

F. Jiménez Fernández¹, S. Ramírez Parenterau², R. Ortiz Movilla², C. Martín Pérez³

An Esp Pediatr 1999;50:531-534.

Sr. Director:

La hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente benigna ha sido descrita recientemente por Asami y cols.⁽¹⁾ como otro tipo de hiperfosfatemia benigna claramente diferenciada de los ya conocidos. Comunicamos un nuevo caso donde hemos estudiado los marcadores de actividad osteoblástica, fosfatasa alcalina leucocitaria y osteocalcina sérica, encontrándose ambos elevados, siendo expresión de un turnover óseo aumentado. Se ha realizado un seguimiento en consultas externas durante 5 años, permaneciendo asintomático y sin signos aparentes de enfermedad.

Varón de 10 años de edad que estando siendo controlado en consulta externa por catarros de repetición en el año 1994 y tras estudio analítico rutinario presentó una hiperfosfatemia de 2.396 U/l (90-840), junto con el resto del estudio analítico (hemograma, bioquímica, parásitos) dentro de la normalidad, así como una IgE total inespecífica de 140 KU/L (c.n. < 85), mantoux: lectura negativa y estudios radiológicos (Rx tórax, Rx cavum y Rx senos) sin alteraciones significativas. Los antecedentes familiares y personales carecen de relevancia para el proceso descrito, siendo la exploración completamente normal.

Se realizó un seguimiento durante los siguientes 5 años, encontrándose cifras de FAL elevadas:

1994	1995	1996	1997	1998
2.396 UI/L	2.655 UI/L	3.036 UI/L	2.557 UI/L	2.575 UI/L
2.697 UI/L	2.934 UI/L			2.554 UI/L

El estudio de isoenzimas de la FAL, fueron hepática un 12% y sus isoenzimas óseas un 88% de un total de 2.617 UI/L, realizadas en hospital de referencia. Fue valorado por el servicio de traumatología encontrando un acortamiento de MII de 0,5 cm, realizándose radiografías de caderas y completas de esqueleto sin alteraciones significativas (Fig. 1). Así mismo, se ha realizado analítica al entorno familiar completo (padre: 357 UI/L, madre: 170 UI/L, hermana de 14 años: 500 UI/L). El estudio del metabolismo fosfocálcico, reveló en diversas ocasiones calcemias (10,1; 9,3; 9,2 mg/dl) y fosforemias (3,50; 4,29; 4,19 mg/dl) normales, paratohormona intacta: 30 pg/ml (10-68 pg/ml), calcitonina: 14 pg/ml (< 42 pg/ml), encontrándose una cifra de os-

Hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente (HANP). Comunicación de un nuevo caso



Figura 1. Rx esqueleto, sin alteraciones significativas.

teocalcina elevada: 34 ng/ml (5-18 ng/ml) realizada en el año 1997. En el mismo año, con una edad ósea de 10 años 6 meses, se le realizó: testosterona basal: 1,7; 90': 1,7 ng/ml; 17-OH progesterona basal: 1,2; 90': 2,5 ng/ml; Androstendiona basal: 0,8; 90': 0,8 con DHEA-s basal: 1473 mcg/dl; 90': 1640 mcg/dl todo ello compatible con adrenarquía fisiológica.

El estudio metabólico urinario en 1998, presentó: calciuria de 2,3 mg/kg/día y fosfaturia de 531,1 mg (400-1.300), con creatinuria de 50,5 mlgrs/dl, siendo la reabsorción tubular de fosfatos: 91,7% (c.n. > 85%).

Se le ha realizado gammagrafía ósea con MDP-99 mTc, efec-

¹FEA de Pediatría y áreas específicas. ²Médicos Residentes de Pediatría y áreas específicas. ³TEL de bioquímica, Servicio de Bioquímica. Servicio de pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Madrid
Correspondencia: Hospital U. De Getafe. Carretera de Toledo km 12,500. 28905 Getafe. (Madrid).

