

HIPERFOSFATASEMIA NO FAMILIAR ASINTOMÁTICA PERSISTENTE. NOTA CLÍNICA

J. DALMAU CAROLÀ

SERVEI DE REUMATOLOGIA CLÍNICA GIRONA. XHUPC.
GIRONA. ESPAÑA.

Hay múltiples causas de hiperfosfatemia. La hiperfosfatemia no familiar asintomática persistente es una entidad excepcionalmente referenciada en la literatura médica. Tiene que diferenciarse de otras entidades, como la hiperfosfatemia esporádica y la hiperfosfatemia familiar asintomática, entre otras. Se describe el caso de una hiperfosfatemia no familiar asintomática persistente, seguida durante 18 años, en la que se pudo documentar una osteoporosis de *turnover* alto en hueso compacto, con una biopsia ósea transilíaca de hueso sin descalcificar, con marcaje con tetraciclinas. El reconocimiento de esta anomalía puede evitar retardo diagnóstico, inquietudes en el paciente y exploraciones innecesarias.

PALABRAS CLAVE: hiperfosfatemia, hiperfosfatiasia, osteoporosis.

There are several causes of hyperphosphatasemia. Persistent non-familial asymptomatic hyperphosphatasemia, for its part, rarely appears in the medical literature. There should be made a distinction between it and such entities as transient hyperphosphatasemia and familial asymptomatic hyperphosphatasemia, among others. Herein is presented a case of persistent non-familial asymptomatic hyperphosphatasemia followed up over an 18 year period. In it was demonstrated a high turnover osteoporosis in compact bone through the use of iliac bone crest biopsy and tetracycline marking. Failure to recognize this condition can cause diagnostic delay and patient anxiety, as well as lead to requests for unnecessary medical tests.

KEY WORDS: hyperphosphatasemia, hyperphosphatasia, osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

La hiperfosfatemia no familiar asintomática persistente se caracteriza por un aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina (FA) en el suero en ausencia de enfermedad. Difiere de la hiperfosfatemia esporádica y de la hiperfosfatemia familiar asintomática. En la forma esporádica, con un patrón característico de sus isoenzimas, la actividad enzimática de la FA se normaliza en aproximadamente tres meses. La forma asintomática familiar se hereda con carácter dominante y es persistente^{1,2}.

La FA es una glucoproteína compuesta de diversas isoenzimas (hueso, hígado, riñón) y codificada genéticamente (1p34-36). Tiene dos subunidades idénticas de aproximadamente 80 kDa, unidas por puentes disulfuro, con modificaciones postrasacionales específicas de tejido. Es un marcador de formación ósea. Su función, en la biología celular ósea, ha sido motivo de muchas especulaciones y en la actualidad todavía no está bien definida. La determinación de la FA total incluye las de diver-

sos orígenes: intestino, bazo, riñón, placenta (en el embarazo), hígado, hueso y tumores. Las FA de origen hepático y óseo son predominantes. Por este motivo, las diversas técnicas desarrolladas (inactivación por el calor, inhibición química selectiva, electroforesis, precipitación por lectina de germen de trigo) han intentado distinguir estos dos componentes. Actualmente disponemos de la determinación por anticuerpos monoclonales de la isoenzima ósea que tiene una reactividad cruzada del 10%-20% con la isoenzima hepática³.

Presentamos un caso de hiperfosfatemia no familiar benigna persistente que está escasamente referenciada en la literatura médica. Su desconocimiento suele conducir a retrasos diagnósticos, inquietud en el paciente y a exploraciones innecesarias.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 49 años acudió a nuestra consulta por primera vez, hace 18 años, en 1987, por artralgias en manos con acroparestesias, artralgias en rodillas, raquialgia y cefalea recidivante y astenia, que presentaba desde los 35 años. Relataba una menopausia precoz a los 39 años y era madre de dos hijos varones sanos de 26 y 21 años. Su padre, con dolores de «tipo reumático», había fallecido súbitamente a los

32 años. Su madre solamente refería un *ulcus* péptico. Tenía un hermano sano. Había padecido una fiebre tifoidea a los 29 años. Tenía antecedentes de hipertensión arterial (HTA) controlada con dieta. No tenía dislipemia ni diabetes. Padecía una dispepsia ulcerosa, pero no había antecedentes de hepatitis, colecistopatía, malabsorción, litiasis urinaria ni patología respiratoria. La exploración física era normal. El peso era de 80 kg y la talla de 170 cm. Los reactantes de fase aguda, el hemograma, la función renal y sedimento urinario, función tiroidal, el proteinograma y la glucemia eran normales. La proteinuria era negativa. En el estudio hepático básico sólo destacaban una FA de 501,60 U/l (VN 73-207 U/l, método cinético a 30 °C). El fraccionamiento de la FA mediante inactivación por el calor evidenció una fracción inestable del 68%, compatible con un origen hepático. La determinación por electroforesis mostró una banda compatible con un origen intestinal. Los anticuerpos antimitocondriales (inmunofluorescencia indirecta) eran negativos. La gammagrafía ósea con tecnecio, de todo el esqueleto, era normal. Entre 1987 y 1990 las únicas anomalías constatables eran las FA repetidamente elevadas con valores oscilantes, 2-4 veces por encima de la normalidad. Entre 1993 y 1994, ante la persistencia de esta anomalía biológica, se hizo un es-

