

M.A. Diego Núñez*, A.E. González Menéndez**

An Esp Pediatr 1999; 51:723-724.

Hemos leído con interés el caso clínico de hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente publicado por Jiménez Fernández y cols.⁽¹⁾, dado que tuvimos la oportunidad de estudiar recientemente un caso similar.

Nuestro paciente, de 6 años de edad, presentaba cifras elevadas de fosfatasa alcalina sérica (FA) desde los 7 meses (entre 823 y 4195 UI/l -valores normales 153 a 795-), sin patología evidente acompañante. Tanto sus dos hermanos como sus padres mostraron cifras de FA dentro de los límites de referencia. En la evaluación realizada a los 6 años de edad se constata hiperfosfatemia aislada, con predominio de la isoenzima ósea, 22,4 ng/ml de osteocalcina sérica (rango de referencia normal para varones 1,2-18), con una relación de 82,6 mg de hidroxiprolina por gramo de creatinina, en orina (valores normales 60-160). Las pruebas de función renal, hepática y metabolismo calciofosfórico, así como las determinaciones de TSH y T4L y las radiografías practicadas, se encontraban dentro de la normalidad. La exploración ecográfica abdominal puso de manifiesto agenesia del riñón derecho, confirmada mediante gammagrafía renal y urografía intravenosa, que evidenciaron una ectopia ureteral cruzada y ectasia pielocalicial funcional⁽²⁾.

Una revisión de la casuística publicada acerca de la entidad denominada hiperfosfatemia persistente benigna (caracterizada por la elevación persistente, a lo largo de años, de los niveles de FA -con incremento de una o varias isoenzimas- en ausencia de manifestaciones clínicas y analíticas de patología hepática, ósea, renal, intestinal o endocrinometabólica y sin relación con el consumo de fármacos) permite distinguir dentro de ella dos variedades: esporádica (Tabla I) y familiar -con mecanismos de transmisión diversos-. El patrón isoenzimático encontrado varía enormemente -incluso dentro de una misma familia, y depende también del método empleado en la determinación de las distintas isoenzimas.

Respecto a la hiperfosfatemia persistente benigna por incremento predominante de la isoenzima ósea, se han descrito casos familiares y excepcionalmente esporádicos -sólo durante la infancia y adolescencia-: dos fueron presentados en España por Gairi y cols. en 1983-1989⁽³⁾, con un seguimiento de 32 y 47 me-

Hiperfosfatemia persistente benigna esporádica en la infancia

ses, uno por Kruse, en 1985⁽⁴⁾, otro por Lewis, en 1987⁽⁵⁾, y tres más por Asami y cols. en 1995⁽⁶⁾, aunque este considera que el seguimiento ha de ser prolongado, realizándolo durante más de cinco años.

Es perfectamente conocido que la distribución de las isoenzimas de la fosfatasa alcalina es diferente en niños y adolescentes respecto a los adultos, predominando la fracción ósea en los primeros hasta los 17-20 años⁽⁷⁾. Por otro lado, debe destacarse que se describen hiperfosfatemias por incremento de la isoenzima ósea en hijos de sujetos que muestran hiperfosfatemia por elevación de la isoenzima intestinal o presencia en el suero de variantes intestinales de FA sin hiperfosfatemia⁽⁸⁻¹¹⁾, por lo que estaría indicado evaluar las isoenzimas de FA presentes en el suero de los familiares (padres, hermanos). Cabe señalar que tanto en el caso descrito por Lewis⁽⁵⁾ como en dos de los comunicados por Asami⁽⁶⁾ al menos uno de los progenitores mostraba un nivel sérico de FA por encima del rango normal de referencia. En ninguno de los casos consta que se descartara hipertiroidismo.

En raras ocasiones la hiperfosfatemia persistente benigna esporádica se caracteriza por la participación de la isoenzima intestinal o variantes intestinales, tanto en la infancia⁽¹²⁾ como en adultos⁽¹³⁻¹⁴⁾. Se conocen casos de hiperfosfatemia por elevación de la isoenzima intestinal en familias en las que los progenitores presentan cifras totales normales o mínimamente elevadas de FA pero en los que la isoenzima se identifica en el suero^(9,10,15-17). Cabe señalar, con Lieverse⁽¹⁰⁾, que una isoenzima intestinal puede aparecer en la electroforesis de rutina como una isoenzima ósea, lo que explicaría, en el caso publicado por Rico⁽¹⁸⁾, que la isoenzima intestinal elevada se identificara inicialmente como ósea.

