

Niveles bajos de fosfatasa alcalina en niños, revisión retrospectiva

Low levels of alkaline phosphatase in children, retrospective review

MARÍA SOL RODRÍGUEZ AZRAK^{a,b}, HAMILTON CASSINELLI^a, IGNACIO BERGADÁ^a

RESUMEN

Introducción: Los niveles elevados de fosfatasa alcalina (FAL) son utilizados en la evaluación de enfermedades hepatobiliares y óseas, pero los niveles disminuidos en general, no son tenidos en cuenta a pesar de ser indicadores de enfermedad como la Hipofosfatasia. Es importante contar con valores de referencia ajustados para edad y sexo.

Objetivo: Determinar en los niños que consultan al endocrinólogo pediatra, la proporción de pacientes que presentan una FAL disminuida.

Material y Métodos: Se realizó una revisión de corte transversal, retrospectiva, de todas las FAL que se determinaron a pacientes en consulta en la División de Endocrinología Infantil.

Resultados: se obtuvieron 5.110 determinaciones de FAL, 938 (18%) presentaban una FAL menor a 100 U/L, los cuales correspondían a 634 pacientes. Los pacientes menores de 18 años fueron categorizados de acuerdo con los valores de referencia de D'Isa y col. y de Colantonio y col. La distribución etaria fue dispersa, con un rango de 2,94 años a 16,13 años, una mediana de 11,88 años; 93% pertenecía al sexo femenino y se describieron los datos clínicos relevantes de los pacientes. Si bien en sus historias clínicas se encontraba registrado, dicho valor no fue jerarquizado.

Conclusión: La proporción de pacientes con niveles de FAL menores a 100 U/L es de un 18% que disminuye notablemente si se consideran algunos métodos de referencia propuestos. Es indispensable contar con valores de referencia de FAL ajustados a sexo y edad adecuados para alertar al médico de valores bajos y altos de FAL.

Palabras clave: Fosfatasa alcalina, hipofosfatasia.

ABSTRACT

Introduction: High levels of Alkaline Phosphatase (ALP) are used in the evaluation of hepatobiliary and bone diseases, but generally decreased levels are not considered despite being indicators of disease such as hypophosphatasia. It is important to have reference values adjusted for age and sex.

Objective: to determine in the children who consult the pediatric endocrinologist, the proportion of patients who have a decreased ALP.

Material and Methods: A cross-sectional, retrospective review was made of all the ALP's that were determined to patients in consultation at the Division of Pediatric Endocrinology.

Results: 5110 ALP determinations were obtained, 938 (18%) had an ALP less than 100 U/L, which corresponded to 634 patients. Patients younger than 18 years were categorized according to the reference values of D'Isa et al., and Colantonio et al. The age of distribution was scattered, with a range of 2.94 years to 16.13 years, a median of 11.88 years and 93% belonged to the female sex, and the relevant clinical data of the patients were described. Although it was registered in medical records, this value was not considered relevant.

Conclusion: The proportion of patients with FAL levels lower than 100 U/L is 18%, which decreases considerably if some proposed reference methods are considered. It is essential to have FAL reference values adjusted to sex and age to alert the physician of low and high FAL values.

Keywords: Alkaline phosphatase, hypophosphatasia.

a. División Endocrinología Infantil, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez- CEDIE: Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. Cesar Bergadá". Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

b. Servicio de Pediatría Hospital General de Agudos Dr. E. Tornú. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Correspondencia: María Sol Rodríguez Azrak: solazrak@gmail.com

Financiamiento: Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.



INTRODUCCIÓN

La fosfatasa alcalina (FAL) pertenece a un grupo de enzimas glucoproteicas que catalizan la hidrólisis de fosfoésteres para liberar fósforo inorgánico, necesario para la mineralización de la matriz osteoide.

