

HIPERFOSFATASEMIA TRANSITÓRIA BENIGNA DA INFÂNCIA

BENIGN TRANSIENT HYPERPHOSPHATASEMIA OF CHILDHOOD

CRÉSIO ALVES, RENATA ARRUTI

RESUMO

Objetivo: Relatar uma série de casos de hiperfosfatasemia transitória benigna da infância (HTBI). **Descrição:** São descritas quatro meninas. A faixa etária variou de 11-45 meses (mediana: 13 meses). Ao diagnóstico, a fosfatase alcalina sérica estava aumentada de 1,1-6,1 vezes (mediana: 1,36 vezes) o valor de referência. O retorno à normalidade ocorreu entre 7-11 meses (mediana: 9 meses). Não havia evidência de doenças ósseas, hepáticas, endócrinas, ou uso de medicamentos associados à elevação da fosfatase alcalina. Uma paciente apresentou infecções de vias aéreas superiores precedendo o diagnóstico da hiperfosfatasemia. Alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, cálcio, fósforo e magnésio estavam normais em todos. O paratormônio foi dosado em três crianças, estando normal em todas. Em dois pacientes, a investigação para hepatites A, B e C foi negativa. A fosfatase alcalina estava normal em três dos quatro pares de pais testados. **Comentários:** HTBI é uma patologia autolimitada, benigna e de resolução espontânea, que acomete crianças abaixo de cinco anos, sem evidência clínica ou laboratorial de doença óssea, hepática ou endócrina subjacente. A etiologia é desconhecida. Esta possibilidade deve ser considerada no diagnóstico diferencial da hiperfosfatasemia para evitar exames e procedimentos desnecessários.

Descritores: Hipofosfatasia. Fosfatase alcalina. Criança

Citação: Alves C, Arruti R. Hiperfosfatasemia transitória benigna da infância. *Acta Ortop Bras.* [online]. 2009; 17(1):55-7. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/aob>.

INTRODUÇÃO

A hiperfosfatasemia transitória benigna da infância (HTBI) acomete crianças menores de cinco anos de idade, sem evidência de doença óssea, hepática ou endócrina, sendo caracterizada pela elevação súbita e transitória da fosfatase alcalina sérica em uma criança sadia.¹⁻³ A elevação da fosfatase alcalina pode alcançar níveis séricos 2-50 vezes superiores aos valores de referência para a idade.^{1,3} O retorno à normalidade ocorre num período médio de quatro meses.^{1,3} Sua etiologia ainda é desconhecida, porém a diminuição do clearance da enzima na circulação tem sido considerada o mecanismo mais provável.²⁻³ Existem relatos na literatura relacionando o aumento transitório da fosfatase alcalina a infecções de vias aéreas superiores ou febre com diarreia.⁴ O diagnóstico é habitualmente feito de modo acidental durante a solicitação de exames laboratoriais para outras condições.

ABSTRACT

Objective: To report a case series of benign transient hyperphosphatasemia of infancy (BTHI). **Description (Case report):** A series of four girls with BTHI is described. The age range was 11-45 months (median: 13 months). At diagnosis, the serum alkaline phosphatase was 1.1- 6.1 times (median: 1.36) above the reference values. Return to normal values occurred between 7-11 months (median: 9 months). There was no evidence of bone, liver, or endocrine disease, and none of the patients were using medications that could lead to serum alkaline phosphatase level rise. One of the patients presented with upper airway infection before the hyperphosphatasemia was diagnosed. Aspartate-aminotransferase, alanine-aminotransferase, calcium, phosphorus and magnesium levels were normal in all children. Parathyroid hormone was normal in the three patients tested. In two patients, the investigation for hepatitis A, B and C was negative. Alkaline phosphatase was normal in three of four parent couples tested. **Comments:** BTHI is a self-limited and benign disease with spontaneous resolution affecting children younger than five years old, without clinical or laboratorial evidence of osseous, hepatic and endocrine disorders. The etiology remains unclear. BTHI potential should be considered in the diagnostic evaluation of hyperphosphatasemia in order to avoid unnecessary tests.

