

Hiperfosfatemia transitoria benigna: Aportación de 20 nuevos casos

J.M. Garrote de Marcos, M. Molina Arias, F. Echávarri Olavarría, A. Arregui Sierra

Resumen. Presentamos 20 niños con hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia (HTI) diagnosticados durante un período de 2 años. La edad media fue de 29,3 meses (rango: 3 meses-10,2 años), con un predominio de varones de 1,5:1. Entre las numerosas patologías asociadas, las más frecuentes fueron la gastroenteritis aguda, el fracaso de crecimiento y el asma. El valor medio de fosfatasa alcalina hallado fue de 4.137 ± 2.624 U/L (media \pm DS). Todos los casos presentados tuvieron unos valores de fosfatasa alcalina (FA) por encima del percentil 97 para cada edad, con un promedio de 3,8 veces el percentil 97 para los respectivos períodos de un año (entre las edades de 0-14 años), 6,2 veces el correspondiente al percentil 50 y 14,8 veces el límite considerado normal para adultos. Los valores de FA estuvieron comprendidos entre 1.199 y 9.950 U/L. Los niveles de FA sérica volvieron a la normalidad en un período medio de 3,16 meses (1 a 6 meses) en 18 casos, quedando 2 niños pendientes de control. No observamos predominio estacional, variando la frecuencia de manera uniforme durante todo el año. En dos casos la edad de comienzo fue superior a los 5 años. En otros dos, los niveles de FA no se normalizaron antes de 4 meses. Concluimos que la HTI es un proceso benigno y autolimitado. Los criterios de Kraut referentes a la edad de comienzo y duración de esta entidad nos parecen excesivamente rigurosos, por lo que puede ser conveniente revisar dichos criterios.

An Esp Pediatr 1996;44:112-116.

Palabras clave: Hiperfosfatemia; Fosfatasa alcalina.

TRANSIENT BENIGN HYPERPHOSPHATASEMIA: A REPORT OF 20 NEW CASES

Abstract: We report 20 children diagnosed with transient benign hyperphosphatemia (THI) during a period of 2 years. The mean age was 29.3 months, ranging from 3 months to 10.2 years, with a male predominance (1.5: 1). There were several associated disorders, with the most frequent being acute gastroenteritis, failure to thrive and asthma. The mean alkaline phosphatase (AP) value was $4,137 \pm 2,624$ U/L (mean \pm SD). All AP values were above the 97th percentile for each age, with a mean of 3.8 times the level in the 97th percentile for every one-year period (between 0 and 14 years), 6.2 times the 50th percentile mean level and 14.8 times higher than the mean normal upper limit value for adults. The range was from 1,199 to 9,950 U/L. Their serum AP levels returned to normal in a mean period of 3.16 months (1 to 6 months) in 18 cases. The remaining 2 cases are pending on a new checkup. There was no seasonal predominance and the frequency was uniform throughout

Introducción

Servicio de Pediatría. Hospital «Severo Ochoa». Leganés, Madrid.

Correspondencia: F. Echávarri Olavarría.

Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Avda. Orellana, s/n. 28911 Leganés (Madrid).

*Presentado parcialmente en la XXVI Reunión Anual de la AEP. Murcia. Octubre de 1993.

Recibido: Septiembre 1994

Aceptado: Marzo 1995

the year In 2 cases the onset age was more than 5 years and in another 2 patients follow-up serum AP levels did not return to reference values within 4 months. THI is a benign and self-limited entity. We think that the age and duration limits proposed by Kraut may be too rigorous; hence, it would be advisable to review these criteria.

Key words: Hyperphosphatemia. Alkaline phosphatase.

La hiperfosfatemia transitoria de la infancia (HTI) es una entidad benigna y autolimitada que se define como la elevación sérica de la fosfatasa alcalina (FA) sin evidencia de patología ósea o hepática, de carácter transitorio, y sin secuelas posteriores. En los últimos años hemos asistido a un incremento en el número de casos aparecidos en la literatura, probablemente debido al mayor interés que se presta a esta entidad y a que su frecuencia en la práctica clínica diaria sea mayor de la que se suponía inicialmente.