Las displasias óseas tienen una prevalencia estimada en un caso por cada 1.000 habitantes¹ y algunas se caracterizan por presentar variaciones en los niveles de FAL. Se encuentran niveles séricos elevados de FAL como parte de su cuadro clínico en las diferentes formas de raquitismos (carencial, hipocalcémico o hipofosfatémico) y en las enfermedades hepato biliares.²

Por el contrario, se encuentra una disminución de la actividad de FAL en la hipofosfatasa, enfermedad hereditaria caracterizada por una deficiencia de fosfatasa alcalina tejido no específica, que genera una mineralización anormal del tejido óseo y dental. Su presentación clínica es muy variable, desde formas neonatales con alta morbi-mortalidad, hasta variantes más leves del adulto con fracturas por fragilidad y osteomalacia.³ También existen otras condiciones que pueden conducir a la disminución de los niveles de FAL tales como deficiencia nutricional, exceso de vitamina D, hipotiroidismo, transfusiones recientes, enfermedad celíaca, enfermedad de Wilson, hipomagnesemia, déficit de Zinc entre otras.⁴

La consideración de los niveles de FAL, en un contexto clínico determinado podría ayudar como soporte diagnóstico. La interpretación de las concentraciones de FAL utilizando poblaciones de referencia ajustadas por edad y sexo adecuadas es particularmente importante.⁵ Cabe mencionar que en niños y adolescentes, los valores de la FAL es varias veces más alta que la de los adultos, alcanzando esos niveles aproximadamente a los 25 años. En este contexto, los valores son ligeramente mayores en hombres que en mujeres hasta los últimos años de vida. En los hombres adultos, los límites superiores del intervalo de referencia no cambian con la edad, mientras que en las mujeres los límites superiores del intervalo de referencia aumentan con la menopausia.⁶

De lo expuesto se desprende que se requieren valores de referencia diferenciales para niños, basados en la edad y el sexo y mujeres embarazadas, mientras que un rango de referencia único es adecuado para adultos mayores de 25 años.^{7,8}

Saraff V y col. realizaron un estudio retrospec-

tivo analizando una base de datos de laboratorio institucional y desarrollaron un algoritmo diagnóstico para pesquisar niños con baja actividad de la FAL o algún signo clínico o radiológico de hipofosfatasa, facilitando así la detección temprana de pacientes con esta patología.⁴

Si bien los niveles elevados de FAL orientan a la evaluación de enfermedades hepato biliares y óseas, los niveles disminuidos en general no son tenidos en cuenta a pesar de ser indicadores de enfermedad como en la hipofosfatasa.

Por lo tanto, se jerarquiza la utilidad de contar con valores de referencia de FAL, ajustados por edad y sexo, que permitirían alertar al médico tratante sobre aquellos pacientes que presenten valores fuera de este rango.

OBJETIVOS

Primario

1. Determinar en una población de niños que consultan al médico endocrinólogo pediatra derivados por el clínico pediatra, la proporción de pacientes que presenten una FAL disminuida dentro de los estudios de laboratorio de rutina.

Secundarios

2. Determinar la prevalencia de FAL disminuida según sexo y edad.
3. Evaluar asociación de niveles de FAL disminuida y el grado de morbilidad clínica.

METODOLOGÍA

Se trata de una revisión de corte transversal, retrospectiva sin intervención. Se evaluaron todas las determinaciones de FAL de pacientes en consulta a la División de Endocrinología Infantil del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez desde el 1 de enero del año 2013 al 31 de junio del año 2016. De dicha base de datos, se seleccionaron los pacientes que presentaron una FAL igual o menor a 100 U/l, valor tomado arbitrariamente según los niveles séricos de FAL de pacientes con hipofosfatasa severa descriptos en la literatura.⁹ Luego se analizaron según los valores de referencia de D'Isa y col.⁸ y de Colantonio y col.¹⁰ para obtener los datos que conformen las variables clínicas, bioquímicas y radiológicas a analizar.

En los pacientes con FAL baja se determinó la distribución etaria y la proporción de niños en que pudiera ser secundaria a una enfermedad

sistémica concomitante y/o a la ingesta de medicamentos.

Variables para seleccionar:

Clinicas

- Demográficas: sexo, edad.
- Auxológicas: peso, talla, estadio de desarrollo puberal, presencia o ausencia de dismorfología. Antecedentes auxológicos familiares (Talla de ambos padres) y antecedentes de displasias óseas.
- Diagnóstico del paciente (presuntivo/confirmado).
- Presencia de comorbilidades (cardíaca, hepáticas, gastroenterológicas, neurológicas, reumáticas, ortopédicas, genéticas).
- Medicación concomitante.
- Antecedentes personales de fracturas.