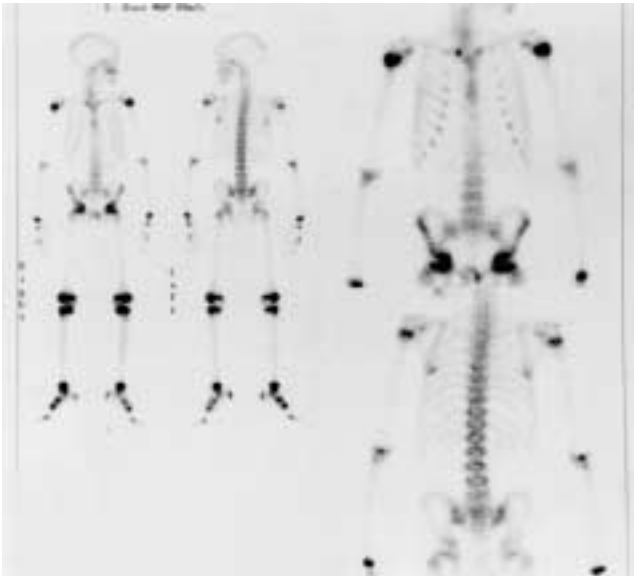


Figura 2. Gammagrafía ósea con MDT-Tc99: captación fisiológica y simétrica del radiotrazador en las estructuras óseas.

tuándose un rastreo de cuerpo entero en fase de distribución metabólica, objetivándose una captación fisiológica y simétrica de radiotrazador en las estructuras óseas, con una correcta fijación del trazador en los núcleos óseos de crecimiento. No se identifican captaciones focales patológicas descartándose proceso específico con actividad osteogénica anómala (Fig. 2).

Otros estudios como Proteína C reactiva, hidroxiprolinuria, diversos controles hematológicos y bioquímicos han sido siempre normales. El desarrollo y crecimiento se ha mantenido en percentiles P75-P90, tablas de M. Hernández y cols, a lo largo de todo el seguimiento, sin ningún tipo de proceso intercurrente durante los 5 años en los cuales ha sido controlado.

La hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente benigna, descrita por primera vez con esta terminología por Asami y cols.⁽¹⁾ en el año 1995, es probablemente otro tipo de hiperfosfatemia benigna claramente diferenciada de los otros tipos descritos con anterioridad. Así, la forma más frecuente es sin lugar a dudas la hiperfosfatemia transitoria benigna descrita en múltiples comunicaciones y por diversos autores⁽²⁻⁷⁾ llamando la atención Posen y cols en 1977⁽⁸⁾ sobre el escaso reconocimiento de sus causas, realizándose estudios de isoenzimas⁽⁹⁾ siendo las óseas y hepáticas el origen de la misma, definiéndose los siguientes criterios diagnósticos: 1) edad menor de 5 años 2) síntomas variables (síndromes gastrointestinales) 3) ausencia de enfermedad ósea o hepática 4) no evidencias bioquímicas de enfermedad ósea o hepática excepto el aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina 5) un análisis de isoenzimas que demuestre elevación de actividad ósea y hepática 6) una normalización de FAL a actividad normal dentro de 4 meses. Se han descrito casos simultáneos en gemelos⁽¹⁰⁾, asociada a gangliosidosis GM1⁽¹¹⁾, sugiriendo Mogilner y cols.⁽¹²⁾ una posible asociación con osteoblastosis microscópica en mé-

dula ósea; otros autores la han relacionado con infección por Rotavirus⁽¹³⁾.

Una segunda forma es la hiperfosfatemia familiar benigna⁽¹⁴⁾ donde varios miembros de la familia, suelen presentar elevación de la actividad de la FAL, habiéndose descrito un patrón autosómico dominante por Panteghini⁽¹⁵⁾, así como aumento de isoformas intestinales tras realización de electroforesis con gel de agarosa. En nuestro medio, Alvarez-Coca y cols.⁽¹⁶⁾ entre otros autores⁽¹⁷⁾ han comunicado casos, todos ellos con varios miembros familiares afectados. También Carrascosa y cols.⁽¹⁸⁾ han demostrado que las isoformas intestinales representaban más del 50% del total de la actividad de la fosfatasa alcalina en la forma familiar.

La presente comunicación se diferencia claramente de ambas formas de hiperfosfatemia, por el carácter persistente de la hiperfosfatemia transitoria y por el predominio de isoformas óseas y nulo carácter familiar de la segunda.