Presentamos nuestra serie de 20 pacientes diagnosticados de HTI (la tercera serie más extensa que hemos encontrado en la bibliografía revisada), con el interés de destacar la condición benigna de esta entidad y la relativa frecuencia con la que se presenta en la práctica clínica diaria.

Población de estudio

Se estudiaron 20 pacientes con elevación brusca de la FA de causa desconocida evaluados en la consulta externa de nuestro servicio desde noviembre de 1991 hasta noviembre de 1993. Nuestro centro es un hospital de área con una población pediátrica de referencia de unos 85.000 menores de 14 años.

En todos los casos se llevaron a cabo las siguientes determinaciones sanguíneas: hemograma, fórmula y recuento leucocitario, glucosa, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, transaminasas séricas, lactato deshidrogenasa, gammaglutamil transferasa, bilirrubina total, calcio y fósforo. Igualmente se realizó estudio bioquímico urinario en todos los casos. Los niveles de isoenzimas de FA (ósea y hepática) se determinaron únicamente en 6 pacientes. En los 14 restantes los niveles de FA ya se habían normalizado en el momento de solicitar el estudio de isoenzimas, por lo que no se procedió a la determinación de las mismas por no haber predominio de ninguno cuando la FA se encuentra en valores normales.

De manera adicional se practicaron múltiples exploraciones complementarias en función de la patología presentada por ca-

Tabla I Percentiles de fosfatasa alcalina (U/L) en población sana

Edad	Percentil 3	Percentil 50	Percentil 97
1	384	605	1.966
2	223	485	1.152
3	107	500	899
4	254	474	1.058
5	247	474	663
6	340	518	741
7	393	567	793
8	428	599	961
9	388	568	800
10	380	581	985
11	433	660	1.072
12	264	496	1.196
13	195	656	1.331
14	192	460	961
15	110	371	974
16	123	202	505
17	129	189	344

da paciente. Se realizaron estudios radiológicos diversos en todos los casos y ecografía abdominal en 11. Estudios microbiológicos incluyendo hemocultivos, urocultivos y coprocultivos se realizaron en 7, 8 y 5 pacientes, respectivamente.

Métodos

La determinación de los niveles de FA sérica se hizo según el «método estándar optimado» de la Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie⁽¹⁾, utilizando para ello el Hitachi System 717R. El estudio de isoenzimas se realizó mediante el método de inactivación por color.

Los valores de referencia de FA para cada grupo de edad fueron establecidos por nuestro laboratorio tomando como base 15.000 determinaciones de rutina de FA en sujetos sanos, valores que se reflejan en la tabla I.

Resultados

Los hallazgos clínicos y bioquímicos de los 20 pacientes con elevación de la FA se resumen en la tabla II. La edad media fue de 29,3 meses, con un intervalo de 3 meses a 10,2 años. Se observó un predominio de varones en proporción 1,5:1.

Los valores de fosfatasa alcalina hallados fueron de 4.137 ± 2.624 U/L (media \pm DS). Todos los casos presentados tuvieron unos valores de fosfatasa alcalina (FA) por encima del percentil 97 para cada edad, con un promedio de 3,8 veces el percentil 97 para los respectivos períodos de un año (entre las edades de 0-14 años), 6,2 veces el correspondiente al percentil 50 y 14,8 veces el límite considerado normal para adultos. Los valores de FA estuvieron comprendidos entre 1.199 y 9.950 U/L.

Los valores de FA se normalizaron en un período medio de 3,16 meses (1-6 meses) en 18 casos, quedando los dos casos restantes pendientes de control. La frecuencia se distribuyó uni-

formemente a lo largo de todo el año sin observarse predominio estacional.

