

HIPERFOSFATASEMIA ALCALINA TRANSITORIA

Myriam Herrero Álvarez

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario Rey Juan Carlos



CASO CLÍNICO 1



- ♀ **16 meses (de la casa)**
- **AP:** CIR desde sem 28. Cesárea a las 37+4, Peso RN 2,360
- **MC:** estancamiento ponderal
- **HC:** Múltiples infecciones de repetición tras inicio de guardería
- **EF:**
Peso -2.2 DS Talla -1.2 DS
IMC -2.3 DS IW 79% IN 78%
- **JC:** estancamiento ponderal en relación con múltiples infecciones de repetición

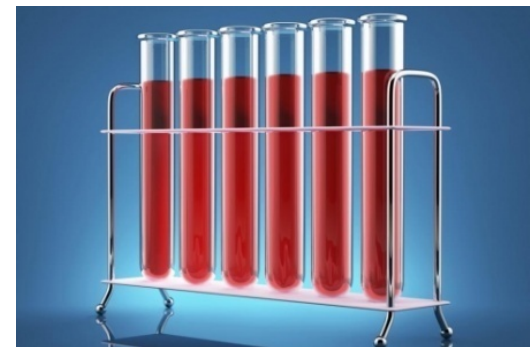
-1,88 = P3
0 = P50
+1,88 = P97



CASO CLÍNICO 1

Aportan analítica de otro hospital:

- Leuc 11.720 (30.8% N; 59.6% L, 6.4% M)
- Hb 12.7, hto 38.5%, Plq 551.000
- Gluc 77, alb 4.5, ferritina 55
- Creat 0.2
- GPT 21, GGT 10, Bil 0.4
- **Fosfatasa alc 4943**
- Ca 9.9, Fosforo 6.4
- TSH 3.8
- IgA 77, ATGT 6, AGA 3



CONTROL ANALÍTICO



A LOS 2 MESES (18 meses)

- Prot 7, alb 4.1
- Ca 10.2, Fosf 5.2
- 25-OH-D 40.28
- GOT 59, GPT 29, LDH 449
- Fosfatasa alcalina 216
- PPAP I 700.7 (10.4-62)

EVOLUCIÓN DE PESOS:

18 MESES:

Peso -2.1 DS, Talla -1.66 DS

IMC -1.55 DS, IW 84% IN 82%

21 MESES:

Peso -2.1 DS, Talla -1.4 DS

IMC -2.1 DS, IW 82%, IN 78%



CASO CLÍNICO 2



- ♀ **23 meses**
- **AP:** sin interés
- **MC:** diarrea e hiporexia. Intolerancia a lactosa
- Otras **PC:** ionotest elevado
- **EF:**

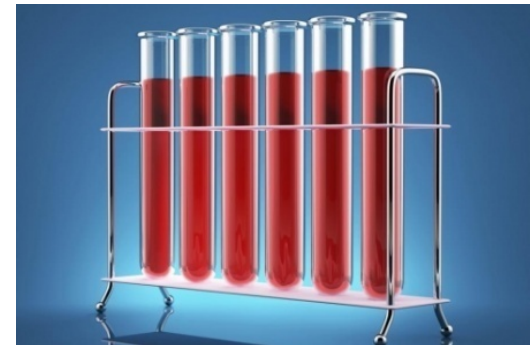
Peso -2.1 Talla -1.02

IMC -1 IW 85% IN 80.5%



CASO CLÍNICO 2

- Leuc **13.250** (48.4% N; 45.7% L, 2.8% M)
- Hb 13.2, hto 42.8%, Plq 490.000
- **Gluc 36**, alb 4.9, ferritina 28
- Creat 0.3
- GPT 44, GGT 11, Bil 0.6
- **Fosfatasa alc 6730**
- Ca 10.2, Fosforo 5
- TSH 0.43, T4L 1.38
- IgA 78, ATGT < 0.5, AGA 0.7



CONTROL ANALÍTICO



A LOS 5 MESES

(28 meses)