Correspondencia: J. Dalmau Carolà.
Servei de Reumatologia Clínica Girona. XHUPC.
Girona.
Joan Maragall, 26.
17002 Girona. España.
Correo electrónico: jdalmauc@acmcb.es

tudio más amplio constatando una calcemia, fosfatemia y PTHi normales, junto con una calciuria de 260 mg/24 h (VN 20-200) y fosfaturia de 1.188 mg/24 h (VN 300-1.000). La hidroxiprolinuria era normal. Se practicó biopsia ósea de cresta ilíaca, con marcaje con tetraciclinas. El diagnóstico final fue: «osteoporosis con aumento del turnover óseo en el tejido óseo compacto; en el tejido esponjoso el turnover parece estar disminuido. La ausencia de ribetes de osteoide de espesor aumentado, así como la presencia de marcajes dobles de tetraciclina, permite descartar el diagnóstico de osteomalacia» (Dra. M Lluïsa Mariñoso, Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona).

Se inició tratamiento con etidronato sódico, dieta, calcio, vitamina D e hidroclorotiacida. En 1996 se constató un aumento repetido de las FA óseas (FAO), según edad y sexo, del orden de 42 µg/l (VN 6,3-22,5, IRMA). Su madre y sus dos hijos tenían las FA normales. En 1997 inició tratamiento con alendronato 10 mg/día con calcio y vitamina D. A los 6 y 12 meses de tratamiento, si bien las FA totales seguían elevadas 2 veces por encima de la normalidad, las FAO eran normales. En el 2002 se inicia tratamiento semanal con 70 mg de alendronato.

En el mismo año (2002) se detectó un carcinoma ductal infiltrante de mama derecha, sin invasión vascular ni ganglionar con receptores positivos, tratado quirúrgicamente, con radioterapia y antiestrógenos. La gammagrafía ósea fue normal.

En la actualidad sigue con FA totales con niveles 4 veces por encima de lo normal y FAO ligeramente elevadas (35,2). La densitometría está en el rango de la osteoporosis (T score -2,9 en L2-4, normal en fémur; Lunar GE Medical Systems). Presenta artralgias en rodilla derecha por patología degenerativa y tiene un buen estado general.

DISCUSIÓN

Las causas de elevación de las FA en suero son múltiples. Pueden ser debidas a causas fisiológicas o patológicas (tabla 1). La hiperfosfatemia no familiar asintomática o benigna persistente difiere de las formas transitorias asintomáticas y de las formas familiares benignas^{4,5} por su aparición

Tabla 1
*Causas de hiperfosfatemia**

Hiperfosfatemia transitoria benigna
Hiperfosfatemia familiar o benigna
Hiperfosfatemia no familiar asintomática o benigna
Enfermedades óseas
Raquitismo/osteomalacia
Neoplasias óseas
Osteítis deformante de Paget
Hiperfosfatemia idiopática familiar
Fracturas
Enfermedades hepatobiliares e intestinales
Hepatopatías y cirrosis hepática
Cáncer hepático primitivo
Metástasis hepáticas
Obstrucción vías biliares
Enfermedades inflamatorias intestinales
Poliposis colónicas y neoplasias intestinales
Infarto intestinal
Fármacos hepatotóxicos (anticonvulsivantes, antibióticos)
Enfermedades renales
Insuficiencia renal crónica
Hiperfosfatemia congénita
Enfermedades endocrinas
Diabetes mellitus
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Enfermedades cardiopulmonares
Insuficiencia cardíaca congestiva
Infarto pulmonar
Otras causas
Embarazo
Crecimiento
Tratamiento con albúmina placentaria
Producción ectópica
Cáncer de ovario

*Modificada de Asami T, et al⁶.

esporádica, solamente en un miembro de la familia, y por su persistencia a lo largo de la vida. En nuestro caso la madre y sus dos hijos tenían unas FA normales. No se pudo determinar en su padre que falleció en la juventud ni en su único hermano sano.

En 1995 Asami, Gomi y Uchiiyama⁶, a raíz del hallazgo de tres casos y de la referencia de otros dos casos de la literatura, sugirieron denominar a esta variante hiperfosfatemia no familiar benigna persistente. La determinación isoenzimática reveló que era de origen óseo. En la variante familiar se han encontrado aumentos de una o varias isoenzimas de las FA si bien, en muchas ocasiones, se ha detectado un aumento de la isoenzima intestinal. En la paciente que presentamos, a lo

largo de casi 20 años, se ha podido detectar un aumento de las FA de 2-4 por encima de la normalidad sin ninguna enfermedad asociada que pudiera explicar dicho aumento. En nuestro caso se detectó un aumento de las fracciones hepáticas, intestinales y óseas, según los diversos métodos de determinación. Cabe resaltar que en la biopsia ósea, con marcaje con tetraciclinas se descartó la existencia de una osteomalacia. Se trataba de una osteoporosis de alto remodelaje en hueso compacto y que parecía de bajo remodelaje en hueso esponjoso.

