

## Hiperfosfatemia transitória: uma alteração laboratorial benigna em um menino com síndrome de Gitelman

Transient hyperphosphatemia: a benign laboratory disorder in a boy with Gitelman syndrome

### Autores

Sylva Skalova<sup>1</sup>  
Stepan Kutilek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Faculty Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic.

<sup>2</sup> Hospital Klatovy, Klatovy, Czech Republic.

### RESUMO

A hiperfosfatemia transitória benigna da infância (HTBI) é caracterizada por elevação transitória da atividade da fosfatase alcalina sérica (S-ALP), predominantemente em sua isoforma óssea ou hepática, em crianças com menos de cinco anos de idade. Não há sinais de patologia óssea metabólica ou hepatopatia correspondentes ao aumento da S-ALP. A HTBI é um distúrbio benigno, mais laboratorial que clínico, normalmente detectado acidentalmente em crianças saudáveis e acometidas por alguma patologia. Quando encontrada em crianças com doença crônica óssea, hepática ou renal, maiores preocupações são justificadas. O presente relato descreve o caso de um menino de três anos de idade com síndrome de Gitelman geneticamente confirmada, em que a HTBI foi detectada acidentalmente durante um exame periódico. A S-ALP atingiu o pico de 41,8  $\mu\text{kat/L}$ , sem sinais laboratoriais ou clínicos de doença hepática ou óssea. O valor de S-ALP caiu para o nível normal de 4  $\mu\text{kat/L}$  60 dias mais tarde. Portanto, o paciente satisfazia os critérios para HTBI. Não houve outros aumentos na S-ALP.

**Palavras-chave:** doenças ósseas metabólicas; fosfatase alcalina; síndrome de Gitelman.

### ABSTRACT

Transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood (THI) is characterized by transiently increased activity of serum alkaline phosphatase (S-ALP), predominantly its bone or liver isoform, in children under five years of age. There are no signs of metabolic bone disease or hepatopathy corresponding with the increased S-ALP. THI is benign disorder, rather laboratory than clinical disorder, which is usually accidentally detected in both healthy and sick children. When encountered in a child with either chronic bone, liver or kidney disease, it might concern the physician. We present a three year old boy with genetically confirmed Gitelman syndrome where THI was detected accidentally during periodic check-up. S-ALP peaked to 41.8  $\mu\text{kat/L}$ , there were neither laboratory or clinical signs of liver or bone disease; the S-ALP dropped to normal value of 4  $\mu\text{kat/L}$  60 days later. Therefore, the patient fulfilled the criteria for THI. There were no further increases in S-ALP.

**Keywords:** alkaline phosphatase; bone diseases, metabolic; Gitelman syndrome.

### INTRODUÇÃO

A hiperfosfatemia transitória benigna da infância (HTBI) é caracterizada por elevação transitória da atividade da fosfatase alcalina sérica (S-ALP), predominantemente em sua isoforma óssea ou hepática, em crianças com menos de cinco anos de idade. Não há sinais de patologia óssea metabólica ou hepatopatia correspondentes ao aumento da S-ALP, e

tampouco uma patologia comum a todas as crianças com HTBI.

A HTBI é um distúrbio benigno, mais laboratorial que clínico, normalmente detectado acidentalmente em crianças saudáveis e acometidas por alguma patologia.<sup>1-3</sup> Quando encontrada em crianças com doença crônica óssea, hepática ou renal, maiores preocupações são justificadas.<sup>2,3</sup>

Data de submissão: 20/09/2015.  
Data de aprovação: 25/01/2016.

### Correspondência para:

Sylva Skalova.  
Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University in Prague, Czech Republic.  
Hradec Kralove, 500 05, Czech Republic.  
E-mail: skalovasylva@seznam.cz

DOI: 10.5935/0101-2800.20160055

## RELATO DE CASO

Um menino de três anos com síndrome de Gitelman geneticamente confirmada (três mutações diferentes no gene SLC12A3 gene; mutações c.2576T > C e c.2929C > T consideradas como agentes causais; progenitora: portadora heterozigótica da mutação c.2576T > C; progenitor: portador heterozigótico da mutação c.2929C > T), descrito anteriormente,<sup>4</sup> compareceu ao ambulatório para realizar seus exames periódicos. O paciente estava tomando suplementação com potássio (comprimidos de KCl 3x1000 mg/dia) e inibidores da ECA (enalapril; 1,25 mg/dia).