- Prot 7.7, alb 5.1
- Ca 9.8, Fosf 5.2
- 25-OH-D 17.69
- GOT 52, GPT 20, LDH 562, GGT 11
- Fosfatasa alcalina 271
- PPAP I 870.6 (10.4-62)

EVOLUCIÓN DE PESOS:

28 MESES:

Peso -1.84 DS, Talla -1.43 DS

IMC -1.63 DS, IW 83% IN 81%





CASO CLÍNICO 3

- ♀ **17 meses (de la casa)**
- **AP:** sin interés, RNAT, parto eutócico, 4^o hija
- **MC:** diarrea y estancamiento ponderal de 1 mes
- **HC:** 1 ingreso por GEA por norovirus con 16 meses
- **EF:**
Peso -1,1 DS Talla -0,97 DS
IMC -0,73 DS IW 91,7% IN 91%
- **JC:** diarrea persistente con estancamiento ponderal tras GEA por norovirus



CASO CLÍNICO 3

- Leuc 7,150 (57,3% N; 31,8% L, 6,1% M)
- Hb 11,7, hto 36,1%, Plq 390.000
- **Gluc 48**, prot 7,2, alb 3,7, ferritina 28
- Creat 0.3
- **GOT 58**, GPT 44, GGT 17, Bil 0.2, LDH 296
- **Fosfatasa alc 8200**
- **TSH 0,28**, T4L 1.01
- IgA 128, **ATGT 2405**, AGA 3,4, anti-DPG 181,6, AE + 1/320.



CONTROL ANALÍTICO



A LOS 2 MESES

(19 meses)

- Prot 7,2 alb 3,6
- Ca 10.2, Fosf 5.7
- Gluc 83
- GOT 43, GPT 25, LDH 411
- **Fosfatasa alcalina 316**
- **HLADQ2 +(DQ2.5 hez)**

EVOLUCIÓN DE PESOS:

