

## Hiperfosfatemia familiar. Reporte de un caso y consideraciones diagnósticas

D. NAVARRO DESPAIGNE, M. J. MORO ÁLVAREZ<sup>1</sup>, M. DÍAZ CURIEL<sup>2</sup>

*Instituto Nacional de Endocrinología. Ciudad de la Habana. <sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

*BENIGN FAMILIAL HYPERPHOSPHATASEMIA. A REPORT OF ONE CASE AND DIAGNOSTIC CONSIDERATIONS*

### RESUMEN

La hiperfosfatemia benigna familiar es una rara anomalía bioquímica caracterizada por la presencia de niveles persistentemente elevados de fosfatasa alcalina sérica en varios miembros de una misma familia en ausencia de una enfermedad o causa conocida de hiperfosfatemia. Describimos un caso y discutimos todos los aspectos epidemiológicos, genéticos, patrones isoenzimáticos y significado clínico asociados a esta entidad.

Varón de 61 fue remitido a la consulta de enfermedades metabólicas óseas para valoración de lumbalgia y con antecedentes personales de urolitiasis y herniorrafia inguinal. La exploración física y análisis de laboratorio resultaron normales excepto por niveles elevados de fosfatasa alcalina total de 690 UI/l (rango de referencia 40-129 UI/l). El perfil de las isoenzimas era de 50% isoenzima intestinal, 33% isoenzima ósea y 17% de isoenzima hepática. Radiografías y resonancia magnética nuclear de la columna lumbar mostraron signos de espondiloartrosis y la gammagrafía ósea resultó normal en la distribución del radioisótopo. Un año más tarde la bioquímica mostraba niveles similarmente aumentados de fosfatasa alcalina. El estudio familiar encontró que uno de los tres hijos del paciente presentaba el mismo trastorno bioquímico.

**PALABRAS CLAVE:** Fosfatasa alcalina. Hiperfosfatemia. Hiperfosfatemia benigna. Hiperfosfatemia familiar.

### ABSTRACT

*Benign familial hyperphosphatemia is a rare biochemical abnormality characterized by the presence of persistently elevated levels of serum alkaline phosphatase in several members of the same family, in the absence of disease or any known cause of hyperphosphatemia. We describe one family affected with this biochemical abnormality and the epidemiology, genetic, isoenzymatic patterns and clinical significance of this entity are discussed.*

*A 61-year-old man was referred to the Unit of Metabolic Bone Diseases for investigation of a lumbar pain with a history of urolithiasis and inguino-femoral hernia repair. The results of the physical examination and laboratory analysis were normal except for a high serum alkaline phosphatase level of 690 UI/l (reference range 40-129 UI/l). Isoenzymatic profile showed a 50% of intestinal variant, 33% of bone variant and 17% of liver variant isoenzymes. Skeletal radiographs and lumbar magnetic resonance imaging showed signs of osteoarthritis in the spine, bone scan showed a skeletal distribution of the radioisotope.*

*One year later the biochemical exams showed similar raised levels of alkaline phosphatase.*

*Family investigation revealed that one of the three sons of the patient had the same biochemical disorder.*

**KEY WORDS:** Alkaline phosphatase. Hyperphosphatemia. Benign hyperphosphatemia. Familial hyperphosphatemia.

*Navarro Despaigne D, Jesús Moro M, Díaz Curiel M. Hiperfosfatemia familiar. Reporte de un caso y consideraciones diagnósticas. An Med Interna (Madrid) 2007; 24: 387-389.*

### INTRODUCCIÓN

La fosfatasa alcalina (FA) es una enzima presente en todos los tejidos, concentraciones elevadas en sangre ocurren fundamentalmente en: a) afecciones hepatobiliares y óseas caracterizadas estas últimas por la presencia de un recambio óseo aumentado; y b) condiciones o etapas fisiológicas de la vida como el embarazo, el crecimiento y la senectud donde también se producen incrementos séricos de esta enzima.

Se ha descrito una hiperfosfatemia benigna familiar que

se hereda con carácter autonómico dominante, que se caracteriza por un aumento persistente de los valores séricos de FA en varios miembros de la misma familia en ausencia de una enfermedad o causa conocida de hiperfosfatemia, y sin patrón hereditario demostrado. También se ha descrito otra entidad llamada hiperfosfatemia benigna esporádica o hiperfosfatemia aislada no hereditaria. Nos proponemos revisar la literatura al respecto, reportar dos nuevos casos pertenecientes a una misma familia y proponer un programa para el estudio de estos pacientes.