El motivo de consulta inicial de nuestros pacientes fue variado, destacando como más frecuentes el fracaso del crecimiento, la dificultad respiratoria, la diarrea y la fiebre. Los diagnósticos finales fueron también diversos, siendo la gastroenteritis aguda, el retraso del crecimiento y el asma los más habituales. Se descartó la existencia de enfermedades hepáticas, óseas y de otras causas reconocidas como causantes de elevación de la FA. Ninguno de los pacientes estudiados se encontraba en tratamiento con cotrimoxazol, fenobarbital ni recibía preparados de albúmina parenteral.

Los resultados de las exploraciones complementarias de rutina fueron negativos o normales en los 20 casos, exceptuando los valores de FA (los datos de las determinaciones analíticas más significativas se especifican en la tabla III). Otras exploraciones adicionales fueron, asimismo, normales o no justificaron la elevación de los niveles de FA. Los hemocultivos fueron estériles en todos los casos. Los urocultivos mostraron crecimiento inferior a 10.000 ufc/ml. En un coprocultivo se aisló un *Campylobacter jejunii* y en otros dos se detectó antígeno de rotavirus. Los estudios serológicos realizados no mostraron infección aguda en ningún paciente.

Discusión

En 1954, Bach⁽²⁾ realiza la primera publicación sobre HTI, describiendo un aumento espectacular y transitorio de la FA en tres lactantes sanos. Posteriormente, Geudeke⁽³⁾ estudia las isoenzimas de FA en un niño de 24 meses con HTI, encontrando elevación de las fracciones ósea y hepática.

Posen y cols.⁽⁴⁾ acuñan en 1977 la denominación de hiperfosfatemia transitoria de la infancia para esta entidad y describen cinco lactantes con elevación brusca de la FA de similares características. Estos constituyen la base para la definición posterior de los criterios diagnósticos de Kraut⁽⁵⁾: 1) edad menor de 5 años; 2) síntomas variables aparentemente no relacionados, que van desde la normalidad hasta síndromes severos neurológicos o gastrointestinales; 3) ausencia de lesión ósea o hepática en la exploración física; 4) ausencia analítica de alteración ósea o hepática a excepción del aumento espectacular de FA; 5) elevación de las isoenzimas ósea y hepática de FA, y 6) normalización de los valores de FA antes de 4 meses.

En 1976, Rosalky y Hurst⁽⁶⁾ comunican el primer caso de hiperfosfatemia en un adulto joven con enfermedad de Crohn sin otras alteraciones relacionadas con el aumento de FA. Hasta la actualidad se han publicado al menos cuatro casos más en adultos⁽⁷⁻¹⁰⁾ de aumento espectacular y transitorio de la FA sérica de causa desconocida. Hoy día podemos encontrar en la literatura unos 200 casos descritos de HTI, siendo nuestra serie de 20 pacientes la tercera más extensa comunicada^(11,12).

En general, existen pequeños cambios en los niveles de FA sérica antes de la pubertad⁽¹³⁾, momento en el que el aumento del crecimiento y de la calcificación del hueso se acompañan de un aumento en la secreción de la isoenzima ósea por parte de los