Se puede constatar que las anomalías de las FA son proteiformes. Podemos observar desde las formas asintomáticas transitorias hasta las formas con manifestaciones óseas clínicas como la hiperfosfatemia idiopática familiar cuya terminología puede causar una cierta confusión con las formas asintomáticas. Es bien conocida la hiperfosfatemia o hiperfosfatemia idiopática familiar en su forma clínica más florida⁷. Se conoce también como enfermedad de Paget juvenil, osteopatía crónica con hiperfosfatemia y osteoectasia con hiperfosfatemia. Es una enfermedad rara que se detecta en la infancia y en la juventud. La hiperfosfatemia se acompaña de un engrosamiento generalizado de las corticales de los huesos y muchos pacientes evolucionan a deformaciones óseas severas e incapacidad. Hay una amplia variación fenotípica, incluso dentro de la misma familia, observándose formas con manifestaciones óseas mínimas. La hipercaptación gammagráfica ósea puede ser muy útil en el hallazgo de estas formas mínimas y en la valoración de su extensión⁸. En nuestra paciente la gammagrafía ósea fue completamente normal.

En la mayoría de casos de hiperfosfatemia idiopática se detectan mutaciones en el gen TNFR11B que codifica la osteoprotegerina (OPG). La OPG es un producto de los osteoblastos que interviene de forma decisiva en la osteoclastogénesis. Se ha encontrado otra variedad con mutaciones en el gen TNF11A que codifica el activador del receptor del factor nuclear B (RANK) que es otra pieza clave en la osteoclastogénesis⁹. Es lógico pensar que en la hiperfosfatemia no familiar benigna persistente podría existir una mutación genética o una alteración en la re-

gulación de la modificación postraslacional que afecte las FA.

En la hiperfosfatasemia idiopática se han encontrado mejorías clínicas y biológicas con el tratamiento con diversos antirresortivos¹⁰. En nuestro caso, en el que había un alto remodelaje en hueso compacto, también se observó una buena respuesta analítica con los fármacos antirresortivos con mejoría de las FAO.

Una de las preocupaciones del médico -y del paciente- ante una hiperfosfatasemia es el hecho de que puede ser secundaria a una neoplasia. En nuestro caso y, después de 18 años de evolución, es una eventualidad que se ha podido descartar completamente. La paciente desarrolló carcinoma ductal infiltrante mamario después de un largo curso de la hiperfosfatasemia, y que se resolvió sin cambiar los parámetros biológicos. La gammagrafía ósea seguía normal después del tratamiento resoluti-

vo de la neoplasia. Actualmente la paciente, después de tres años de seguimiento de este último incidente, sigue bien.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbassi V, Colon AR, Schwartz RH. Benign elevation of serum alkaline phosphatase, transient and persistent variety. *Clin Pediatr (Phila)*. 1984;23(6):336-7.
2. 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(2 Pt 1):313-8.
3. Khosla S, Kleerekoper M. Chapter 26. Biochemical Markers of Bone Turnover. En: Favus MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 5th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral research; 2003. p. 166-7.
4. Ponce A, Peris P, Álvarez L, Muñoz-Gómez J. Significado clínico de un aumento de fosfatasa alcalina. Revisión. *Rev Clin Esp*. 1997;197:56-9.
5. Crespo-Pena M, Torrijos-Eslava A, Gijón-Baños J. Benign familial hyperphosphatasemia: a report of two families and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15(4):425-31.
6. Asami T, Gomi T, Uchiyama M. Persistent non-familial asymptomatic hyperphosphatasemia: a report on three cases. *Acta Paediatr*. 1995;84(3):346-8.
7. Iglesias Gamarra A, Rojas Villarraga A, Iglesias Rodríguez M, Iglesias Rodríguez A, Calvo Páramo E, Restrepo Suárez JF. Hiperfosfatasemia. ¿Una displasia ósea o una verdadera enfermedad metabólica ósea? *Rev Esp Enf Metab Os*. 2002;11:59-63.
8. Varoglu E, Ozkan B, Ak C, Kantarci AM, Ezirmik N, Yldrm M, et al. Bone Scan Findings in Idiopathic Hyperphosphatasia. *Clinical Nuclear Medicine*. 2004;29(8):519-21.
9. Whyte MP, Hughes AE. Expansile Skeletal Hyperphosphatasia Is Caused by a 15-Base Pair Tandem Duplication in TNFRSF11A Encoding RANK and Is Allelic to Familial Expansile Osteolysis. *J Bone Miner Res*. 2002;17:26-9.
10. Cundy T, Wheadon L, King A. Treatment of Idiopathic Hyperphosphatasia with Intensive Bisphosphonate Therapy. *J Bone Miner Res*. 2004;19:703-11.