*Trabajo aceptado:* 21 de marzo de 2007

*Correspondencia:* María Jesús Moro Álvarez. Servicio de Medicina Interna. Hospital Central de la Cruz Roja. Avda. Reina Victoria, 22. 28003 Madrid. e-mail: mjmorero.hccruzr@salud.madrid.org

## CASO APORTADO

Hombre de 61 años que acude a consulta por dolor lumbociático irradiado a miembro inferior izquierdo. Como antecedentes personales presentaba urolitiasis y herniorrafia. La exploración física era normal. Un hemograma y bioquímica completa eran normales excepto por una fosfatasa alcalina (FA) total de 690 UI/l (rango normal: 40-129 UI/l). Se confirmaron estos valores en una segunda muestra y en el estudio de isoenzimas de la FA por electroforesis se determinó que las fracciones correspondían a: un 50% FA intestinal, un 33% FA ósea y un 17% FA hepática. La radiografías mostraron signos de espondiloartrosis sin otras alteraciones. Una gammagrafía ósea resultó normal en la distribución del radioisótopo. Una resonancia magnética nuclear de columna lumbar solo objetivó cambios de espondiloartrosis y discopatía L4-L5.

Un año más tarde persistían los mismos valores elevados de FA sérica total.

A continuación se procedió a la evaluación de los familiares, se estudiaron los 3 hijos del paciente, los resultados evidenciaron que en un hijo del paciente, de 32 años de edad presentaba igualmente un aumento de la FA total sérica, estando totalmente asintomático. En este caso, el aumento era más discreto, de 171 UI/l pero igualmente el estudio de las isoenzimas mostró un 50% de fracción FA intestinal. Tampoco presentaba alteraciones en la gammagrafía ósea realizada ni en el resto de las determinaciones bioquímicas, que incluían enzimas hepáticas y balance óseo.

## DISCUSIÓN

La determinación de niveles plasmáticos de la FA es un test de frecuente realización para la evaluación de ciertas afecciones o bien como parte de una analítica de rutina. El crecimiento y el embarazo son las causas fisiológicas más comunes de aumento de la FA. Las entidades clínicas asociadas a un aumento de FA son numerosas, y en su mayor parte relacionadas con enfermedades óseas con actividad osteoblástica aumentada o bien con trastornos hepáticos y de vías biliares (Tabla I).

TABLA I

## CAUSAS DE HIPERFOSFATASEMIA

<i>Procesos benignos y fisiológicos</i>
Crecimiento esquelético
Embarazo
Hiperfosfatemia transitoria de la infancia
Hiperfosfatemia benigna familiar
<i>Patologías</i>
<i>Enfermedades óseas</i>
Enfermedad de Paget
Neoplasias óseas primarias o metastásicas
Osteomalacia y raquitismo
Hiperparatiroidismo
Acromegalia
Fracturas óseas
Osteodistrofia renal
<i>Enfermedades hepatobiliares</i>
Colestasis
Hepatitis
Cirrosis
Fármacos hepatotóxicos
Enfermedades infiltrativas hepáticas
<i>Neoplasias (síntesis ectópica de FA)</i>

Hoy día se dispone de técnicas que permiten identificar las isoenzimas o fracciones de la FA, lo que permite localizar el tejido del que procede la FA sérica: hígado, hueso, riñón, intestino y placenta. En condiciones fisiológicas, el origen hepático y óseo constituyen más del 90% de la fosfatemia, siendo la relación entre estas fracciones de 1:1. La isoforma intestinal de la fosfatasa alcalina es la de menor presencia en el plasma de personas sanas, se ha descrito su aumento en niños con afección intestinal y en pacientes con afecciones hepáticas graves (1).

Las FA no específicas de origen óseo tienen las siguientes funciones: a) unen el colágeno tipo I, preparando a la matriz esquelética para que se mineralice y deposite calcio y fósforo en forma de hidroxiapatita; b) hidrolizan el fosfato orgánico, aumentando la concentración de fosfato inorgánico, lo que facilita el depósito de fosfato cálcico en forma de hidroxiapatita; y c) transportan, a su vez, fosfato inorgánico y calcio a la célula y, por otro lado, inactivan el pirofosfato y otros inhibidores de la mineralización, al suprimir la molécula fosfato de la hidroxiapatita.

La función de las FA de origen hepático es catabolizar la reacción piridoxal 5' fosfato a piridoxal, que es esencial para la síntesis de ácido gamaaminobutírico neural, neurotransmisor inhibitorio que, cuando se encuentra en bajas concentraciones, causa convulsiones; por tanto, si no hay cantidades adecuadas de piridoxal, disminuyen los niveles de ácido gamaaminobutírico y se puede desencadenar este tipo de crisis.