También se ha comunicado algún caso de hiperfosfatemia persistente benigna esporádica por elevación de la isoenzima hepática en la infancia⁽¹⁹⁾ y un análisis extenso de dos familias en las que existían casos tanto de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth como de niveles incrementados de FA, por aumento de la isoenzima hepática, con la particularidad de que éstos aparecieron prácticamente en exclusiva en sujetos con una edad de 20 años o inferior^(20, 21).

El hecho de que ante el hallazgo de una cifra elevada de FA podamos encontrarnos tanto frente a una etiología benigna (transitoria o persistente -esporádica o familiar-) como potencialmente grave, debe impulsarnos a descartar en primer lugar que se trate de una forma transitoria (especialmente si el paciente tiene una

* Centro de Salud Pintor Oliva. C/ Dr. Fleming s/n. 34004 PALENCIA

** Centro de Salud La Puebla. Avda. Alonso Fernández de Madrid s/n. 34001 Palencia.

Correspondencia: Miguel Angel Diego Núñez. C/ Juan de Garay, 46. 34004 Palencia.

Tabla I Hiperfosfatasa persistente benigna esporádica. Casos publicados

| Autor y año | Paciente | Isoenzima | Sexo | Edad | Seguimiento |
|---------------|----------|------------------------|-------|----------|-------------|
| Gairi, 83-89 | 1 | Óseo | Varón | 4 meses | 32 meses |
| | 2 | Óseo | Mujer | 7 meses | 47 meses |
| Kruse, 85 | 1 | Óseo | Mujer | 3 meses | 27 meses |
| Lewis, 87 | 1 | Óseo 69%, hepático 31% | Mujer | 5 años | 2,5 años |
| Asami, 95 | 1 | Óseo | Varón | 13 años | 6 años |
| | 2 | Óseo | Varón | 2 años | 10 años |
| | 3 | Óseo | Varón | 9 días | 9 años |
| Diego, 98 | 1 | Óseo 69,48% | Varón | 7 meses | 6 años |
| Jiménez, 99 | 1 | Óseo 88%, hepático 12% | Varón | 10 años | 5 años |
| Nathan, 84 | 1 | Intestinal 20,3-42% | Varón | 2,5 años | 5,5 años |
| Kricka, 90 | 1 | Intestinal 34,8% | Mujer | 27 años | 1 año |
| Rodríguez, 91 | 1 | Intestinal 40% | Mujer | 24 años | 3 años |
| Kruse, 85 | 1 | Hepático | Mujer | 3 meses | 11 meses |

edad inferior a los 5-6 años) mediante una cuidadosa anamnesis y exploración clínica, junto con una confirmación analítica - con identificación de las isoenzimas de FA mediante electroforesis- que excluya patología ósea, hepática y endocrina, y la comprobación del regreso a niveles normales de FA unas semanas o meses después. Si, pasados cuatro meses, la hiperfosfatasa persiste está indicado un estudio de FA en padres y hermanos a fin de establecer si se trata de una forma familiar. La ausencia de familiares afectados, a la vez que de clínica acompañante, nos exige un estudio más amplio y un seguimiento periódico, que, a la larga, nos permitirá identificar el cuadro como una hiperfosfatasa persistente benigna esporádica.