O paciente evoluía bem, sem sinais clínicos de retardo psicomotor ou tendência para atraso do crescimento. Os valores de nitrogênio e ureia séricos (BUN), creatinina, potássio (S-K), sódio (S-Na), cálcio (S-Ca), fosfato (S-P), magnésio (S-Mg), alanina aminotransferase (S-AST), aspartato aminotransferase (S-ALT) estavam dentro do intervalo de normalidade, assim como as concentrações urinárias de Ca, P, Mg e relação cálcio/creatinina urinária (U-Ca/U-cr).

Contudo, a S-ALP estava em e 41,8  $\mu$ kat/L - valor confirmado pelo laboratório bioquímico (valor normal relacionado à idade 1,8-6,7  $\mu$ kat/L). A radiografia de pulso foi normal, sem sinais de raquitismo. Como não havia sinais laboratoriais ou clínicos de patologia hepática ou óssea, HTBI foi considerado como o diagnóstico mais provável. O menino voltou para uma consulta dois meses mais tarde, e à época o S-ALP caiu níveis normais de 4  $\mu$ kat/L. Portanto, o paciente satisfazia os critérios para HTBI. Não houve novos aumentos dos S-ALP e o paciente, que atualmente tem 10 anos de idade, permanece estável com o tratamento com KCl e enalapril.

## DISCUSSÃO

A síndrome de Gitelman (SG) é uma rara nefropatia autossômica recessiva perdedora de sal caracterizada por hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalciúria, alcalose metabólica e hipotensão arterial. Os sinais clínicos típicos incluem fadiga, fraqueza muscular e paralisia muscular.<sup>4,5</sup> A hiperfosfatemia transitória benigna da infância (HTBI) já foi descrita em mais de 800 indivíduos, incluindo crianças saudáveis e acometidas por patologias.<sup>1-3</sup> A definição de HTBI foi delineada por Kraut em 1985, segundo os seguintes critérios:

1) idade inferior a cinco anos; 2) sintomas variáveis e não relacionados; 3) ausência de doença óssea ou hepática ao exame físico e laboratorial; 4) análise de isoenzimas e isoformas exibindo elevações nos níveis de atividade óssea e hepática; 5) retorno aos níveis normais de S-ALP em quatro meses.<sup>6</sup>

Estes critérios não são rígidos, já que há registros ocasionais de casos de HTBI em indivíduos adultos e vários casos em que a doença durou por mais de quatro meses.<sup>2,3,7</sup> Além disso, a avaliação eletroforética de isoenzimas de ALP na HTBI é caracterizada por um padrão transitório atípico de frações catódicas e anódicas migratórias, que exibem algumas semelhanças com as isoformas de origem óssea e hepática.<sup>8</sup> A incidência de HTBI foi estimada em 2,8%.<sup>9</sup>

Presume-se que a etiologia da HTBI seja infecciosa, uma vez que algumas das crianças acometidas apresentaram sinais de doença viral duas a três semanas antes da elevação da S-ALP. Além disso, já foram observados casos de HTBI tanto em irmãos como em crianças que foram hospitalizadas juntas.<sup>10-12</sup> O exato mecanismo da HTBI ainda não foi explicado, mas a depuração deficiente de ALP da circulação ainda permanece como sua mais provável causa.<sup>1,2</sup>

De forma geral, a HTBI é considerada uma doença benigna. A HTBI deve, ainda, ser diferenciada de doenças esqueléticas e hepáticas, além de poder servir de fonte de preocupação em pacientes com distúrbios ósseos metabólicos.<sup>13</sup> Contudo, remanejamento ósseo normal foi observado em crianças com HTBI.<sup>14,15</sup> Na presença de S-ALP elevada, em que os marcadores bioquímicos básicos (S-Ca, P, creatinina, ALT, AST) e radiografia do pulso são normais, a HTBI é o diagnóstico mais provável. Portanto, crianças com HTBI devem ser poupadas de outros procedimentos diagnósticos (tais como cintilografia óssea com Tc 99, radiografias e exames de sangue) e o S-ALP pode ser reavaliado após dois ou três meses.<sup>2,16</sup>

Nosso paciente apresentou S-ALP elevada, o que gerou alguma preocupação com distúrbios do metabolismo ósseo por conta de possíveis desequilíbrios minerais presentes na SG.<sup>5,17</sup> Entretanto, os valores normais de S-Ca, P, Mg, U-Ca/U-Cr e radiografia de pulso descartaram essa possibilidade e apontaram para o diagnóstico de HTBI, confirmado pela normalização da S-ALP em dois meses.