Existen algunos tipos más de hiperfosfatemia, como es la hiperfosfatemia con osteoectasia, descrita ya por Maroteaux⁽¹⁹⁾, asociada a anomalías esqueléticas, que en algunos casos se ha detectado en exámenes antropológicos⁽²⁰⁾ y asociada a alteraciones del desarrollo, anomalías faciales dando lugar a un cuadro similar al síndrome de Coffin-Siris⁽²¹⁾, McKusick nº 135900.

También la hiperfosfatemia hereditaria (enfermedad de Paget juvenil)⁽²²⁾, asociada con un aumento del turnover óseo, incremento de la FAL, osteocalcina elevada y excreción de hidroxiprolina urinaria aumentada, que parece ser independiente de los cambios en las hormonas reguladoras del calcio. La normalidad del estudio gammagráfico óseo, de la excreción de hidroxiprolina urinaria, distingue también el presente caso de esta rara forma; siendo la descripción de Asami y cols.⁽¹⁾ en la que describe 3 niños varones de 9 días, 2 años y 13 años con incremento de actividad de FAL durante 6-10 años, sin afectación familiar ni hereditaria, y con predominio de isoenzimas de origen óseo, con carácter asintomático, la forma que a nuestro juicio guarda más similitudes. Habiendo comprobado un aumento de actividad osteoblástica en función del aumento de marcadores bioquímicos de tal actividad, aumento de osteocalcina y FAL, pero sin ninguna otra alteración. Nos parece acertada la denominación propuesta por los referidos autores de hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente para denominar el presente cuadro, siendo diferenciador del resto de formas de hiperfosfatemias; así mismo, creemos también que se trata de otro tipo de hiperfosfatemia benigna.

Bibliografía

- 1 Asami T, Gomi T, Uchiyama N. Persistent non-familial asymptomatic hyperphosphatemia: A report on three cases. *Acta Paediatr* 1995; **84**:346-348.
- 2 Garrote de Marcos JM, Molina Arias M, Echevarri Olavarria F, Arregui Sierra A. Hiperfosfatemia transitoria benigna: contribución de 20 nuevos casos. *An Esp Pediatr* 1996; **44**:112-116.
- 3 Diego Núñez MA, González Menéndez A, García Díez M. Hiperfosfatemia transitoria en el niño. Aportación de 9 casos y revisión de la contribución española. *An Esp Pediatr* 1997; **46**:503-507.