Tabla II Hallazgos clínicos en niños con HTI

Paciente	Edad	Sexo	Motivo de consulta	FA Sérica/ Ratio (U/I)	FA caso/ FA p97	Isoenzimas (Osea y hepática)	Tiempo de normalización	Diagnóstico final
1	1 a - 10 m	V	Fiebre	1.595	1,38	No hecho	1 m	Kawasaki- Gastroenteritis
2	10 m	V	Diarrea	5.060	4,39	Osea	-	Gastroenteritis
3	1 a - 11 m	M	Control de salud	4.910	4,26	No predominio	1 m	Sano
4	2 a - 9 m	M	Fracaso crecimiento	6.820	6,44	No predominio	2 m	Sano
5	1 a - 2 m	M	Fiebre, diarrea	2.850	4,30	No hecho	2 m	Gastroenteritis
6	2 a - 7 m	V	Convulsión	1.732	2,33	No hecho	3 m	Crisis parciales
7	1 a - 8 m	V	Dificultad respiratoria	2.470	3,11	No hecho	2 m	Asma
8	1 a - 5 m	V	Dificultad respiratoria	4.284	4,77	No hecho	2 m	Bronquiólitis
9	5 a	V	Cojera	3.120	3,90	No hecho	1 m	Sinovitis cadera
10	1 a - 3 m	M	Celulitis glútea	2.715	2,35	No hecho	2 m	Celulitis
11	2 a	V	Fiebre	9.500	8,24	No hecho	6 m	Varicela
12	1 a	V	Fracaso crecimiento	3.477	3,01	No hecho	1 m	Retraso ponderal
13	1 a - 2 m	M	Dificultad respiratoria	3.252	2,82	No hecho	4 m	Asma
14	2 a - 5 m	V	Fiebre	8.574	9,53	No predominio	2 m	Neumonía
15	1 a - 4 m	V	Vómitos	2.658	2,30	No hecho	1 m	Gastroenteritis
16	3 a - 5 m	V	Rinitis	9.950	9,40	No predominio	1 m	Infección respiratoria superior
17	1 a - 9 m	V	Fracaso crecimiento	3.280	2,87	No hecho	2 m	Gastroenteritis
18	3 a - 7 m	M	Fracaso crecimiento	3.894	3,68	Osea	2 m	Retraso crecimiento
19	10 a - 2 m	M	Alteración conducta	1.412	1,31	No hecho	-	Depresión
20	3 a - 10 m	V	Dificultad respiratoria	1.199	1,13	No hecho	3 m	Asma

Tabla III Principales determinaciones bioquímicas adicionales realizadas en sangre

Determinación	Rango	Media	Unidad
Calcio	8,4 - 10,44	9,87	mg/dl
Fósforo	4,2 - 6,01	5,08	mg/dl
AST	23 - 56	35,8	U/L
ALT	9 - 35	19,7	U/L
GGT	6 - 36	12,5	U/L
Creatinina	0,37 - 0,6	0,47	mg/dl
LDH	352 - 779	483	U/L
Proteínas totales	5,05 - 7,79	6,7	g/dl

Principales determinaciones bioquímicas (expresadas en media y rango) realizadas a los pacientes con hiperfosfatemia transitoria. Todas ellas dentro de valores normales para nuestro laboratorio.

osteoblastos. Este pico puberal ocurre antes en las niñas, aunque es más pronunciado en los varones⁽¹³⁻¹⁸⁾. De todo esto se deduce la importancia de obtener rangos de normalidad para edad y sexo en el estudio de la HTI.

Algunos fármacos como el cotrimoxazol⁽¹⁹⁾ y el fenobarbital⁽²⁰⁻²²⁾ se han asociado con el aumento transitorio de FA, así como la administración de algunos preparados de albúmina humana⁽²²⁾. Sin embargo, en la gran mayoría de los pacientes con

aumento de FA no se confirma su relación con la ingesta de fármacos. Otra causa propuesta para la HTI es la infecciosa^(4,23-25). Se ha descrito aumento de FA sérica en lactantes tras infección por rotavirus^(26,27), citomegalovirus⁽²⁸⁾, adenovirus⁽²³⁾, sarampión⁽²⁵⁾, virus de Epstein-Barr⁽¹⁹⁾ y VIH⁽²⁹⁾. Kruse y Frank⁽³⁰⁾ describieron un lactante que desarrolló HTI cuatro semanas después de estar en contacto con otro niño con anomalía similar, por lo que sugirieron una etiología infecciosa. Se han observado, además, dos casos simultáneos de HTI en dos parejas de gemelos^(31,32), lo que sugiere un origen infeccioso o la existencia de una predisposición genética. A pesar de todo, en la actualidad no existen datos que confirmen que una infección pueda causar un aumento selectivo de FA o una disminución de su aclaramiento. Aunque se sabe que la actividad de FA puede aumentar durante una infección aguda⁽²⁸⁻⁴¹⁾, suele acompañarse del aumento de otras enzimas, probablemente como reactantes de fase aguda. Por el contrario, en la HTI no se produce incremento de otros reactantes de fase aguda.