Habitualmente la hiperfosfatemia es secundaria a afecciones crónicas o al uso de medicamentos, sin embargo en un número no despreciable de casos, no se identifica su causa. Estas últimas son las denominadas hiperfosfatemias primarias.

Se ha descrito una forma idiopática transitoria primaria en la infancia caracterizada por un aumento transitorio de la fosfatasa alcalina y que suele remitir espontáneamente alrededor de los 3 meses. Por el contrario las formas permanentes de hiperfosfatemia primaria se han clasificado como: a) congénitas, de causa genética y patrón hereditario como son la enfermedad de Paget juvenil y las hiperfosfatemias idiopáticas; o b) benignas familiares bien hereditaria o bien esporádica, en la que la alteración bioquímica aparece en varios miembros de una familia, pero no siempre se ha podido demostrar un patrón hereditario (1-5).

Las isoformas que con mayor frecuencia están elevadas en estas hiperfosfatemias primarias, son las de origen hepático y óseo. Sin embargo, es de destacar que en la forma familiar de la hiperfosfatemia, la isoforma intestinal de la fosfatasa alcalina es la que con mayor frecuencia ha sido reportada (1), siendo muchas de ellas de origen español (1,4,6-12). En 1995 Asami y cols. (13) describen como formas esporádicas de hiperfosfatemia intestinal, las que ocurren habitualmente en niños y jóvenes pudiendo ser transitorias o persistentes, diferencia que solo se establece por el tiempo en que persisten elevados los niveles de la enzima (14,15).

La hiperfosfatemia idiopática es una enfermedad ósea muy rara y corresponde a la forma congénita autosómica recesiva de la enfermedad de Paget, caracterizada por alto recambio óseo. Los niños afectados son normales al nacer y luego presentan malformaciones óseas progresivas difusas, como fracturas, aplastamiento vertebral, cifosis, protrusión acetabular, alargamiento del cráneo y sordera, asociadas con un alto recambio óseo y, por tanto, valores elevados de FA. Hay gran heterogeneidad fenotípica, que va desde una grave deformi-

dad en la infancia hasta formas de presentación más tardía, con deformidades mínimas. La terapia con pamidronato endovenoso de corta duración disminuye los marcadores de recambio y los síntomas. La etiología de este cuadro consiste en mutaciones homocigotas inactivantes del gen que codifica para la osteoprotegerina, que es secretada por los osteoblastos y las células estromales para inhibir el RANK. Por lo tanto, al disminuir esta proteína por las mutaciones inactivantes, se estimula la vía del RANK y la diferenciación osteoclástica y nuevamente aumenta el recambio óseo. La sobreexpresión de la osteoprotegerina puede llevar a osteopetrosis, que es un cuadro diferente.

La hiperfosfatasa benigna familiar o esporádica es sin embargo una hiperfosfatasa benigna, pero patológica. Se presenta con un aumento de la fracción ósea, hepática o intestinal de las FA, cuyos valores pueden llegar a 2.000; los más frecuentes están entre 500 y 700. Normalmente, hay un aumento de la fracción intestinal secretada en los individuos con sangre de tipo B o O, de modo que en ellos el nivel de corte es un poco más elevado. Se debe descartar una causa hepatobiliar, para lo cual se deben solicitar enzimas hepáticas, como gamma-glutamyltranspeptidasa y 5' nucleotidasa, o una enfermedad ósea; en caso de duda se debe realizar una gammagrafía ósea, que en esta enfermedad debe salir normal. Para hacer el diagnóstico de hiperfosfatasa familiar, uno de los padres debe estar afectado y no debe haber enfermedad hepática (descartada por las enzimas) ni ósea (descartada por la gammagrafía). Es un cuadro benigno que no se traduce en alteración del esqueleto.

Se han identificado cuatro genes que codifican las distintas isoenzimas de la FA. Los genes para las isoenzimas hepática, ósea y renal están localizados en el cromosoma 1 y para las isoenzimas intestinal y placenta en el cromosoma 2 (16). Las razones por las que ocurre un aumento plasmático de las mismas no están bien definidas pero al menos en teoría pueden ser resultado de una mutación genética que se expresaría como un cambio en la estructura de los genes, en su expresión (afecta isoenzimas particulares) o en su regulación. Otro mecanismo

sería que el "cambio" se expresara no en la formación sino en la liberación de la enzima desde sus sitios de origen.

En los casos de hiperfosfatasa familiar benigna descritos en la literatura el diagnóstico se efectuó de manera casual durante una analítica de rutina o "chequeo clínico", aunque en varios casos la causa que motivó el estudio fue la presencia de dolores articulares, como ocurrió en el caso que presentamos.

