

CARTA AL EDITOR

Hiperfosfatemia familiar benigna. Una entidad poco conocida



Benign familial hyperphosphatasemia: A little-known entity

Sr. Editor,

La fosfatasa alcalina (FAL) engloba un grupo de enzimas que catalizan la hidrólisis de un gran número de ésteres a un pH alcalino óptimo¹. La FAL incrementada deriva de tejidos cuyo metabolismo se ve alterado funcionalmente (obstrucción biliar) o sobreestimulado (placenta en el tercer mes de embarazo y en etapa de crecimiento). La actividad sérica de la FAL proviene fundamentalmente de tres fuentes (hígado, hueso y tracto gastrointestinal) y, en condiciones normales, las dos primeras constituyen prácticamente el 90% de sus niveles en igual proporción. Su función fisiológica depende del origen: en el hígado, participa en el transporte de colina a través de la membrana canalicular de los hepatocitos y células epiteliales biliares, mientras que, a nivel óseo está involucrada en los procesos de hidrólisis de fosfato, transporte y depósito de hidroxapatita favoreciendo la mineralización de la matriz ósea. La isoforma intestinal de la FAL es la de menor presencia en el plasma de personas sanas, describiéndose su aumento en niños con afección intestinal y en pacientes con enfermedades hepáticas graves². Existe una forma benigna familiar de aumento de FAL de origen intestinal, sobre todo en individuos con grupo sanguíneo B y O, conocida como hiperfosfatemia familiar benigna.

Presentamos el caso de una mujer de 53 años sin antecedentes personales de interés con elevación aislada de FAL de manera mantenida detectada en un análisis de rutina, en ausencia de enfermedad hepatobiliar u ósea. Se identificó un origen intestinal superior a la normalidad, así como en un familiar de primer grado, confirmando el diagnóstico de hiperfosfatemia familiar benigna.

La paciente no contaba con antecedentes médico-quirúrgicos de interés, tabaquismo o consumo de alcohol o fármacos, fue derivada a consulta por elevación persistente de FAL de 3 a 3,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) detectada 10 años antes. A la anamnesis, no se presenta clínica constitucional o gastrointestinal, prurito ni dolores óseos. Tampoco manifiesta antecedentes de fracturas óseas o problemas dentarios ni consumo de productos de herbolario. A la exploración física, se

aprecian las constantes vitales en orden sin ictericia ni estigmas de hepatopatía crónica. Tanto la exploración cardiorrespiratoria como la de miembros inferiores fueron normales. A nivel abdominal, sin datos de ascitis, palpación de organomegalias o colateralidad venosa. Como parte del estudio, se realizaron las siguientes determinaciones analíticas: hematimetría y bioquímica donde destacó FAL 345 UI/L (rango de referencia 40-129 UI/L), sin alteración de gamma-glutamyltransferasa (GGT), transaminasas o bilirrubina; metabolismo fosfocálcico (calcio y fósforo séricos, parathormona, 25-hidroxivitamina D, marcadores de formación [osteocalcina y propéptido C], terminal del protocollágeno tipo I y de resorción ósea [telopéptido C], terminal del colágeno tipo I y beta [Crosslaps], todos ellos en rango normal); proteinograma, inmunoglobulinas, beta-2 microglobulina, velocidad de sedimentación globular (VSG), anticuerpos antinucleares (ANA), antígeno nuclear extraíble (ENA), antimitocondriales (AMA) y anticuerpo microsomal tipo 1 de hígado y riñón (anti-LKM1), en rango o negativos. Se realizaron también pruebas de imagen: radiografía de columna cervicodorsolumbar (sin alteraciones), gammagrafía ósea con rastreo de cuerpo entero tecnecio-99m-oxidronato de sodio (99mTc-HDP) (sin captación patológica) y ecografía abdominal sin datos de patología hepatobiliar. Tras descartar patología ósea y hepatobiliar como causa de hiperfosfatemia, se planteó un origen alternativo, solicitándose la determinación de isoenzimas de FAL, mostrando un aumento de la forma intestinal: origen hepático 34%, óseo 25% e intestinal 41% (valores normales de hasta un 14%). Además, se determinó el grupo sanguíneo (O). Indagando en la historia familiar, refería que su hermano de 63 años de edad también presentaba dicha alteración analítica desde la juventud. Se confirmó la presencia de una elevación mantenida de cinco a seis veces el LSN de FAL por lo que, al igual que con el caso índice, se completó el estudio con normalidad de todas las pruebas complementarias. La determinación de las isoenzimas de FAL mostró una fracción intestinal también aumentada (66%). Los resultados del estudio confirmaron el diagnóstico de hiperfosfatemia familiar benigna en los dos hermanos.