Keywords: Hypophosphatasia. Alkaline phosphatase. Child.

Citation: Alves C, Arruti R. Benign transient hyperphosphatasemia of childhood. *Acta Ortop Bras.* [online]. 2009; 17(1):55-7. Available from URL: <http://www.scielo.br/aob>.

Tendo em vista a natureza benigna desta condição e seus vários diagnósticos diferenciais, os quais podem ser de alto custo e invasivos, este artigo tem por objetivo descrever uma série de casos de HTBI.

RELATO DE CASOS

Entre junho de 2005 a junho de 2007, foram identificados, através de revisão de prontuários, quatro crianças com diagnóstico confirmado de HTBI atendidas no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital São Rafael, Salvador – Bahia. A elevação inicial da fosfatase alcalina foi detectada pelos pediatras das crianças, em avaliação de rotina, que então nos encaminharam os pacientes para investigação etiológica. A avaliação clínico-laboratorial realizada nessas crianças seguiu o protocolo de nosso serviço para investigação de hiperfosfatasemia persistente. Todas as crianças

Todos os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesses referente a este artigo.

eram do gênero feminino. A faixa etária variou de 11-45 meses (mediana: 13 meses). A fosfatase alcalina estava aumentada de 1,1-6,1 vezes (mediana: 1,36 vezes) e o retorno a normalidade ocorreu entre 7-11 meses (mediana: 9 meses) após o diagnóstico inicial. História clínica foi negativa para doenças ósseas, hepáticas, endócrinas, ou uso de medicamentos associados à elevação da fosfatase alcalina. Uma paciente apresentou infecções de vias aéreas superiores precedendo o diagnóstico da hiperfosfatase. Alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), cálcio, fósforo e magnésio estavam normais em todos os pacientes. (Tabela 1) O paratormônio (PTH) estava normal em 3 pacientes (75%) no qual ele foi testado. Em dois pacientes, a investigação para hepatites A, B e C foi negativa. A fosfatase alcalina estava normal em três dos quatro pares de pais testados. (Tabela 2) Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos respeitando o sigilo e confidencialidade da informação de acordo com os pressupostos que regulamentam a ética em pesquisa.

DISCUSSÃO

A fosfatase alcalina é produzida em vários tecidos, como: ossos, fígado, rins, intestino, pulmão, placenta, leite vascular, neutrófilos e linfócitos T ativados.^{2,3,5} Na população pediátrica, em condições fisiológicas, a fosfatase alcalina é formada por 85% de fração óssea e 15% de hepática.²

Ela representa um grupo de quatro isoenzimas (óssea, hepática, intestinal e placentária) que participam de importantes processos metabólicos como: formação óssea, transporte lipídico, transporte de fosfato renal e intestinal, transporte de imunoglobulinas da classe IgG na gestação e regulação dos canais de cloro pancreáticos.²⁻³

Os valores séricos variam de acordo com a idade, gênero e gravidez. Em lactentes nos primeiros três meses de vida e adolescentes o nível sérico pode ser de 3-6 vezes os valores de adulto.^{2,3,5} Por isto, é fundamental a descrição, pelo laboratório, de valores de referência de acordo com estes parâmetros.

As causas mais comuns para elevação patológica da fosfatase alcalina em pediatria são doenças osteoblásticas, raquitismo, hiperparatireoidismo, defeitos congênitos, hepatopatias, doença de Crohn, imunodeficiência, uso de antibióticos, quimioterápicos e anticonvulsivantes de metabolismo hepático (e.g., fenobarbital, valproato de sódio, sulfametoxazol-trimetropim), quimioterapia, linfoma e, menos frequentemente, doença de Crohn, infarto pulmonar e renal.⁶ Nenhum dos pacientes aqui relatados apresentou alguma destas condições.

