre.

La determinación de su actividad sérica total representa la suma de las diversas isoenzimas existentes y en el niño, en situación de normalidad el 85% lo constituyen la fracción ósea y el 15%, la hepática. En la etapa prepuberal se produce un aumento de las FA más precoz y menos intenso en las mujeres y al final de la pubertad, en ambos sexos se alcanzan los valores propios del adulto¹.

En la infancia se han descrito diversas formas de hiperfosfatemia, de las que la más frecuente es la denominada hiperfosfatemia transitoria de la infancia^{2,7}. Existen además otras formas como la asintomática no familiar persistente; la familiar benigna, en la que resultan afectados varios miembros de una misma familia y otras secundarias o ligadas a determinadas patologías como osteoclasia, malformaciones esqueléticas, anomalías faciales y la forma hereditaria denominada enfermedad de Paget juvenil que se asocia a un incremento del *turnover* óseo.

El mecanismo por el cual se elevan las FA permanece sin aclarar aunque se han sugerido diferentes teorías como el incremento de la lisis celular, poco sostenible pues no se encuentran alteradas otras enzimas; aumento de su síntesis como respuesta a una temprana injuria celular; ruptura del anclaje de la enzima a la membrana celular; disminución de su aclaramiento plasmático o activación de la enzima circulante².

A continuación se describe un caso cuyas características corresponden a la hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de doce años que es ingresada en nuestro Servicio porque desde hacia unos nueve meses le

Tabla I Evolución de las fosfatasas alcalinas

Meses	Inicio	2	3	5	8	9	13	18	20	25
FA (UI/L)	1433	1600	1514	1163	1099	1131	1179	958	870	301
FAO (UI/L)					825,82		878,67		664,81	162
FAH (UI/L)					273,18		300,33		205,19	139

FA: fosfatasa alcalina; FAH: fosfatasa alcalina ósea; FAO: fosfatasa alcalina hepática.

habían detectado una elevación de las fosfatasas alcalinas sin ningún otro dato patológico.

Refería dolor en la región lumbar sin otra sintomatología. Antecedentes familiares: el padre de 33 años y la madre de 30 años y tiene un hermano de 13 años también sano. Abuela paterna con enfermedad de Paget. Antecedentes personales: a los dos años consultó por dolores en ambos tobillos sin signos de inflamación articular y sin hallazgos patológicos en los estudios de imagen, que cedieron espontáneamente. A los 9 años consultan por presunta talla corta, obteniéndose los siguientes datos en la exploración auxológica: talla paterna: 159 cm; talla materna: 170 cm; talla diana: 158 cm; talla actual: 121,6 cm, percentil: 3-10; peso 22.000 g, percentil: 3-10. Edad ósea compatible con la edad cronológica. A los seis meses la talla fue de 124,6 cm y la velocidad de crecimiento de 6 cm/año, percentil 75. Diagnosticada de asma extrínseca en tratamiento. No se encontraron datos patológicos en la exploración física.

Exámenes complementarios: hemograma y VSG, normales. Glucosa, bilirrubina, transaminasas, colesterol, triglicéridos, urea, creatinina, gamma-GT, LDH, ácido úrico, sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio, proteínas totales, T3, T4, TSH, PTH, 25(OH)D; 1,25(OH)₂D, calcitonina y osteocalcina, normales. Fosfatasas alcalinas: 1.131 U/L. En controles posteriores persistieron elevadas las FA y sus isoenzimas FAO y FAH. Orina: calciuria, fosfaturia, cociente calcio/creatinina dentro de los valores normales. Estudio radiológico del esqueleto normal. Edad ósea concordante con la edad cronológica. RNM de tobillos, normal. En la gammagrafía ósea se aprecia una captación fisiológica y simétrica del radiotrazador en las estructuras óseas.

La determinación de FA realizada a los padres mostró un resultado dentro de los valores normales.

Evolución: se realizó un control de las FA durante un período de dos años (que continúa) al cabo de

los cuales aún persiste su elevación (FA 301 UI/L, FAO 162 UI/L, FAH 139 UI/L) (tabla I). Durante todo este tiempo ha permanecido asintomática y no se han detectado datos anormales en las exploraciones clínicas realizadas.

DISCUSIÓN

La forma más frecuente de hiperfosfatasaemia es la denominada hiperfosfatasaemia transitoria de la infancia, en la que sólo se halla la elevación de las FA en ausencia de una patología ósea o hepática. Kraut, en 1985⁸ establece los siguientes criterios para su diagnóstico: edad inferior a los cinco años; síntomas variables; ausencia de signos clínicos de patología ósea o hepática; ausencia de signos biológicos sugestivos de enfermedad ósea o hepática; elevación de los FA y de las fracciones ósea y/o hepática, y normalización de los valores de FA en menos de cuatro meses²⁹. Sin embargo, se han descrito casos que cumplen todos estos criterios salvo la edad, que era superior⁹ por lo que es probable que éstos deban ser reconsiderados. Se han realizado algunas observaciones en gemelos¹⁰, por lo que se ha especulado con la existencia de una predisposición genética que podría ponerse de manifiesto por algún estímulo exógeno. El caso que comentamos no puede ser incluido dentro de esta forma pues no se ajusta a los criterios anteriormente comentados, ni por la edad ni por el tiempo de evolución del mismo.