Casi la totalidad de nuestros pacientes cumplieron los criterios de Kraut. La edad de presentación osciló entre los 3 meses y los 10 años y 2 meses. En dos casos la edad de comienzo fue superior a los 5 años (10 años y 10 años y 2 meses, respectivamente), en contraste con el límite propuesto por Kraut. Existen otros múltiples casos descritos en la literatura de niños mayores de 5 años e incluso adultos^(5-8,10,24,42), lo que demuestra que la HTI puede ocurrir no sólo en niños mayores, sino incluso en la edad adulta. Stein y cols.⁽¹²⁾ sugirieron cambiar el término HTI por el

de hiperfosfatemia transitoria del lactante y primera infancia o, simplemente, hiperfosfatemia transitoria benigna. Esta última denominación ignora la predilección por los primeros años de la vida, pero incluye aquellos casos presentados en niños mayores y en adultos. Parece, pues, que el aumento de casos por encima de los 5 años hace aconsejable revisar este criterio sobre el límite de edad.

Los síntomas que presentaron inicialmente nuestros pacientes variaron desde la casi normalidad hasta síndromes severos no relacionados con la elevación de FA (tabla II). Las infecciones agudas fueron la causa más frecuente de consulta (9 casos), principalmente las gastrointestinales (4 casos). En dos pacientes se aisló un rotavirus y en otro, un *Campylobacter jejuni*. Un niño padecía una varicela. En los restantes 6 casos no pudo determinarse el agente etiológico infeccioso.

Un tercio de los niños mostraron enfermedad respiratoria y asma, bronquiólitis o infecciones del tracto respiratorio superior. En los casos restantes no se encontraron otras anomalías clínicas, a excepción de un lactante diagnosticado de enfermedad de Kawasaki asociada a gastroenteritis por *C. jejuni* y de un niño diagnosticado de depresión. No se encontraron signos de enfermedad ósea ni hepática en ningún caso, a pesar de que ambas isoenzimas (ósea y hepática) estaban elevadas en todos los casos en los que se realizó su determinación. Tres de estos casos mostraron un claro predominio de la fracción ósea. Estos resultados coinciden con la mayoría de los trabajos publicados, en los que se refiere un aumento de la fracción ósea o de ambas simultáneamente, ósea y hepática.

Es sorprendente la falta de información bibliográfica acerca de los valores normales de FA en la edad pediátrica. Pensamos que en el diagnóstico de la HTI es importante comparar los valores de FA con los rangos normales para edad y sexo obtenidos en la población general. Creemos que ésta es la primera ocasión en que se publica una tabla de valores de referencia por edades en Pediatría.

En dos de los pacientes, en los que se normalizaron los valores de FA, esto ocurrió más allá de los 4 meses de evolución. Se han descrito múltiples casos de HTI que persistieron más de 4 meses^(5,19,43-45), incluyendo un caso descrito por el propio Kraut⁽⁵⁾ y otro que persistió durante 47 meses⁽²⁵⁾. Así, el límite de 4 meses de evolución propuesto inicialmente por Kraut nos parece excesivamente riguroso, por lo que creemos que son necesarios más estudios con series grandes para determinar el límite de tiempo de normalización de los niveles de FA sérica en la HTI.

Por último, recalcar el carácter benigno y autolimitado de esta entidad, por lo que no consideramos indicada la realización de estudios exhaustivos en niños, por lo demás, sanos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Servicio de Bioquímica del Hospital «Severo Ochoa» por proporcionar los valores de normalidad de fosfatasa alcalina por rangos de edad.