En relación con el caso que presentamos, es posible clasificarlo como hiperfosfatasa familiar benigna dado el periodo de observación y la ausencia de otros hallazgos patológicos en los estudios complementarios realizados. En los casos descritos en la literatura no se hace referencia al tiempo de persistencia de la hiperfosfatasa. También como en casos previamente descritos el patrón isoenzimático se conserva entre los miembros de la familia afectados, siendo hasta el momento el más frecuentemente descrito el del aumento de la isoenzima intestinal.

En conclusión, en este trabajo describimos dos casos de hiperfosfatasa benigna en una misma familia y revisamos lo descrito en la literatura acerca de esta entidad. Hasta el 31% de las muestras analizadas en un laboratorio clínico pueden tener una hiperfosfatasa, de ahí, que el médico clínico necesite poseer los conocimientos necesarios para lograr un óptimo manejo diagnóstico y terapéutico de estos pacientes. Aunque la prevalencia de hiperfosfatasa primaria es baja, creemos útil proponer el siguiente protocolo diagnóstico ante un paciente con una hiperfosfatasa: en primer lugar verificar los resultados con una segunda determinación, de persistir elevada, en segundo lugar realizar historia clínica exhaustiva donde se busque activamente elementos clínicos que sugieran afección ósea, hepática, o renal, e indicar los exámenes complementarios indispensables para verificar la indemnidad de estos órganos. A continuación determinar cual o cuales de las isoenzimas está aumentada y recomendar estudios en familiares de primer grado. Con independencia de la clasificación familiar o esporádica de la hiperfosfatasa los pacientes deberán recibir atención periódica a fin de precisar su estado de salud y determinar que ocurrió con los niveles de fosfatasa alcalina.

## Bibliografía

- Crespo Pena M, Torrijos Eslava A, Gijón Banos J. Benign familial hyperphosphatemia: A report of two families and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 425-31.
- Blanco O, Stivel MJ, Mautalen C, Schajowicz F. Familial idiopathic hyperphosphatemia. *J Bone Joint Surg* 1977; 59: 421-7.
- Rosalki SB, Foo AY, Dooley JS. Benign familial hyperphosphatemia as a cause of unexplained increase in plasma alkaline phosphatase activity. *J Clin Pathol* 1993; 46: 738-41.
- Carrasco C, Parra S, Lorenzo I, Marín C, Miras M, de la Pena C, et al. Familial hyperphosphatemia of intestinal origin. *Rev Esp Enferm Dig* 1995; 87: 327-9.
- Hoshino T, Kumasaka K, Kawano K, Yamagishi F, Sakai H, Komoda T. A case of benign familial hyperphosphatemia of intestinal origin. *Clin Biochem* 1993; 26: 421-5.
- Rico H, Martínez F, Romero P, Casimiro C. Hiperfosfatasa familiar benigna: A propósito de una observación. *Rev Clin Esp* 1987; 180: 460-5.
- Rapado A, Esbrit P. Hiperfosfatasa asintomática familiar por elevación de la isoenzima intestinal. *Rev Clin Esp* 1984; 17353-54.
- Abad Suero A, Ibarria Lahuerta J, de Miguel de la Villa F. Benign familial hyperphosphatemia. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 581-2.
- González G, Cárdenas IE. Asymptomatic elevation of plasmatic alkaline phosphatases secondary to benign familial hyperphosphatemia in a patient. *Rev Med Chil* 1996; 124: 1107-10.
- Álvarez Coca J, López Herce J, García de Frias E. Benign familial hyperphosphatemia. *An Esp Pediatr* 1992; 37: 331.
- Barreiro Conde J, Ansedo López A, Aneiros Díaz C, González Marques J, Novo Rodríguez I, Pombo Arias M. Benign familial hyperphosphatemia. *An Esp Pediatr* 1992; 36: 153-4.
- Siraganian PA, Mulvihill JJ, Mulivor RA, Miller RW. Benign familial hyperphosphatemia. *JAMA* 1989; 261: 1310-2.
- Asami T, Gomi J, Uchiyama M. Persistent non familial asymptomatic hyperphosphatemia: A report on three cases. *Acta Paediatr* 1995; 84: 346-8.
- Cirera L, Vivancos J, Salazar M, González E, Ballesta F, Martín C, et al. Raised serum alkaline phosphatase activity in one family. *Arch Intern Med* 1982; 142: 188-9.
- Kruse K. Inherited isolated hyperphosphatemia. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 833-35.
- Cundy T, Hegde M, Naot D, Chong B, King A, Wallace R, et al. A mutation in the gene TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes an idiopathic hyperphosphatemia phenotype. *Hum Mol Gen* 2002; 11: 2119-27.