19 MESES:

Peso -0,32 DS, Talla -1.58 DS

IMC 0,81 DS, IW 104% IN 102%

24 MESES:

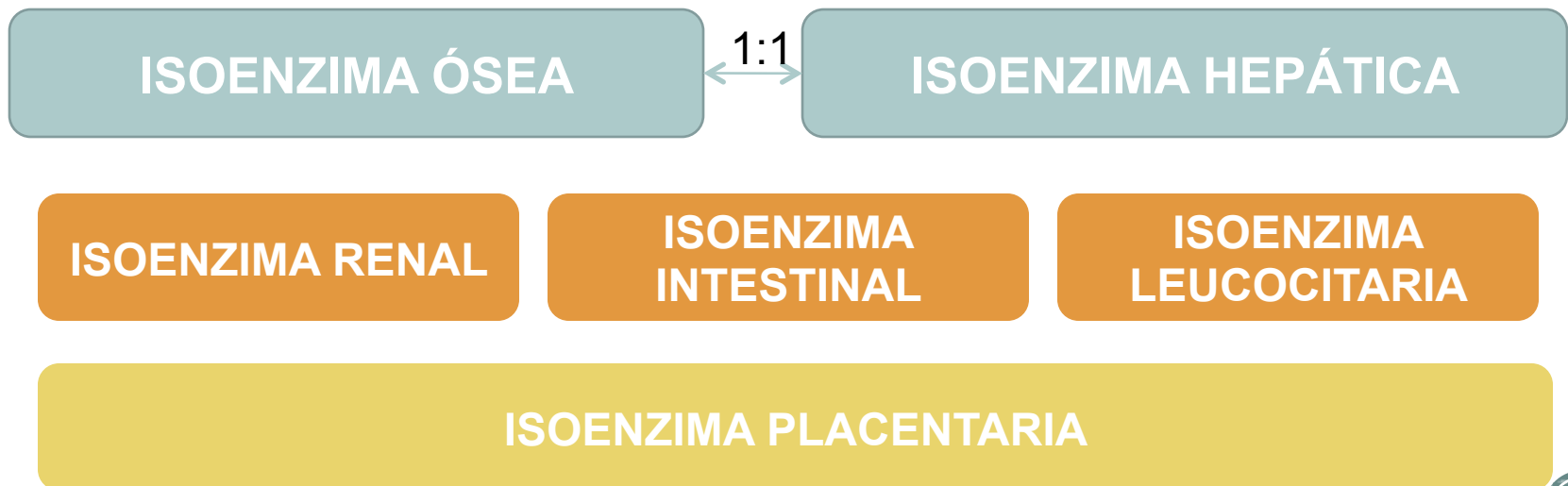
Peso -0,4 DS, Talla -1 DS

IMC 0,18 DS, IW 100%, IN 98%



ISOENZIMAS

- Precipitación de fosfato cálcico en el hueso
- Absorción de fosfatos en intestino
- Síntesis de proteínas hísticas e hidrólisis de ésteres fosfáticos en hígado y riñón



FISIOLOGÍA

ISOENZIMA ÓSEA

- Unión de colágeno tipo I para mineralización y depósito de Ca y P como hidroxapatita
- Hidrólisis de P para el depósito de fosfato cálcico en hidroxapatita
- Transporte de P y Ca a la célula
- Inactivación de inhibidores de mineralización

ISOENZIMA HEPÁTICA

- Catabolizar reacción de piridoxal P en piridoxal (esencial como NT)



VALORES NORMALES

TABLA 1 Valores normales de fosfatasa alcalinas en nuestro medio

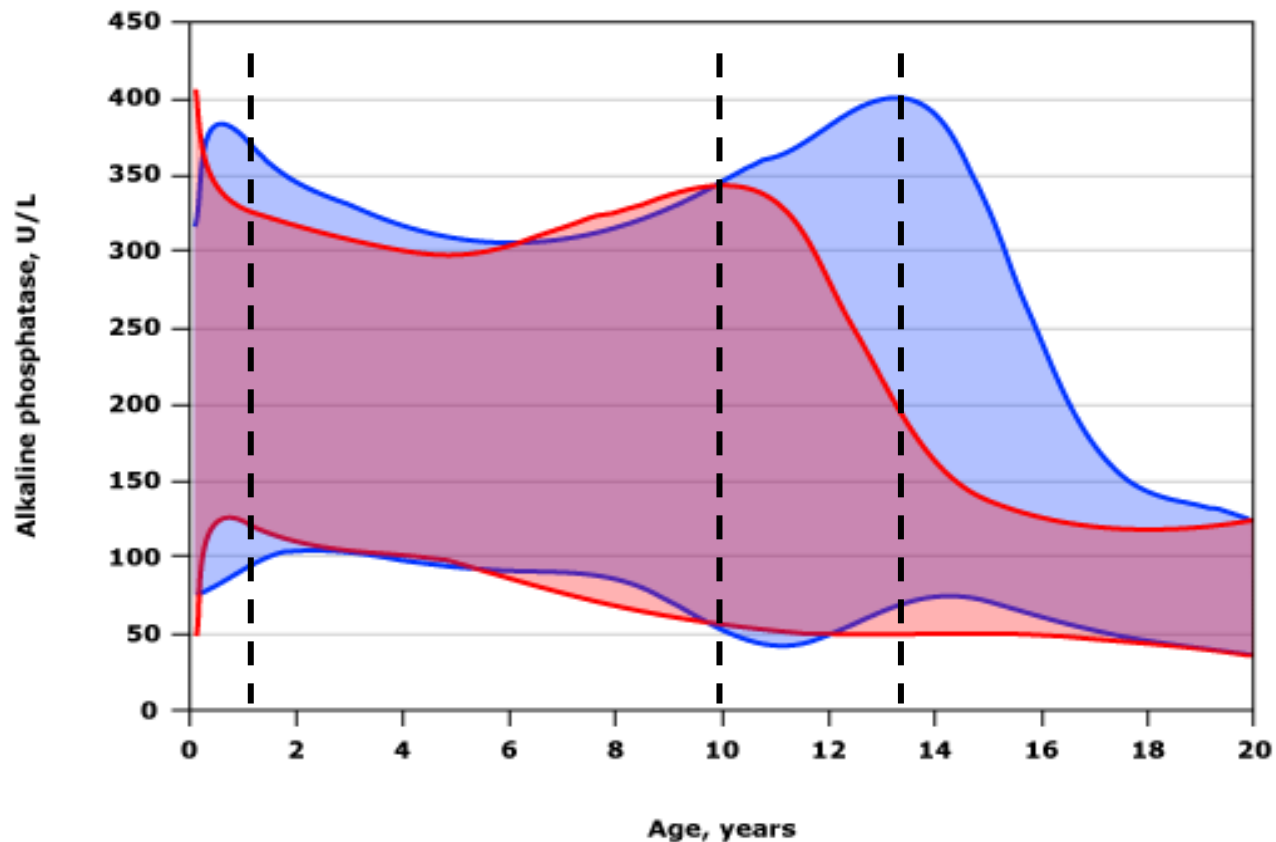
Edad	Valor (U/l)
1 día	< 600
2-5 días	< 553
6 días-6 meses	< 1.076
7 meses-1 año	< 1.107
2-3 años	< 673
4-6 años	< 644
7-12 años	< 720
13-17 años	
Mujer	< 448
Varón	< 936
> 18 años	
Mujer	< 240
Varón	< 270