Bibliografía

- 1 Anonymous. *Z Klin Chem u Kin Biochem* 1972;**10**:182.
- 2 Bach N. Das Verhalten der alkalischen serum phosphate bei frühgeborenen Rachitikerum und spamophilen. *Z Kinderheilkd* 1972;**74**:593-609.
- 3 Geudeke M. Bestaat er Hyperfosfatemie van voorbijgaande aard?. *Maandschr Kindergeneesk* 1972;**40**:292-294.
- 4 Posen S, Lee C, Vines R y cols. Transient hyperphosphatasemia of infancy: An insufficiently recognized syndrome. *Clin Chem* 1977;**23**:292-294.
- 5 Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR, Kaplan MM. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. Ten new cases and a review of the literature. *Am J Dis Child* 1985;**139**:736-740.
- 6 Rosalki SB, Hurst NP. Transient presence in serum of an atypical alkaline phosphatase. *Clin Chem Acta* 1976;**73**:149-155.
- 7 Chisholm JC. Transient presence in serum of an atypical alkaline phosphatase. *Clin Chem Acta* 1986;**76**:338-341.
- 8 Maekawa M, Segiura K, Azuma Y, Kanno T. Bening transient hyperphosphatasemia in an adult with malignant lymphoma (Letter). *Clin Chem* 1989;**35**:897.
- 9 Onica D, Torssander J, Waldenlind L. Recurrent transient hyperphosphatasemia of infancy in an adult. *Clin Chem* 1992;**38**:1913-1915.
- 10 Rosalki SB, Foo AY, Went J, Williams R, Baker DM. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood in an adult (Letter). *Clin Chem* 1991;**37**:1137-1138.
- 11 Crofton PM. What is the cause of benign transient hyperphosphatasemia?. A study of 35 cases. *Clin Chem* 1988;**34**:335-340.
- 12 Stein P, Rosalki SB, Foo AY, Hjelm M. Transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood: Clinical and biochemical features of 21 cases and literature review (case report). *Clin Chem* 1987;**33**:313-318.
- 13 McComb RB, Bowers GN, Posen S. Alkaline phosphatase. New York: Plenum Press, 1979; 525-707.
- 14 Fleisher GA, Eickelberg ES, Elveback LR. Alkaline phosphatase activity in the plasma of children and adolescents. *Clin Chem* 1977;**23**:469.
- 15 Keating FR Jr, Jones JD, Elveback LR y cols. The relation of age and sex to distribution of values in healthy adults of serum calcium, inorganic phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, total proteins, albumin, and blood urea. *J Lab Clin Med* 1969;**73**:825-834.
- 16 Knight JA, Haymond RE. Glutamyltransferase and alkaline phosphatase activities compared in serum of normal children and children with liver disease. *Clin Chem* 1981;**27**:48.
- 17 Posen S, Doherty E. The measurements of serum alkaline phosphatase in clinical medicine. *Adv Clin Chem* 1981;**22**:165-245.
- 18 Round JM. Plasma calcium, magnesium, phosphorus and alkaline phosphatase levels in normal British school children. *Br Med J* 1973;**3**:137.
- 19 Weiber H, Fex G, Lindberg T, Skude G. Atypical anodally migrating alkaline phosphatase isoenzyme in children and its relation to abdominal pain (letter). *Clin Chem* 1983;**29**:593.
- 20 Liakakos D, Papadopoulos Z, Vlachos P y cols. Serum alkaline phosphatase and urinary hydroxyproline values in children receiving phenobarbital with and without vitamin D. *J Pediatr* 1975;**87**:291-296.
- 21 Lockitch G, Pudek MR, Halstead AC. Isolated elevation of serum alkaline phosphatase. *J Pediatr* 1984;**105**:773-775.
- 22 Mackie J, Arvan DA, Mullen JL, Rawnsley HM. Elevated serum alkaline phosphatase levels after the administration of certain preparations of human albumin. *Am J Surg* 1971;**121**:57.
- 23 Nathan E. Transient hyperphosphatasemia of infancy. *Acta Paediatr Scand* 1980;**69**:235.

