



Acta Ortopédica Brasileira

ISSN: 1413-7852

actaortopedicabrasileira@uol.com.br

Sociedade Brasileira de Ortopedia e

Traumatologia

Brasil

Alves, Crésio; Arruti, Renata

Hiperfosfatasemia transitória benigna da infância

Acta Ortopédica Brasileira, vol. 17, núm. 1, 2009, pp. 55-57

Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=65713428011>

- ▶ Como citar este artigo
- ▶ Número completo
- ▶ Mais artigos
- ▶ Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe , Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

**ARTIGO ORIGINAL**

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.

Descriptores: Hipofosfatasia. Fosfatase alcalina. Criança

**ABSTRACT**

Objective: To report a case series of benign transient phosphatasemia of infancy (BTHI). Description (Case report): Four girls with BTHI are described. The age range was 11-45 months (median: 13 months). At diagnosis, the serum alkaline phosphatase level was 1.1-6.1 times (median: 1.36) above the reference value. Turn 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. All patients presented with upper airway infection before the phosphatasemia 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 test for hepatitis A, B and C was negative. Alkaline phosphatase was normal in three of four parent couples tested. Conclusion: BTHI is a self-limited and benign disease with spontaneous resolution affecting children younger than five years old, without laboratory evidence of osseous, hepatic and endocrine disease. The etiology remains unclear. BTHI potential should be considered in the diagnostic evaluation of hyperphosphatasemia to avoid unnecessary tests.

Keywords: Hypophosphatasia. Alkaline phosphatase

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>.

Citation: Alves C, Arruti R. Benign transient hyperphosphatasia. Acta Ortop Bras. [online]. 2009; 17(1):55-7. Available from URL [br/aob](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 saudável.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 diarréia.⁴ O diagnóstico é habitualmente feito de modo acidental durante a solicitação de exames laboratoriais para outras condições.

Tendo em vista a natureza benigna desta condição, e os riscos de diagnósticos diferenciais, os quais podem ser invasivos, este artigo tem por objetivo descrever os casos de HTBI.

RELATO DE CASOS

Entre junho de 2005 a junho de 2007, foram identificados 12 casos de revisão de prontuários, quatro crianças com diagnóstico de HTBI atendidas no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital São Rafael, Salvador – Bahia. A elevação da fosfatase alcalina foi detectada pelos pediatras em avaliação de rotina, que então nos encaminharam para investigação etiológica. A avaliação clínico-laboratorial nessas crianças seguiu o protocolo de nossa investigação de hiperfosfatasemia persistente. Todas



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 hiperfosfatosemia. 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, leito 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, hipoparatiroidismo, 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 gastrorenterite (40%). Um paciente dessa série apresentou infecção gastrintestinal das vias aéreas superiores precedendo a elevação da fosfatase alcalina portada em um caso. Alguns autores relatam um aumento de casos no outono e inverno.⁸⁻¹⁰ Entretanto, o percentual de pacientes dessa série impede uma correlação com os resultados de estudos em relação à predominância de determinadas causas contraditórios, mostrando prevalência do sexo masculino e ausência de associação em outros, talvez pelo pequeno número de casos relatados.⁹

O diagnóstico tradicional da HTBI utiliza os postulados de Hsu et al.¹¹, que requer a presença dos seguintes critérios: menor de 5 anos, ausência de evidência de doença hepática ou renal; elevação da fosfatase alcalina em criança menor de 5 anos em torno de 2-50 vezes o valor normal e retorno ao normal em 4-6 meses, e aumento da fração hepática da fosfatase alcalina.^{2,3,12} Exceto pela identificação das frações hepáticas da fosfatase alcalina, não realizada nesse estudo, todos os critérios para o diagnóstico de HTBI foram preenchidos. Embora a separação das frações da fosfatase alcalina, sugerida por Hsu et al.¹¹, não é essencial ao diagnóstico, uma vez que existem estudos descrevendo pacientes com quadro típico de HTBI que não são capazes de demonstrar o padrão enzimático típico da mobilidade eletroforética das frações hepáticas, o que pode ter ocorrido por problemas metodológicos ou de interpretação do exame quando a enzima já estava retornando ao normal. No mesmo modo, não são necessárias investigações de outras frações ósseas de rotina a não ser se houverem evidências de outras alterações laboratoriais de doença óssea.² Embora a HTBI seja mais comumente encontrada em crianças com idade inferior a 5 anos, existem relatos descrevendo adultos com esta condição.¹¹ Em indivíduos com o quadro clínico sugestivo de HTBI, a investigação laboratorial poderá ser restrita a determinações de fosfatase alcalina, AST, ALT, GGT, cálcio, fósforo e magnésio.