Especula-se que a síntese excessiva da fosfatase alcalina na HTBI ocorra como parte da reação inflamatória de fase aguda ou da redução do clearance hepático devido ao aumento da sialilação.⁶⁻⁷ Infecções virais (e.g., citomegalovírus, adenovírus, rotavírus, enterovírus, mononucleose), protozoárias e bacterianas intestinais e, infecção de vias aéreas superiores tem sido sugeridas como possíveis fatores desencadeadores.^{4,6,7} Carroll e Coackley⁸ rela-

tam uma maior associação com gastrenterite (40-60%). Nenhum paciente dessa série apresentou infecção gastrointestinal. Infecção das vias aéreas superiores precedendo a elevação da FA foi reportada em um caso. Alguns autores relatam um maior número de casos no outono e inverno.⁸⁻¹⁰ Entretanto, o pequeno número de pacientes dessa série impede uma correlação sazonal. Os estudos em relação à predominância de determinado gênero são contraditórios, mostrando prevalência do sexo masculino em uns e ausência de associação em outros, talvez pelo pequeno número de casos relatados.⁸

O diagnóstico tradicional da HTBI utiliza os postulados de Kraut et al.¹¹, que requer a presença dos seguintes critérios: idade < 5 anos, ausência de evidência de doença hepática, óssea ou renal; elevação da fosfatase alcalina em criança aparentemente sadia em torno de 2-50 vezes o valor normal e retorno aos valores normais em 4-6 meses, e aumento da fração hepática e óssea da fosfatase alcalina.^{2,3,12} Exceto pela identificação das isoenzimas da fosfatase alcalina, não realizada nesse estudo, todos os critérios para o diagnóstico de HTBI foram preenchidos. Entretanto, a separação das frações da fosfatase alcalina, sugerida por Kraut et al.¹¹, não é essencial ao diagnóstico, uma vez que vários estudos, descrevendo pacientes com quadro típico de HTBI, não foram capazes de demonstrar o padrão enzimático típico de elevação da mobilidade eletroforética das frações hepática e óssea.^{5,6,8} Isto pode ter ocorrido por problemas metodológicos ou pela realização do exame quando a enzima já estava retornando ao normal.⁶ Do mesmo modo, não são necessárias investigações radiográficas ósseas de rotina a não ser se houverem evidências clínicas ou laboratoriais de doença óssea.² Embora a HTBI ocorra predominantemente em crianças com idade inferior a 5 anos, existem relatos descrevendo adultos com esta condição.¹

Em indivíduos com o quadro clínico sugestivo de HTBI a investigação laboratorial poderá ser restrita a determinações da: fosfatase alcalina, AST, ALT, GGT, cálcio, fósforo e magnésio. Além desses,

Tabela 2. Cronologia da normalização dos níveis séricos da fosfatase alcalina.

Cronologia	Fosfatase alcalina (U/L)			
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Ao diagnóstico	319	376	1.655	1.108
1 mês	-	-	406	-
3 meses	355	-	-	-
5 meses	342	-	-	-
7 meses	324	-	272	597
8 meses	-	422	-	-
9 meses	-	247	-	-
10 meses	356	-	-	-
11 meses	264	-	-	-
Valor normal	< 270 U/L	< 270 U/L	< 270 U/L	< 830 U/L

Tabela 1. Exames laboratoriais iniciais para investigação da HTBI.

N	Gênero	Idade ao dx.	FA (U/L)	P (mg/dl)	Ca (mg/dl)	Mg (mg/dl)	PTH (pg/ml)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)
1	F	45 m	319	4,7	10,4	NR	39	18	36	13
2	F	11 m	376	1,8	2,46	0,9	10,8	32	16	17
3	F	11 m	1655	6,4	10,2	2,14	20	38	14	12
4	F	15 m	1108	2,0	2,64	0,9	NR	38	19	NR

* Siglas: (HBTI): hiperfosfatase transitória benigna da infância; (F): feminino; (m): meses; (FA): fosfatase alcalina; (P): fósforo; (Ca): cálcio; (Mg): magnésio; (PTH): paratormônio; (AST): aspartato aminotransferase; (ALT): alanina aminotransferase; (GGT): gamaglutil transpeptidase; (NR) não realizados.