Bibliografía

- Jiménez Fernández F, Ramírez Parenterau S, Ortiz Movilla R, Martín Pérez C. Hiperfosfatasa asintomática no familiar persistente (HANP). Comunicación de un nuevo caso. *An Esp Pediatr* 1999; **50**:531-533.
- Diego Núñez M A, Alberola López S, Rodríguez de Prada M, González Menéndez A. Hiperfosfatasa persistente benigna asociada con agenesia renal unilateral. Libro de Comunicaciones del V Congreso Portugués de Pediatría - I Congreso Luso-Espanhol de Pediatría Ambulatoria, 1998:283.
- Gairi Tahull J M, Camarasa Piquer F, Caritg Bosch, Castellanos Bermúdez S, Herrero Jimeno. Hiperfosfatasa transitoria idiopática del lactante. *An Esp Pediatr* 1983; **18**: 515-516. (Posteriormente estos dos casos fueron adscritos a la variedad de hiperfosfatasa persistente: Gairi J M. Cartas al editor. *Bol Pediatr* 1989; **30**:285.
- Kruse K. Normal bone turnover in isolated hyperphosphatasemia. *J Pediatr* 1985; **106**:946-948.
- Lewis J M. Persistent isolated hyperphosphatasemia. *South Med J* 1987; **80**:788-790.
- Asami T, Gomi T, Uchiyama M. Persistent non-familial asymptomatic hyperphosphatasemia: a report on three cases. *Acta Paediatr* 1995; **84**:346-348.
- Van Hoof V O, Hoylaerts M F, Geryl H, Van Mullem M, Lepoutre L G, De Broe M E. Age and sex distribution of alkaline phosphatase isoenzymes by agarose electrophoresis. *Clin Chem* 1990; **36**:875-878.
- McEvoy M, Skrabanek P, Wright E, Powell D, McDonagh B. Family with raised serum alkaline phosphatase activity in the absence of disease. *BMJ* 1981; **282**:1272.
- Siraganian P A, Mulvihill J J, Mulivor R A, Miller RW. *Benign Familial Hyperphosphatasemia*. *JAMA* 1989; **261**:1310-1312.
- Lieverse A G, van Essen G G, Beukeveld G J J, y cols. Familial increased serum intestinal alkaline phosphatase: a new variant associated with Gilbert's syndrome. *J Clin Pathol* 1990; **43**:125-128.
- Carrascosa C, Parra S, Lorenzo I, y cols. Hiperfosfatasa familiar de origen intestinal. *Rev Esp Enf Digest* 1995; **87**:327-329.
- Nathan E, Baatrup G, Berg H, Lund-Hansen B, Reinholdt S. Persistently increased intestinal fraction of alkaline phosphatase. *Eur J Pediatr* 1984; **142**:142-144.
- Kricka L J, Wilding P, Long W B, Mulivor RA. Benign hyperphosphatasemia. *Clin Chem* 1990; **36**:389.
- Rodríguez García J, Fraile G. Benign non-inherited hyperphosphatasemia. *Eur J Int Med* 1991; **2**:121-122.
- McLachlan R, Callaghan S. An inherited variant alkaline phosphatase? *Clin Chem* 1990; **36**:1126.
- Panteghini M. Benign inherited hyperphosphatasemia of intestinal origin: report of two cases and a brief review of the literature. *Clin Chem* 1991; **37**:1449-1452.
- Rosalki S B, Foo A Y, Dooley J S. Benign familial hyperphosphatasemia as a cause of unexplained increase in plasma alkaline phosphatase activity. *J Clin Pathol* 1993; **46**:738-741.
- Rico H, Martínez F, Romero P, Casimiro C. Hiperfosfatasa familiar benigna: a propósito de una observación. *Rev Clin Esp* 1987; **180**:465-466.
- Kruse K, Kracht U. Isolierte Erhöhung der alkalischen Serum-Phosphatase. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; **110**:669-674.
- Weerd C J de, Heerspink W. Family with Charcot-Marie-Tooth disease showing unusual biochemical-clinical and genetic features. *Eur Neurol* 1974; **12**:253-260.
- Weerd C J de. Charcot-Marie-Tooth disease with sex-linked inheritance, linkage studies and abnormal serum alkaline phosphatase levels. *Eur Neurol* 1978; **17**:336-344.

F. Jiménez Fernández*, S. Ramírez
Parenterau, R. Ortiz Movilla**,
C. Martín Pérez ***

An Esp Pediatr 1999; 51:725.

Sr. Director:

En relación a la comunicación "Hiperfosfatasaemia persistente benigna esporádica en la infancia. Descripción de un caso con agenesia renal asociada y breve revisión de la literatura" de los doctores Diego Nuñez y González Menéndez, en la que hacen mención a nuestra comunicación aparecida en *Anales Españoles de Pediatría*⁽¹⁾ y de la que amablemente se nos pide la realización de algún comentario, creemos que sin lugar a dudas es un caso más de hiperfosfatasaemia asintomática no familiar persistente, según la terminología de Asami y colaboradores⁽²⁾.

Por otra parte, pensamos que el hecho de coincidir en un paciente con agenesia renal, se debe probablemente al azar, aun con ser ambos hechos de gran rareza; en un estudio en la República Checa por Sipek y colaboradores⁽³⁾ sobre 5.137.907 nacimientos correspondientes a los años 1961-1995 encuentran una incidencia de agenesia renal de 1,66 por 10.000 nacidos vivos que, después de sumar los resultados del diagnóstico prenatal, aumentan la misma a 2,02 por 10.000 nacidos vivos. Además, en una búsqueda en la base de datos Medline sobre un total de 234 publicaciones relacionadas con la agenesia renal entre los años 1993-1999, no hemos encontrado referencias bibliográficas que hagan mención sobre la presencia de hiperfosfatasaemia en esta patología.