La hiperfosfatasaemia asintomática no familiar persistente fue descrita por Asami¹¹ como otro tipo diferente a los anteriormente conocidos. Se caracteriza por la persistencia de una elevación de las FA y de una o varias de sus isoenzimas, sin que se detecten signos clínicos o analíticos de patología hepática, ósea, renal o endocrinometabólica^{12,13}.

Junto a esta variedad de carácter esporádico, se ha descrito otra de tipo familiar con diversos meca-

nismos de transmisión hereditaria^{14,15} en la que se encuentran cifras elevadas de FA en los familiares, de ahí la necesidad de que, ante cualquier observación de duración superior a los cuatro meses, esté indicado el estudio de las FA en padres y hermanos para establecer si se trata de una forma familiar como se hizo en nuestra observación, cuyos resultados fueron normales¹³.

El caso que comentamos se trata por lo tanto de la forma denominada hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente por carecer de antecedentes familiares y persistir la elevación de las FA más de cuatro meses^{12,13}.

En cuanto a las manifestaciones clínicas asociadas, las más frecuentemente descritas son las infecciones de la vía aérea, afecciones gastrointestinales y retrasos pondoestaturales. La etiología no ha sido aún aclarada; no obstante, algunos autores consideran la posibilidad de infecciones de tipo viral y también se ha relacionado con reacciones a algunos fármacos como el trimetoprim-sulfametoxazol y el fenobarbital. De todos modos, mientras que no se aclare la etiopatogenia persistirán las dudas sobre si se trata de entidades diferentes o distintas formas evolutivas de un mismo proceso.

En cuanto a la evolución, se aconseja un seguimiento prolongado y la experiencia ha demostrado el carácter benigno de la entidad al no haberse detectado secuelas en los casos que han sido seguidos durante largos períodos de tiempo^{1,2,7}.

BIBLIOGRAFIA

1. Pace AE, Onside ME. Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia. Una aproximación diagnóstica racional. *Arch Argent Pediatr* 1999; 97: 383-390.
2. Diego Núñez MA, González Menéndez A, García Díez M. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia. Nueve casos y revisión de las aportaciones españolas. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 503-507.
3. Garrote de Marcos JM, Molina Arias M, Echávarri Olavarría F, Arregui Sierra A. Hiperfosfatemia transitoria benigna: Aportación de 20 nuevos casos. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 112-116.
4. Aguayo Maldonado J, Casanovas Lax J, Pastor Sánchez-Cosío T, Herrera Justiniano MC, Urbón Artero FJ, Cruz Guerrero G. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia: estudio de dos casos. *Rev Esp Pediatr* 1989; 45: 505-506.
5. Fernández O'Dogherty S, Cózar Navarro L, Díaz Portillo J, Rubio Quiñones F, Vergara Chozas J, Atienza Contreras A. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia. A propósito de un caso. *An Esp Pediatr* 1990; 33: 93-95.
6. Taberero Carrascoso M. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia. *An Esp Pediatr* 1991; 34: 251.
7. Ferrandiz Santos J, Navarro Falcones C, Gutiérrez Juárez J, Taberero Carrascoso M. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia: aportación de cinco nuevos casos. *An Esp Pediatr* 1992; 37: 417-418.
8. Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR, Kaplan MM. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. Ten new cases and review of the literature. *Am J Dis Child* 1985; 139: 736-740.
9. Riaño Galán I, Rey Galán C, Blanco Joglar J, Humayor Yáñez J, Vargas Zúñiga F. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia: dos nuevos casos a una edad inusual. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 370-371.
10. Sánchez Jacob M, Escudero Gutiérrez R, Bernardo Fernández T. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia. Dos casos simultáneos en gemelos. *An Esp Pediatr* 1991; 35: 365-366.
11. Asami T, Gomi T, Uchiyama N. Persistent non-familial asymptomatic hyperphosphatasemia: A report on three cases. *Acta Pediatr* 1995; 84: 346-348.
12. Jiménez Fernández F, Ramírez Parenterau S, Ortiz Movilla R, Marín Pérez. Hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente (HANP). Comunicación de un nuevo caso. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 531-534.
13. Diego Núñez MA, González Menéndez AE. Hiperfosfatemia persistente benigna esporádica en la infancia. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 723-724.
14. Barreiro Conde J, Ansede López A, Aneiros Díaz C, González Márquez J, Novo Rodríguez I, Pombo Arias M. Hiperfosfatemia familiar benigna. *An Esp Pediatr* 1992; 36: 153-154.
15. Álvarez Coca J, López-Herce J, García de Frías E. Hiperfosfatemia familiar benigna. *An Esp Pediatr* 1992; 37: 331.