- 24 Oggero R, Mostert M, Spinello M, Iavarone A, Buffa J. Transient hyperphosphatasemia of infancy. Fifteen new cases. *Acta Paediatr Scand* 1988;**77**:257-259.
- 25 Parisi G, Chiarelli A, Brandini M, D'Onofrio AN. Transient alkaline hyperphosphatasemia in childhood. A report of 4 clinical cases and etiopathogenetic hypothesis. *Minerva Pediatr* 1991;**43**:337-341.
- 26 Holt PA, Steel AE, Armstrong AM. Transient hyperphosphatasemia of infancy following rotavirus infection. *J Infect* 1984;**9**:283-285.
- 27 Marrali V, Cutalia A, Zarbo C, Meli G, Fracapane D, Mandini A. Transient idiopathic hyperphosphatasemia in a rotavirus infection. *Minerva Pediatr* 1990;**42**:559-560.
- 28 Sobel J, Fanaroff AA. Cytomegalovirus infection with raised alkaline phosphatase. *Lancet* 1968;**ii**:689.
- 29 Fennoy I, Laraque D. Benign transient hyperphosphatasemia and HIV infection. *Clin Pediatr* 1989;**28**:180-184.
- 30 Kruse K, Frank U. Evidence for infectious origin of isolated transient hyperphosphatasemia. *Eur J Paediatr* 1985;**143**:323-324.
- 31 Kraut JR, Shah B. Simultaneous transient hyperphosphatasemia in a set of twins. *Am J Dis Child* 1989;**143**:881-882.
- 32 Sánchez M, Escudero R, Bernardo T. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia. Dos casos simultáneos en gemelos. *An Esp Pediatr* 1991;**35**:365-366.
- 33 Brensilver HM, Kaplan MM. Significance of elevated liver alkaline phosphatase in serum. *Gastroenterology* 1975;**68**:1556-1562.
- 34 Chu CM, Liaw YF. High serum alkaline phosphatase in septicemic infection. *Gastroenterology* 1980;**79**:776.
- 35 Clubb JS, Neale FC, Posen S. The behaviour of infused human placental alkaline phosphatase in human subjects. *J Lab Clin Med* 1965;**66**:493-507.
- 36 Fang MH, Ginsberg AL, Dobbins WO. Marked elevation in serum alkaline phosphatase activity as a manifestation of systemic illness. *Gastroenterology* 1980;**78**:592-597.
- 37 Kaplan MM. Serum alkaline phosphatase-another piece is added to the puzzle. *Hepatology* 1986;**6**:526-528.
- 38 Mahy BWJ, Rowson KEK, Parr CW. Studies on the mechanism of action of Riley virus. *J Exp Med* 1967;**125**:277-288.
- 39 Mitchel DN, Rees RJW, Goswami KKA. Transmissible agents for human sarcoid and Crohn's disease tissues. *Lancet* 1976;**ii**:761-765.
- 40 Neale G, Caughey DE, Mallen DL, Booth CC. Effects of intrahepatic and extrahepatic infection on liver function. *Br Med J* 1966;**i**:382-387.
- 41 Odeh MM, Bassan HM. Pleuropneumonia and alkaline phosphatase. *Ann Inter Med* 1988;**108**:644.
- 42 Riaño I, Rey C, Blanco J, Humayor J, Vargas F. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia: dos nuevos casos a una edad inusual. *An Esp Pediatr* (Letter) 1993;**35**:370-371.
- 43 Abbassi V, Colon AR, Schwartz RH. Benign elevation of serum alkaline phosphatase, transient and persistent variety. *Clin Pediatr* 1983;**23**:336-337.
- 44 Gairi J, Camarasa F, Caritg J, Castellanos S, Herrero J. Hiperfosfatemia transitoria del lactante. A propósito de dos observaciones. *An Esp Pediatr* 1983;**18**:515-516.
- 45 Steinherz PG, Steinherz LJ, Nisslbaum J, Murphy L. Transient, marked, unexplained elevation of serum alkaline phosphatase. *JAMA* 1984;**252**:3289-3292.