ELEVACIÓN FISIOLÓGICA

- Crecimiento: \uparrow 2-3x
- > 60 años: \uparrow 30% ósea
- Embarazo: 3º trimestre
- Hiperfosfatemia benigna familiar
- Hiperfosfatemia benigna transitoria de la infancia



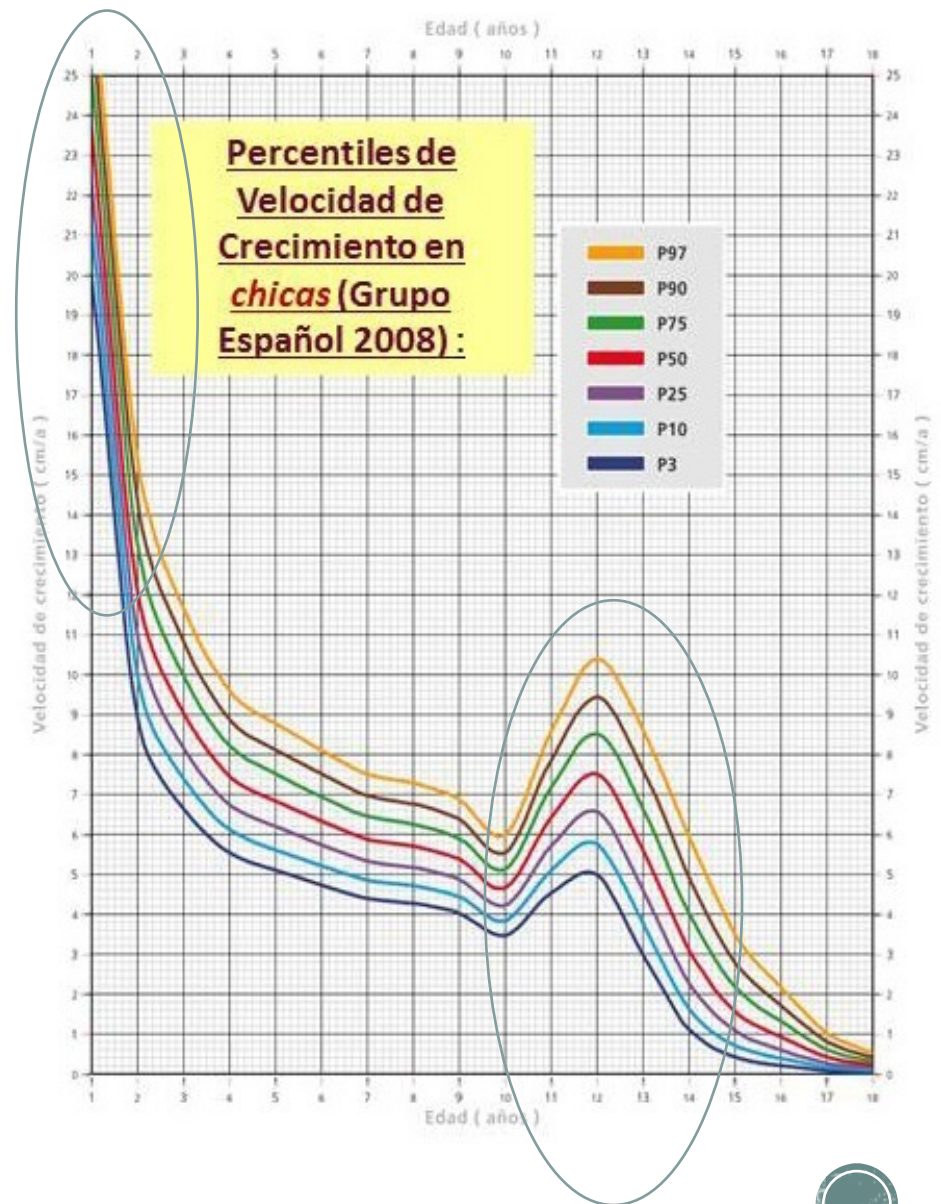
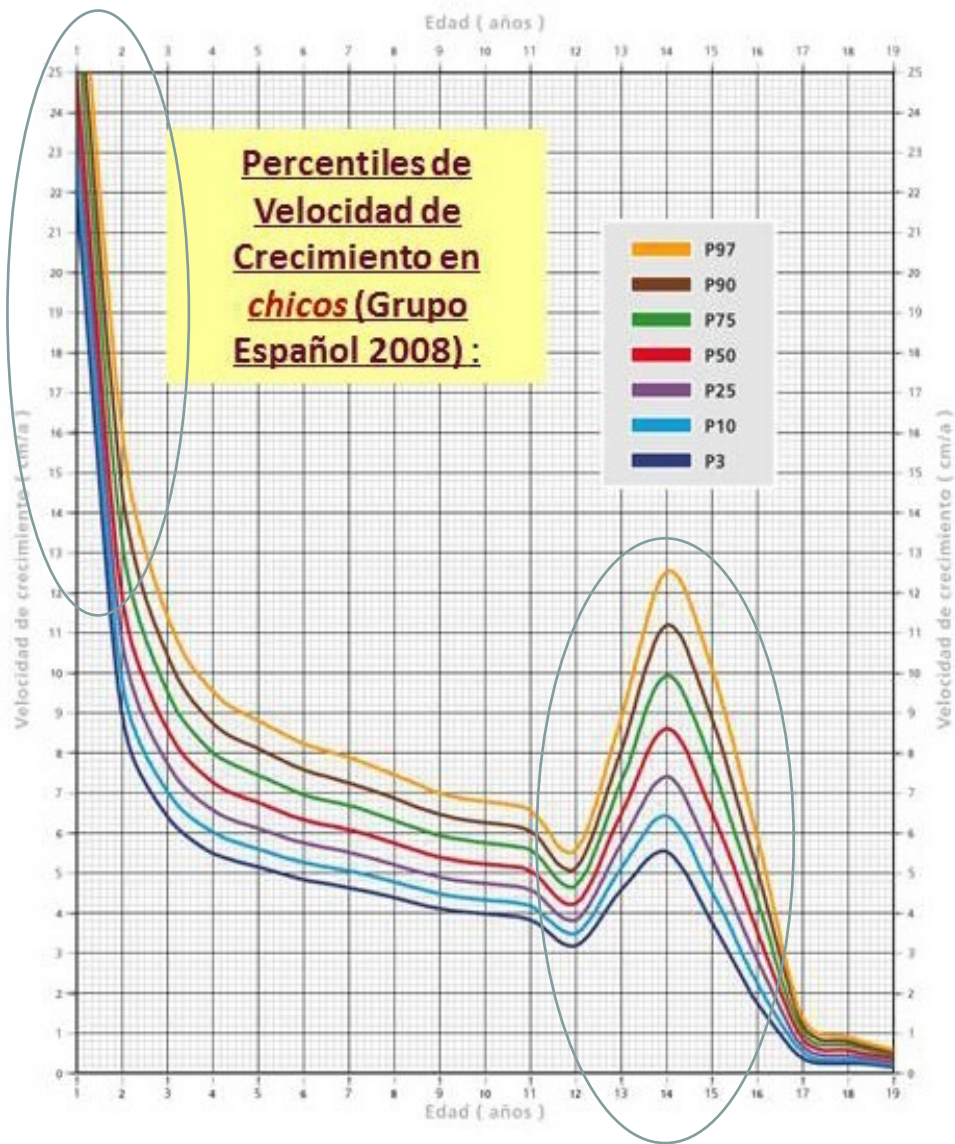
Reference range for serum alkaline phosphatase activity in children



