

CASO CLINICO

HIPERFOSFATASEMIA TRANSITORIA BENIGNA DE LA INFANCIA, REPORTE DE UN CASO

Francisca Herrera G.¹, Cathia Selman B.²

¹ Médico EDF Hospital de Til Til, Universidad de Chile

² Médico EDF Hospital de Petorca, Universidad de Chile

Resumen

La Hiperfosfatasemia Transitoria Benigna (HTB) es la causa más frecuente de elevación aislada de la Fosfatasa Alcalina (FA) en la población pediátrica.

Es relevante tener la sospecha de esta entidad dada su frecuencia, carácter auto limitado y fácil diagnóstico, a pesar de esto, es poco conocida y estudiada en la Pediatría. Su clínica se asocia a niños sanos como a infecciones virales respiratorias, gastrointestinales y al retraso ponderal.

El presente trabajo tiene como objetivo reportar un caso clínico y revisar el diagnóstico de la HBT.

Palabras claves: Hiperfosfatasemia transitoria benigna, pediatría, fosfatasa alcalina.

Abstract

Benign Transient Hyperphosphatasemia (BTH) is the most frequent cause of isolated elevation of Alkaline Phosphatase (AF) in the pediatric population. It is relevant to have the suspicion of this entity given its frequency, self limited character and easy diagnosis, despite this, it is little known and studied in Pediatrics. Its symptoms are associated with healthy children, such as viral respiratory, gastrointestinal infections and delayed weight gain. The objective of this work is to report a clinical case and review the diagnosis of HBT.

Key words: Transient Benign Hyperphosphatasemia, Pediatrics, Alkaline Phosphatase.

Introducción

La hiperfosfatasemia es la elevación de la FA a nivel plasmático.⁶ En 1954 Bach hace el primer reporte de caso, pero no fue hasta 1977 donde Posen acuña el término HTB de la infancia y en 1985 fue Kraut quien propone sus criterios

diagnósticos vigentes hasta la actualidad.³⁻⁷ Se define como la elevación desproporcionada de las Fosfatasa alcalinas (FA) sin evidencia clínica, bioquímica ni se exámenes complementarios que revelen patología ósea o hepática, transitoria y sin secuelas posteriores.^{1,3-8,10} El interés por conocer esta entidad ha aumentado durante los últimos años dada su frecuencia, carácter auto limitado y fácil diagnóstico lo que evitaría exámenes complementarios innecesarios y costosos en población sana.^{4,5} El presente trabajo tiene como objetivo reportar un caso clínico y revisar el diagnóstico de la HBT.

Caso Clínico

Paciente sexo femenino pre escolar de 4 años de edad sin antecedentes mórbidos relevantes, consulta por historia clínica de un mes de evolución que se caracteriza por disminución del apetito no selectivo, sin otros síntomas asociados. Examen físico sin hallazgos, destaca dentro del laboratorio con fecha 17-01-2018 Albumina 4.2gr; Calcio 9.4mg/dl; glicemia 80mg/dl; proteínas 6.9g/dl, PCR 0.3mg/dl, leucocitosis $6.770 \times 10^3 \text{mm}^3$ (linfocitos 71%, RAN 1.218) resto de hemograma, perfil lipídico, función renal y electrolitos plasmáticos dentro de rangos de normalidad, pruebas hepáticas importante elevación de fosfatasa alcalinas (FA) 5.288UI/l, con resto de función hepática sin alteraciones. Se solicita nuevo control de exámenes: Radiografía de tórax sin hallazgos patológicos; ecografía abdominal con informe sin masas abdominales e importante descenso de FA con fecha 08-02-2018 a 796UI/l y RAN 1.098. Se deriva paciente a centro de mayor complejidad, Hospital Roberto del Río, donde es evaluada por especialista quien objetiva etiología con diagnóstico de Hiperfosfatasemia transitoria benigna de la infancia, se realiza seguimiento de paciente asintomática junto con

un importante descenso de las FA y alta hacia Atención Primaria.

Incidencia

Su prevalencia es desconocida y difícil de estimar por ser un hallazgo incidental, pero se estima entre un 2.8% en menores de 2 años⁸ a un 6% según estudios en escolares y pre escolares.^{3,6} Sin embargo, se observa con mayor frecuencia en menores de 5 años. La HTB es la causa más frecuente de elevación aislada de las FA. Tiene una incidencia de 1/2000 en pacientes pediátricos hospitalizados, probablemente con cifras sub notificadas.⁵ Cuantificaciones superiores a 6 veces el valor de referencia, tendrán un 95% de probabilidad de corresponder a la HTB.^{1,5,8} Se asocia en un 33% a infecciones, 28% a retraso ponderal, 15% a diarrea y entre un 9% al 35% como hallazgo en control de salud de niños sanos.^{3,6,8,10} Sin variación con cambios de estación,^{5,6} aunque se reportan trabajos que describen una mayor prevalencia durante los meses de primavera-verano.⁸