Em conclusão, apresentamos um caso de HTBI em um menino com GS. O presente caso satisfaz os

critérios para HTBI, uma doença benigna de bom prognóstico. Valores extremamente altos de S-ALP pode gerar alguma preocupação, especialmente em crianças com doenças crônicas renais, ósseas ou hepáticas.<sup>2,3,13,16-18</sup> Crianças com HTBI deve ser poupadas de procedimentos diagnósticos desnecessários e intervenções terapêuticas precoces. Recomenda-se efetuar monitoramento da S-ALP em bases mensais ou bimestrais antes de se decidir por outras medidas diagnósticas.

## REFERÊNCIAS

1. 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. PMID: 2433076
2. Kutílek S, Bayer M. Transient hyperphosphatasemia-where do we stand? *Turk J Pediatr* 1999;41:151-60. PMID: 10770653
3. Gualco G, Lava SA, Garzoni L, Simonetti GD, Bettinelli A, Milani GP, et al. Transient benign hyperphosphatasemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:167-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182922807>
4. Skalova S, Neuman D, Lnenicka P, Stekrova J. Gitelman syndrome as a cause of psychomotor retardation in a toddler. *Arab J Nephrol Transplant* 2013;6:37-9.
5. Ribeiro RB, da Silveira Junior SA, Silva CC, Gontijo GR. Gitelman's Syndrome: from diagnosis to follow-up during pregnancy. *J Bras Nefrol* 2015;37:264-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20150040>
6. Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR, Kaplan MM. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. Ten new cases and a review of the literature. *Am J Dis Child* 1985;139:736-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140090098042>
7. Lee HJ, Seo JW, Lee DW, Kim HJ, Park DJ, Chang SH. Isolated idiopathic transient hyperphosphatasemia in an adult patient after renal transplantation: a case report. *Clin Nephrol* 2012;78:149-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CN107024>
8. Weiber H, Fex G, Lindberg T, Skude G. Atypical, anodally migrating alkaline phosphatase isoenzyme in children and its relation to abdominal symptoms. *Clin Chem* 1983;29:593-5. PMID: 6825299
9. Huh SY, Feldman HA, Cox JE, Gordon CM. Prevalence of transient hyperphosphatasemia among healthy infants and toddlers. *Pediatrics* 2009;124:703-9. PMID: 19620198 DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-3093>
10. Frank U, Kruse K. Evidence for infectious origin of isolated transient hyperphosphatasemia. *Eur J Pediatr* 1985;143:323-4. PMID: 3987736 DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/BF00442314>
11. Kruse K, Kurz N. Further evidence for infectious origin of isolated transient hyperphosphatasemia. *Eur J Pediatr* 1989;148:453-4. PMID: 2920752 DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/BF00595912>
12. Sánchez Jacob M, Escudero Gutiérrez R, Bernardo Fernández T. Transient hyperphosphatasemia in infancy. Two simultaneous cases in twins. *An Esp Pediatr* 1991;35:365-6. PMID: 1664676
13. Kutílek S, Stěpan J, Bayer M. A case of transient hyperphosphatasemia following vitamin D-deficient rickets. *Turk J Pediatr* 1993;35:205-7. PMID:8165755
14. Kruse K. Normal bone turnover in isolated hyperphosphatasemia. *J Pediatr* 1985;106:946-8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80247-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80247-X)
15. Kutílek S, Cervickova B, Bebova P, Kmonickova M, Nemeč V. Normal bone turnover in transient hyperphosphatasemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:154-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.4274/Jcrpe.680>
16. Kutílek S, Skálová S, Vethamuthu J, Geier P, Feber J. Transient hyperphosphatasemia in pediatric renal transplant patients-is there a need for concern and when? *Pediatr Transplant* 2012;16:E5-9.
17. Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Taniguchi S, Umetsu M, Atsumi T, et al. A rare case of Gitelman's syndrome presenting with hypocalcemia and osteopenia. *J Endocrinol Invest* 2005;28:464-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF03347229>
18. Eymann A, Cacchiarelli N, Alonso G, Llera J. Benign transient hyperphosphatasemia of infancy. A common benign scenario, a big concern for a pediatrician. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:927-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/jpem.2010.148>