Normal ranges for serum alkaline phosphatase activity for boys (blue) and girls (red).

Data from: NIH Clinical reference laboratory, available at: www.cc.nih.gov/ccc/pedweb/pedsstaff/pedlab.html





ELEVACIÓN PATOLÓGICA HEPÁTICA

EXTRAHEPÁTICAS

Coledocolitiasis

Enf pancreáticas:
- Neoplasia
- Pancreatitis

Estenosis biliares postoperatorias

Tumores ampulares
Divertic duodenal periampular
Hemobilia

ColangioCa

Quistes colédoco
Mx en hilio hepático

Colangitis esclerosante 1º y 2º

Infecciones:
Tbc, áscaris, cándida



ELEVACIÓN PATOLÓGICA HEPÁTICA

INTRAHEPÁTICAS

Colestasis intrahepática:

- embarazo
- benigna recurrente

Colestasis familiar:

- Sd Alagille
- Enf Byler
- Sd de Aagaard

Ductopenia idiopática del adulto

Colestasis neonatal:

- Virus (rubeola, CMV, VHS)
- Toxoplasma
- Enf metabólicas

Amiloidosis, sarcoidosis, Tx hepático, Hodgkin

Hepatopatías:

- Cirrosis
- Hepatitis viral
- Hepatitis alcohólica
- Tumores 1º o Mx
- CEP y CBP
- NPT

Infecciones y sepsis



ELEVACIÓN PATOLÓGICA ÓSEA

- Fracturas
- Tumores 1° y Mx
- Paget
- Hiperparatiroidismo 1° y 2°

TABLA 3

Otros datos analíticos en diagnóstico diferencial de hiperfosfatemia de origen óseo

	Paget	OSMA	HPTP	HPTS	Tumor
Sangre					
Ca	N	↓	↑	No ↑	No ↑
P	N	↓	↑	N	N
Orina					
Ca	↑	↓	↑	N	No ↑
P	N	↓	↓	N	N
Hidroxirolina orina	↑	↑	No ↑	↑	↑

OSMA: osteomalacia; HPTP: hiperparatiroidismo primario; HPTS: hiperparatiroidismo secundario; Ca: calcio; P: fósforo; N: normal; ↑ : aumento, y : ↓ disminución.



ELEVACIÓN PATOLÓGICA LEUCOCITARIA

TABLA 4 Etiologías de aumento de fosfatasas alcalinas granulocitarias

Aplasia medular

Mielofibrosis idiopática

Brote blástico de LMC

Policitemia vera

Leucemias agudas

Enfermedad de Hodgking

Tricoleucemias

Urticarias

Infecciones (reacción leucemoide)

Neoplasias

Embarazo

Progestágenos

Glucocorticoides

LMC: leucemia mieloide crónica.



OTRAS ELEVACIONES

TABLA 5 Otras causas de hiperfosfatasemia

Mecanismo de acción	Etiología
Invasión hepática	Leucemia Linfoma Sarcoidosis
Invasión ósea	Mieloma Gammapatía monoclonal Sarcoidosis
Hígado congestivo	Infarto agudo de miocardio Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto pulmonar
Hiperparatiroidismo secundario	Insuficiencia renal crónica