Fisiopatología

La Fosfatasa Alcalinas (FA) son un grupo de 4 isoenzimas⁶ (propiedades catalíticas similares pero distinto código genético) de membrana, que según donde actúen se dividen en: hepática, ósea, renal, intestinal, placentaria, pulmón, glándula suprarrenal y leucocitaria.^{1,3,8,9} Intervienen en la hidrólisis de diferentes ésteres de fosfato inorgánico. En condiciones fisiológicas en niños, la FA total está constituida en un 85% por la fracción ósea y en un 15% por la fracción hepática.^{3,5,6,8} La actividad de la FA aumenta desde el nacimiento, con un peak en prematuros y neonatos hasta los 12 meses,¹ donde se estabiliza, volviendo a tener un incremento entre 3 a 4 veces su valor^{6,8} durante la adolescencia debido al crecimiento ponderal característica de la edad, principalmente por la actividad osteoblástica del hueso.⁸ Esta elevación ocurre primero en mujeres, pero es más intensa en los hombres.^{4,8} No existen valores claros de corte respecto a la analítica de las FA, por falta de literatura, por lo que se deben manejar los valores de laboratorio locales.^{1-4,8,10} Las FA pueden ser medidas en plasma por diferentes técnicas de laboratorio, siendo la electroforesis la más utilizada y con mejor rendimiento.^{1,8,9} No se conoce con certeza

el mecanismo fisiopatológico de la HTB, pero existen diferentes teorías que proponen: Destrucción celular, aumento de su formación intracelular, aumento de la activación de la enzima circulante, ruptura del anclaje de la enzima a la membrana celular, disminución del aclaramiento plasmático y estrés.^{1,3,5,10}

Etiología/Clínica

No se ha descrito una etiología clara, pero si se ha mostrado asociación con síntomas característicos que corresponden a las infecciones virales respiratorias y gastrointestinales junto con retraso ponderal.¹⁻⁵ Si bien se han descrito casos en todas las edades^{4-8,10}, el 95% de los casos publicados corresponde a menores de 5 años.¹ Se han presentado varios casos por sobre los 5 años.⁴ por lo que no correspondería a una entidad exclusiva de la pediatría. A pesar de que la clínica es variable, se presenta tanto en pacientes sanos como con clínica miscelánea.¹ Los síntomas asociados más característicos corresponden a las infecciones virales respiratorias y gastrointestinales, donde se destaca al HIV, Varicela, Virus Herpes, Citomegalovirus^{5,7,8}. También se describen diarreas bacterianas *Salmonella*, *Campylobacter jejuni* o parasitarias- *Toxoplasma*.^{5,7} Si bien, la FA suele elevarse en las infecciones junto con otras proteínas de fase aguda, en la HTB no se produce un aumento de éstas.⁴ Otra de las teorías que apoyan la asociación con las infecciones es la presentación de la HTB en hermanos y en pacientes inmunosuprimidos.⁷ Por otro lado, en varios casos las determinaciones serológicas fueron negativas para éstos agentes.^{7,10} Además, se ha observado junto con la administración de fármacos, donde se destaca a los Anticonvulsivantes y a las Sulfas.^{1,4,9}

Diagnóstico

Si bien se produce una odisea diagnóstica al encontrar un examen alterado en la población sana, se espera educar con el fin de no hacer mal uso de los recursos tanto humanos como físicos en salud. A pesar de que no existe consenso, aún se basa el estudio en los criterios diagnósticos publicados por Kraut: 1) Edad menor a 5 años, 2) Clínica inespecífica y síntomas variables, 3) Ausencia de enfermedad ósea y hepática a la exploración física, 4)