Más interesante es la discusión de otros casos referidos en la literatura y recopilados por los doctores Diego Nuñez y González Menéndez; el paciente descrito por Lewis⁽⁴⁾ parece una forma de hiperfosfatasaemia familiar, ya que afirma este autor que ambos padres tenían aumentados los niveles de fosfatasa alcalina.

El caso publicado por Kruse⁽⁵⁾ en una niña de 11 años, es un caso claramente familiar, donde el padre y una hermana, tenían aumento de la FAL, indicando el autor lógicamente, la presencia de un posible mecanismo de herencia dominante.

Las formas de hiperfosfatasaemias secundarias a diversos procesos, y generalmente transitorias, en ocasiones denotan procesos de base graves como gangliosidosis GM1⁽⁶⁾, trasplantes cardíacos o hepáticos⁽⁷⁾, leucemias o linfomas⁽⁸⁾, tumores óseos, enfermedades endocrinas y enfermedad de Kabuki⁽⁹⁾. Además, también se pueden observar en procesos más leves y aparentemente banales.

Réplica

En las formas primarias o idiopáticas es interesante destacar que la forma familiar está descrita, con características similares a la humana, en perros de raza huskies siberianos⁽¹⁰⁾.

En la forma que nos ocupa, asintomática no familiar persistente, estamos de acuerdo con Asami y cols.⁽²⁾ que el seguimiento debe ser de varios años, por lo menos de 5-6 años, que permita separar esta forma claramente de las secundarias y ser prudentes en la benignidad del cuadro, dado el escaso número de comunicaciones realizadas hasta el momento actual en la literatura médica.

Bibliografía

- 1 Jiménez Fernández F, Ramirez Parenterau S, Ortiz Movilla R, Martín Pérez C. Hiperfosfatasaemia asintomática no familiar persistente (HANP). Comunicación de un nuevo caso. *An Esp Pediatr* 1999; **50**:531-533.
- 2 Asami T, Gomi T, Uchiyama N. Persistent non-familial asymptomatic hyperphosphatasemia: A report on three cases. *Acta Paediatr* 1995; **84**:346-348.
- 3 Sipek A, Gregor V, Horacek J, Chudobova M, Korandova V, Skibova J. Incidence of renal agenesis in the Czech Republic from 1961 to 1995. *Ceska Gimekol* 1997; **62**:340-343.
- 4 Lewis JM. Persisten isolated hyperphosphatasemia. *South Med J* 1987; **80**:788-790.
- 5 Kruse K. Inherited isolated hyperphosphatasemia. *Acta Paediatr Scand* 1983; **72**:833-835.
- 6 Denis R, Wayenberg JL, Vermeulen M, Gorus F, Gerlo E, Lissens W, Liebaers I, Jaumiaux E, Vamos E. Hyperphosphatasemia in early diagnosed infantile GM1 gangliosidosis presenting as transient hydrop fetalis. *Acta Clini Belg* 1996; **51**:320-327.
- 7 Lachaus A, Chambon M, Boillot O, Le-Gall C, Loras I, Canterino I, Pouillaude JM, Gille D, David L, Hermier M. Transient hyperphosphatasemia after liver transplantation in infancy. *Transplant Proc* 1996; **28**:2847.
- 8 Massey GV, Dunn NL, Heckel JL, Chan JC, Russell EC. Benign transient hyperphosphatasemia in children with leukemia and lymphoma. *Clin Pediatr Phila* 1996; **35**:501-504.
- 9 Devriendt K, Fryns JP. The Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome and isolated transient hyperphosphatasemia. *Clin Genet* 1994; **45**:330-331.
- 10 Lawier DF, Keltner DG, Hoffman WE, Nachreiner RF, Hegstad RL, Herndon PA, Fischer BJ. Benign familial hyperphosphatasemia in Siberian huskies. *Am J Vet Res* 1996; **57**:612-617.

* FEA de Pediatría. ** Médicos residentes de Pediatría. *** TEL de Bioquímica. Hospital Universitario de Getafe. Madrid