Ante una elevación de FAL, inicialmente se debe confirmar su extracción en ayunas para evitar elevaciones transitorias. Una vez confirmada la alteración, se deben evaluar los niveles de transaminasas (glutámico-oxalacético transaminasa [GOT] y glutámico-pirúvico transaminasa [GPT]), la GGT o 5'-nucleotidasa y la bilirrubina total, ya que la elevación conjunta de alguno de estos parámetros

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2024.07.005>

2530-0164/© 2024 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

orientaría a causa hepatobiliar. En caso de elevación aislada, se debería completar el estudio con metabolismo fosfocálcico (calcio, fósforo, parathormona, 25-hidroxivitamina D, marcadores de formación y resorción ósea) con el objetivo de descartar un origen óseo como en el caso de metástasis óseas, enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo primario, osteomalacia u osteodistrofia renal. Otras causas que deben tenerse en cuenta son las alteraciones tiroideas, el origen paraneoplásico y la macro-FAL. La realización de electroforesis permite identificar las isoenzimas o fracciones de la FAL y localizar el tejido del que procede la FAL sérica permitiendo orientar el estudio.

La hiperfosfatasaemia benigna familiar es una rara anomalía bioquímica caracterizada por la presencia de niveles persistentemente elevados de FAL sérica en varios miembros de una misma familia en ausencia de una enfermedad o causa conocida de hiperfosfatasaemia. Es un cuadro benigno que no se traduce en alteraciones esqueléticas, describiéndose una herencia autosómica dominante³. Se han identificado cuatro genes que codifican las distintas isoenzimas de la FAL: 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 2⁴. Las razones por las que ocurre este aumento plasmático no son conocidas en la actualidad. En los casos descritos en la literatura, el diagnóstico se efectuó de manera casual durante una analítica de rutina, aunque en varios casos la causa que motivó el estudio fue la presencia de dolores articulares. Como conclusión, debe conocerse esta entidad benigna y, en casos de elevación persistente de FAL aislada sin patología ósea o hepatobiliar, deben determinarse las isoenzimas para esclarecer su origen⁵. Un aumento de la fracción intestinal orientaría a esta entidad, debiendo indagar en la historia familiar para su confirmación y evitando así exploraciones invasivas e innecesarias en estos pacientes.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Consideraciones éticas

Se obtuvo consentimiento informado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Millán JL. *Mammalian Alkaline Phosphatases: From Biology to Applications in Medicine and Biotechnology*. 1 ed. Hoboken, NJ, EE. UU.: John Wiley & Sons; 2006.
2. Crespo Pena M, Torrijos Eslava A, Gijón Banos J. Benig familial hyperphosphatasemia: A report of two families and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15:425–31.
3. Panteghini M. Benign inherited hyperphosphatasemia of intestinal origin: report of two cases and brief review of the literature. *Clin Chem*. 1991;37:1449–52.
4. Cundy T, Hegde M, Naot D, Chong B, King A, Wallace R, et al. A mutation in the gene TNFRSF11B encoding osteopontin causes an idiopathic hyperphosphatasia phenotype. *Hum Mol Gen*. 2002;11:2119–27.
5. Fernández-Gordón Sánchez FM, Gómez Labrador C, Riado Minguéz D, Agudo Fernández S, Castaño Milla C. Persistently elevated alkaline phosphatase without hepatopathy?: literature review. *Rev Esp Enferm Dig*. 2023;116:447–8.

Antonio Bustos-Merlo* y Antonio Rosales-Castillo

Secretaría de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antoniobustosmerlo@gmail.com
(A. Bustos-Merlo).