** Valores de referência: (FA): pacientes 1-3 = < 270 U/L, paciente 4 = < 830 U/L; (F): 2,5-7 mg/dL; (Ca): 8,8-11 mg/dL; (Mg): 0,7- 1,15 mg/dl; (PTH): 10-65 pg/mL; (AST): < 55 U/L; (ALT): < 50 U/L; (GGT): < 55 U/L

outros exames podem ser solicitados na avaliação inicial: bilirrubinas, proteínas totais e frações, uréia, creatinina, hemograma e sumário de urina.² Quando a faixa etária for atípica, quando o retorno à normalidade da fosfatase alcalina demorar mais de quatro meses ou na presença de sintomatologia de doença óssea, hepática, intestinal, endócrina ou renal, outras causas deverão ser investigadas.⁸ A dosagem do paratormônio (PTH), normal em três dos quatro pacientes testados, pode ser solicitada em casos selecionados. Dosagem da vitamina D, hidroxiprolina e osteocalcina (marcadores de remodelação óssea) não foram realizadas devido à ausência de sintomatologia de endocrinopatias

ou doenças ósseas que justificasse sua solicitação. Apenas um estudo na literatura mostrou elevação da 25-hidroxivitamina D em pacientes com HTBI, especulando que a síntese aumentada da fosfatase alcalina poderia ser mediada por metabólitos da vitamina D.⁷ A fosfatase alcalina normal em três dos quatro pares de pais testados exclui possibilidade de hiperfosfatase familiar nesses casos.

Em conclusão, é importante considerar a possibilidade de HTBI quando da avaliação de hiperfosfatase sem uma causa óbvia, principalmente se o paciente tiver menos de cinco anos de idade, a fim de se evitar avaliações diagnósticas desnecessárias.

REFERÊNCIAS

1. Onica D, Torssander J, Waldenlind L. Recurrent transient hyperphosphatasemia of infancy in an adult. *Clin Chem*. 1992;38:1913-5.
2. Pace AE, Osinde ME. Hiperfosfatase transitória benigna de la infância. Uma aproximación diagnóstica racional. *Arch Argent Pediatr*. 1999;97:383-90.
3. Melo MCN, Carneiro NB, Tolaymat N, Paes FN, Bittencourt CN, Diniz-Santos DR, Silva LR. Hiperfosfatase transitória benigna na infância. *Rev Cienc Med Biol*. 2004;3:108-14.
4. Suzuki M, Okazaki T, Nagai T, Tōro K, Sétonyi P. Viral infection of infants and children with benign transient hyperphosphatasemia. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2002;33:215-8.
5. Tolaymat N, de Melo MC. Benign transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. *South Med J*. 2000; 93:1162-4.
6. 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. *Clin Chem*. 1987; 33:313-8.
7. Crofton PM. What is the cause of benign transient hyperphosphatasemia? A study of 35 cases. *Clin Chem*. 1988; 34:335-40.
8. Carroll AJ, Coakley JC. Transient hyperphosphatasemia: an important condition to recognize. *J Paediatr Clin Health*. 2001;37:359-62.
9. Behúlová D, Bzdúch V, Holevá D, Vasilenková A, Ponec J. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood: study of 194 cases. *Clin Chem*. 2000;46:1868-9.
10. Kutílek S, Bayer M. Transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood- clinical and laboratory data of 52 patients. *J Paediatr Child Health*. 2003; 39:157..
11. Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy: tem new case and a review of the literature. *Am J Dis Child*. 1985;139:746-40.
12. Eboridou M, Skouli G, Panagopoulou P, Makedou A, Varlamis G. Acute laryngotracheobronchitis and associated transient hyperphosphatasemia: a new case of transient hyperphosphatasemia in early childhood. *J Pediatr Child Health*. 2006;42: 149-50.