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

| Cronologia | Fosfatase alcalina (U/L) | | |
|----------------|--------------------------|------------|------------|
| | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 |
| Ao diagnóstico | 319 | 376 | 1.655 |
| 1 mês | - | - | 406 |
| 3 meses | 355 | - | - |
| 5 meses | 342 | - | - |
| 7 meses | 324 | - | 272 |
| 8 meses | - | 422 | - |
| 9 meses | - | 247 | - |
| 10 meses | 356 | - | - |
| 11 meses | 264 | - | - |
| Valor normal | < 270 U/L | < 270 U/L | < 270 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) |
|---|--------|--------------|----------|-----------|------------|------------|-------------|-----------|-----------|
| 1 | F | 45 m | 319 | 4,7 | 10,4 | NR | 39 | 18 | 36 |
| 2 | F | 11 m | 376 | 1,8 | 2,46 | 0,9 | 10,8 | 32 | 16 |
| 3 | F | 11 m | 1655 | 6,4 | 10,2 | 2,14 | 20 | 38 | 14 |
| 4 | F | 15 m | 1108 | 2,0 | 2,64 | 0,9 | NR | 38 | 19 |



outros exames podem ser solicitados na avaliação inicial: bilirubinas, 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, hidroxiprolína e osteocalcina (marcadores de remodelação óssea) não foram realizadas devido à ausência de sintomatologia de endocrinopatias

ou doenças ósseas que justificasse sua solicitação. Esse estudo na literatura mostrou elevação da 25-hidroxivitamina D em pacientes com HTBI, especulando que a síntese da vitamina D poderia ser mediada por aumento da exposição à vitamina D.⁷ A fosfatase alcalina normal em três dos quatro pacientes testados exclui possibilidade de hiperfosfatose nesses casos.

Em conclusão, é importante considerar a possibilidade de hiperfosfatose quando da avaliação de hiperfosfatose sem um motivo aparente, principalmente se o paciente tiver menos de cinco anos de idade, com o intuito 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. Hiperfosfatose transitória benigna de la infancia. Una 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. Hiperfosfatose transitória benigna na infância. *Rev Cienc Med Biol*. 2004;3:108-14.
4. Suzuki M, Okazaki T, Nagai T, Töro 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: A study of 35 cases. *Clin Chem*. 1988; 34:335-40.
6. Carroll AJ, Coakley JC. Transient hyperphosphatasemia in childhood: a condition to recognize. *J Paediatr Clin Health*. 2001;37:35-8.
7. Behúlová D, Bzdúch V, Holevá D, Vasilenková A, Fialová E. Hyperphosphatasemia of infancy and childhood: study of 100 cases. *Clin Biochem*. 2000;46:1868-9.
8. Kutilek S, Bayer M. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood- clinical and laboratory data of 52 patients. *J Paediatr Child Health*. 2003; 39:157..
9. Kraut JR, Metric K, Maxwell NR. Isoenzyme studies in benign transient hyperphosphatasemia of infancy: ten new cases and a review of the literature. *Clin Biochem*. 1990; 23:101-5.
10. Kraut JR, Metric K, Maxwell NR. Isoenzyme studies in benign transient hyperphosphatasemia of infancy: ten new cases and a review of the literature. *Clin Biochem*. 1990; 23:101-5.
11. Kraut JR, Metric K, Maxwell NR. Isoenzyme studies in benign transient hyperphosphatasemia of infancy: ten new cases and a review of the literature. *Clin Biochem*. 1990; 23:101-5.