FÁRMACOS

**TABLA
6**

**Fármacos potencialmente causantes
de hiperfosfatemia**

Acetoheximida	<u>Eritromicina</u>	Levodopa	Papaverina
Albumina	Etilfenacemida	Lincomicina	Pemolina
Alopurinol	Felbamato	Mefenitoina	Penicilamina
<u>Amitriptilina</u>	Fenacetina	Mercaptopurina	Primidona
Amfotericina b	Fenazopiridina	Metildopa	Probenecid
<u>Azatioprina</u>	Fenilbutazona	<u>Metotrexato</u>	Procainamida
Carbamacepina	<u>Fenitoina</u>	<u>Morfina</u>	Propacetamol
Carbimazol	<u>Fenobarbital</u>	Nafarelina	Quinidina
Clorpromazina	Fenoximetilpenicilina	Nalidixico, ácido	Retinol
Clorpropamida	<u>Gentamicina</u>	Nicotinico, ácido	<u>Rifampicina</u>
Clortetraciclina	Griseofulvina	Nitrofurantoina	Sulfametizol
Clotrimazol	Halofantrina	Novobiocina	<u>Sulfametoxazol</u>
Colchicina	<u>Ibuprofeno</u>	Orótico, ácido	Tacrina
Dextropropoxifeno	Imipramina	Oxacilina	Tetraciclina
Disulfiram	<u>Isoniazida</u>	Oxifenbutazona	Tolbutamida
Docetaxel	Kanamicina	Oximetolona	Warfarina

Tomada de <http://pfarmals.portalfarma.com> (web del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España).



ENFOQUE DIAGNÓSTICO

HISTORIA CLÍNICA

- Edad
- Gestación si menarquia
- Fármacos
- **Síntomas inespecíficos:** fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, letargia
- **Síntomas óseos:** fracturas patológicas, dolores óseos
- **Síntomas hepáticos:** dolor abdominal, prurito, esteatorrea, coluria o acolia
- Síntomas digestivos, respiratorias, GU

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Hepatoesplenomegalia
- Ictericia
- Estigmas de enf hepática crónica
- Fracturas, dolores óseos, deformidades
- Adenopatías
- ICC
- Inspección genital



ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Control en 4-8 sem con:

- Isoenzimas ¿?
- Función hepática
- Función renal

HEPÁTICO:

- Serologías de hepatitis
- Lipidograma
- Eco abdominal

ÓSEO:

- Sangre: Ca, P, PTH, proteinograma, 25-OH D
- Orina: Ca, P, proteínas,
- Serie ósea, Gammagrafía



HIPERFOSFATASEMIA BENIGNA TRANSITORIA DE LA INFANCIA

- Menores de **5 años (6-24 meses)**
- **>1.000 (x4-5 veces el valor normal)**
- Síntomas variables
- Ausencia de hallazgos de enfermedad ósea ni hepática
- Elevación de FA isoenzimas **ósea y hepática:**
 - Excesiva sialiación (retrasa la eliminación)
 - Excesiva producción
- Normalización **en 4 meses** (<6 meses)



CAUSAS HTBI

Crecimiento
Catch up tras
pérdida de peso
Brote dentario
Déficit de vit D

Asma

Malnutrición
Epidemia

Adenovirus, Rotavirus
VRS
Salmonella, Campylobacter
enterovirus
VIH, VVZ, VHS, CMV, VEB
Sarampión, Toxoplasma

Trasplante
hepático o renal
QT



HIPERFOSFATASEMIA FAMILIAR

- Aumento persistente de Falc en varios miembros de la **misma familia SIN**:
 - Enfermedad
 - Causa conocida
 - Patrón hereditario demostrado
- Elevación de la **isoforma intestinal**
- Grupo sanguíneo B o O
- ¿Cambio en expresión o regulación génica?
- ¿Aumento de liberación?



IDEAS PARA LLEVAR A CASA

- La Falc es más elevada en **niños** que en adultos por la actividad osteoblástica
- **Picos** en 1º infancia y pubertad
- La **hiperfosfatasemia benigna transitoria** de la infancia tiene una marcada elevación de Falc (x4-5) en ausencia de enfermedad ósea ni hepática
- Ocurre en menores de **5 años**



IDEAS PARA LLEVAR A CASA

- Elevación transitoria con normalización 4 meses
- Descartar enfermedad ósea y hepática
- No olvidar vitamina D
- Si no enfermedad y no normalización,

hiperfosfatemia familiar