- 4 Fernandez O'Dogherty S, Cozar Navarro L, Diaz Portillo J, Rubio Quiñones F, Vergara Chozas J, Atienza Contreras A. Hiperfosfatemia transitoria en la infancia. Comunicación de un caso. *An Esp Pediatr* 1990; **33**:93-95.
- 5 Ferrándiz Santos J, Taberner Carrascoso M, Navarro Falcones C. Hiperfosfatemia transitoria en la infancia. *An Esp Pediatr* 1991; **34**:251.
- 6 Ferrándiz Santos J, Navarro Falcones C, Gutiérrez Juárez J, Taberner Carrascoso M. Hiperfosfatemia transitoria en la infancia: comunicación de 5 nuevos casos. *An Esp Pediatr* 1992; **37**:417-418.
- 7 Oggero R, Mostert M, Spinello M, Javarone A, Buffa J. Transient hyperphosphatasemia of infancy. *Acta Paediatr Scand* 1988; **77**:257-259.
- 8 Wieme R.J., More or transient hyperphosphatasemia in infancy_an insufficiently recognized syndrome. *Clin Chem* 1978; **24**:520-522.
- 9 Kraut J.R., Metriek M, Maxwell N.R, Kaplan M.M. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. *Am J Dis Child* 1985; **139**:736-740.
- 10 Sánchez Jacob M, Escudero Gutiérrez R, Bernardo Fernández T. Hiperfosfatemia transitoria en la infancia. Dos casos simultáneos en gemelos. *An Esp Pediatr* 1991; **35**:365-366.
- 11 Denis R, Wayemberg JL, Vermenden M, Gorus F, Liebaers I, Vamos E. Hyperphosphatasemia in GM1 gangliosidosis. *J Pediatr* 1992; **120**:164.
- 12 Mogilner BM, Barak Y, Amitay M, Zlotogóra J. Hyperphosphatasemia in infantile GM1 gangliosidosis: possible association with microscopic bone marrow osteoblastosis. *J Pediatr* 1990; **117**:758-761.
- 13 Marrali V, Cutaia A, Zarbo C, Meli G, Fragapane D, Mandini A. Transient idiopathic hyperphosphatasemia in a rotavirus infection. *Minerva Pediatr* 1990; **42**:559-560.
- 14 González G, Cárdenas IE. Elevación asintomática de fosfatasas alcalina plasmática secundaria a hiperfosfatemia familiar benigna en un paciente. *Rev Med Child* 1996; **124**:1107-1110.
- 15 Panteghini M. Benign inherited hyperphosphatasemia of intestinal origin: report of two cases and brief review of the literature. *Clin Chem* 1991; **37**:1449-1452.
- 16 Alvarez-Coca J, López-Herce J, García de Frías E. Hiperfosfatemia familiar benigna. *An Esp Pediatr* 1992; **37**:331.
- 17 Barreiro Conde J, Ansed López A, Arreiros Díaz C, González Marqués J, Novo Rodríguez I, Pombo Arias M. Hiperfosfatemia familiar benigna. *An Esp Pediatr* 1992; **36**:153-154.
- 18 Carrascosa C, Parra S, Lorenzo I, Marín C, Miras M, De la Peña C, Martínez P. Hiperfosfatemia familiar de origen intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 1995; **87**:327-329.
- 19 Maroteaux P : Maladies osseuses de L'enfant, 2ª edición. Paris: Flammarion Medecine-Sciences 1982: 151-152.
- 20 Bujdoso G. Hyperphosphatasia-osteoectasia detected during anthropological examination. *Forensic Sci Int* 1990; **47**:229-235.
- 21 Rabe P, Haverkamp F, Emanos D, Ronkamp R, Zerres K, Passarge E. Syndrome of developmental retardation, facial and skeletal anomalies, and hyperphosphatasia in two sisters: nosology and genetics of the Coffin-Siris Syndrome. *Am J Med Genet* 1991; **41**:350-354.
- 22 Chosich N, Long F, Wong R, Topliss DJ, Stockigt JR. Post-partum hypercalcemia in hereditary hyperphosphatasia (juvenile Paget's disease). *J Endocrinol Invest* 1991; **14**:591-597.

V. Pineda Solas¹, A. Domínguez García²,
J.M. Corretger³, L. Salleras Sanmartí²

An Esp Pediatr 1999;50:

Sr. Director:

Cada vez son más las Comunidades Autónomas que recomiendan la vacunación sistemática con la contra *Haemophilus influenzae* tipo b y es por éllo que creemos de interés comunicar dos casos de fallo vacunal, hecho que nos recuerda no abandonar un exhaustivo seguimiento de esta infección a pesar de la vacunación universal de todos los niños menores de 5 años.

¹Servicio de Pediatría. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. ²Departamento de Sanidad y Seguridad Social. Generalitat de Cataluña. Barcelona. ³Pediatra Privado. Barcelona.
Este estudio ha sido financiado por el "Fondo de Investigación Sanitarias de la Seguridad Social". Proyecto coordinado 95/0084-01-02-03-04.

Fallos vacunales después de la inmunización con la vacuna contra *H. influenzae* tipo b

En Cataluña, Comunidad Autónoma española de 6.000.000 de habitantes (280.083 menores de 5 años de edad), la enfermedad invasiva por *H. influenzae* (EIHI) está incluida entre las enfermedades de declaración obligatoria desde 1992. Desde su inclusión se evidenció una incidencia baja de la enfermedad, inferior a 12/100.000 niños menores de 5 años⁽¹⁾, por lo que la vacunación contra esta enfermedad no está incluida en el calendario de vacunas sistemáticas. Sin embargo, desde 1994 se encuentra disponible la vacuna anti-*H. influenzae* b (Hib) en las farmacias y, por lo tanto, puede ser indicada por los pediatras. Así, en el estudio realizado por nosotros⁽¹⁾ en 1996 con una muestra de 557 niños escolarizados, la proporción de niños vacunados menores de 5 años fue de 32% y de 41,6% en los menores