Ausencia en la analítica de enfermedad ósea y hepática, 5) Aumento severo (Mayor a 1000UI/l)⁶ de las isoenzimas óseas y hepática de FA, 6) Normalización de las FA en 4 meses.^{2-4,6,8,10} Aquellos valores superiores a 6 veces el valor de referencia de las FA resultan característicos de la HTB.¹ El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras causas de hiperfosfatemia, por lo que es imprescindible una buena historia clínica y examen físico con enfoque en enfermedades óseas (Deformidad, fracturas, raquitismo, dolores óseos, antecedentes familiares, etc), enfermedades hepáticas (Dolor en flanco derecho, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, prurito, esteatorrea, coluria, acolia, etc), neoplasias (Fiebre, anorexia, baja de peso, etc) y factores de riesgo de raquitismo (Baja exposición solar, lactancia materna exclusiva, etc).^{3,8} Según la literatura revisada, se recomienda el estudio complementario con exámenes generales, que según nuestro sistema de salud recomendamos para la Atención Primaria: Hemograma, orina, PCR, cultivos según proceso infeccioso; para descartar patología ósea: proteínas, albúmina, ELP y colesterol; para descartar patología hepática: pruebas hepáticas.^{1,3,8-10} Ante sospecha de etiología ósea solicitar: Calcio, fósforo y magnesio; y ante sospecha de etiología hepática complementar con ecografía abdominal o escáner.^{8,9} En Atención Secundaria, la el especialista podrá acceder a exámenes como la vitamina D3, Paratohormona y el correcto análisis de las radiografías de carpo y cráneo.^{1,8} Publicaciones nacionales proponen que bastaría una elevación de FA sobre 1000UI/l en un paciente sano como para realizar un seguimiento con cuantificación de la FA en 2 a 3 meses, antes de derivar a la Atención Secundaria. El seguimiento acaba con la normalización de las FA, si persisten elevadas se deberá estudiar al grupo familiar, para descartar Hiperfosfatemia Benigna Familiar.⁶ Ante sospecha de HBT se recomienda el seguimiento con laboratorio cada 30, 60 y 90 días.¹

Discusión

La HTB es una causa común de aumento de FA en pacientes menores de 5 años, de etiología desconocida y buen pronóstico, que obliga a descartar patologías óseas y endocrino-

metabólicas. Los criterios diagnósticos de Kraut a pesar de no cumplirse en todos los casos, sirven de orientación. La HTB se debería sospechar en niños menores de 5 años, con FA > 1000 UI/l, sin alteraciones en el examen físico y resto del estudio de laboratorio dentro de rangos de normalidad. Se sugiere controlar con FA a los 3 meses.

Conclusión

Pese a que la HTB de la infancia es la causa más frecuente de hiperfosfatemia, es una entidad poco estudiada y difundida dentro de la pediatría. Es frecuente encontrar como único hallazgo una elevación importante de la FA en un paciente sano, con lo que basta para sospechar esta patología. El reconocimiento de la HTB cobra significancia por su carácter auto limitado, crucial para evadir estudios complementarios innecesarios y la preocupación de padres y médicos.

Bibliografía

1. A. Pace y M. Osinde. Hiperfosfatemia Benigna Transitoria de la infancia. Una aproximación diagnóstica racional. Arch.argent.pediatr 1999;97(6):383 Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/1999/99_383_390.pdf
2. J. Kraut. Isoenzyme studies in transient hiperphosphatasemia of infancy. AJDC 1985; 139: 736-740
3. E. Ortega y JM. García. Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia. Act Pediatr Aten Prim 2012; 5(2): 91-95 Disponible en: <https://fapap.es/articulo/198/hiperfosfatemia-transitoria-benigna-de-la-infancia>
4. JM. Garrote de Marcos, M. Molina, E. Echávarri, A. Arregui. Hiperfosfatemia transitoria benigna; Aportación de 20 nuevos casos. ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA VOL. 44 N°2 1996; 112-116 Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/44-2-6.pdf>
5. MR. García, N. Rodríguez, E. Colino. Hiperfosfatemia benigna transitoria de la infancia: Una entidad a tener en

- cuenta. Rev Pediatr Aten Primaria. 2011; 13: 107-11 Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322011000100011
6. L. Schonhaut, A. Rocha. Hiperfosfataseia transitoria benigna de la infancia. Serie Clínica. Rev Chil Pediatr. 2017;88(1):169-175 Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v88n1/art13.pdf>
 7. D. Núñez, A. González, M. García. Hiperfosfataseia transitoria de la infancia. Nueve casos y revisión de las aportaciones españolas. An Esp Pediatr 1997; 46: 503-507 Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/46-5-19.pdf>
 8. X. Viñallonga, C. Bonjoch. Hiperfosfataseia en la infancia: interpretación y actitud diagnóstica. An Pediatr Contin. 2011; 9(3): 176-80 Disponible en: <http://www.apcontinuada.com/es/hiperfosfataseia-infancia-interpretacion-actitud-diagnostica/articulo/80000620/>
 9. J. Sánchez, E. Soriano, R. Girona, P. Pérez, C. Viñets. ¿Por qué aumentan las fosfatasas alcalinas? Aten Primaria 2002. 15 de marzo. 29(4): 241-245 Disponible en: <http://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=13027626&r=27>
 10. G. Gualco, S. Lava, L. Garzoni, G. Simonetti, A. Bettinelli, G. Milani, M. Provero, M. Bianchetti. Transient Benign Hyperphosphatasemia. JPGN Volume 57, Number 2, August 2013 Disponible en: https://dev-journals2013.lww.com/jpgn/Fulltext/2013/08000/Transient_Benign_Hyperphosphatasemia.9.aspx