Laboratorio

Otras determinaciones: hemograma, calcio, fósforo, magnesio, PTH, 25 OH D3, hormona de crecimiento, IGF-I, glucemia, lipidograma, urea, creatinina y proteinograma.

Métodos de laboratorio: la actividad de FAL se determinó por el método colorimétrico (Cobas-Roche). Se consideran niveles bajos de FAL, a concentraciones <100 U/L, definido arbitrariamente según los niveles de FAL en los casos de hipofosfatasa severa descriptos. El resto de las determinaciones de laboratorio se realizaron con métodos enzimáticos colorimétricos, estandarizados y automatizados cumpliendo normas de controles de calidad analítica.

Radiológica

Edad ósea por método de Greulich y Pyle y la presencia de signos radiológicos de displasia ósea (epifisaria, metafisaria, diafisaria, espondiloepifisaria) en huesos largos y columna.

Análisis estadístico

Se estableció la proporción (%) de pacientes con actividad de FAL disminuida sobre una población de niños que consultan al endocrinólogo pediátrico y hayan requerido los estudios de FAL.

Los valores se expresan en porcentaje, mediana y rango, desvío estándar y se utiliza la prueba de ANOVA y el coeficiente de correlación de Pearson para determinar relación entre variables.

RESULTADOS

Desde el 1 de enero del año 2013 al 31 de junio del año 2016 se obtuvieron 5.110 determinaciones de FAL solicitadas por la División de Endocrinología Infantil del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. De ellos, 938 (18%) presentaban una FAL menor a 100 U/L, los cuales correspondían a 634 pacientes. Aquellos pacientes que presentaban posteriormente otra determinación con FAL mayor a 100 U/L fueron excluidos, quedando así 541 pacientes. De estos 541 (100%) pacientes, fueron excluidos 31 pacientes (5,7%) en los que no se pudo obtener más información clínica y 332 que eran mayores de 18 años. Como resultado quedaron un total de 178 pacientes menores de 18 años con FAL < 100 U/L (Figuras 1 y 2). La distribución etaria de las concentraciones disminuidas de FAL fue dispersa, con un rango de 2,94 a 16,13 años, y una mediana de 11,88 años; siendo la mayoría del sexo femenino (93%).

De estos 178 casos, se estableció el número de pacientes cuyas concentraciones de FAL se encontraban por debajo del rango de acuerdo con los valores de referencia de D'Isa y col.⁸ y de Colantonio y col.¹⁰. Como resultado de ello, solo 37 pacientes presentaron determinaciones de FAL disminuida para alguno de los dos estudios, 26 presentaban valores disminuidos para ambos estudios y 11 pacientes solo para los valores de Colantonio y col.¹⁰ (Figura 3). La mayoría de los valores de FAL (89,2%), se encontraron por encima de 50 U/L (Figura 4).

En la *Tabla 1* se puede evidenciar la distribución por edad, sexo, valores de FAL, de los pacientes con FAL disminuida según D'Isa y col.⁸, y en la *Tabla 2* según Colantonio y col.¹⁰.

De los 37 pacientes con valores de FAL disminuida, en solo 28 se accedió a sus historias clínicas y a las variables bioquímicas. En todas las historias clínicas se encontraba referido el resultado de la FAL, pero en ninguna de ellas había sido tenido en cuenta como un posible valor disminuido, no siendo jerarquizado.

Los motivos de consulta y diagnósticos de los pacientes con FAL disminuida fueron variados como se observa en la *Tabla 3*.

Se utilizó la prueba de ANOVA y se determinaron los coeficientes de correlación de Pearson entre los niveles de FAL y las variables: talla (-0,26), SDS de talla (-0,11), peso (-0,137), estadios de Tanner (-0,7) no encontrándose asociación entre ellas.



Figura 1. Representación en porcentajes de los pacientes con FAL baja

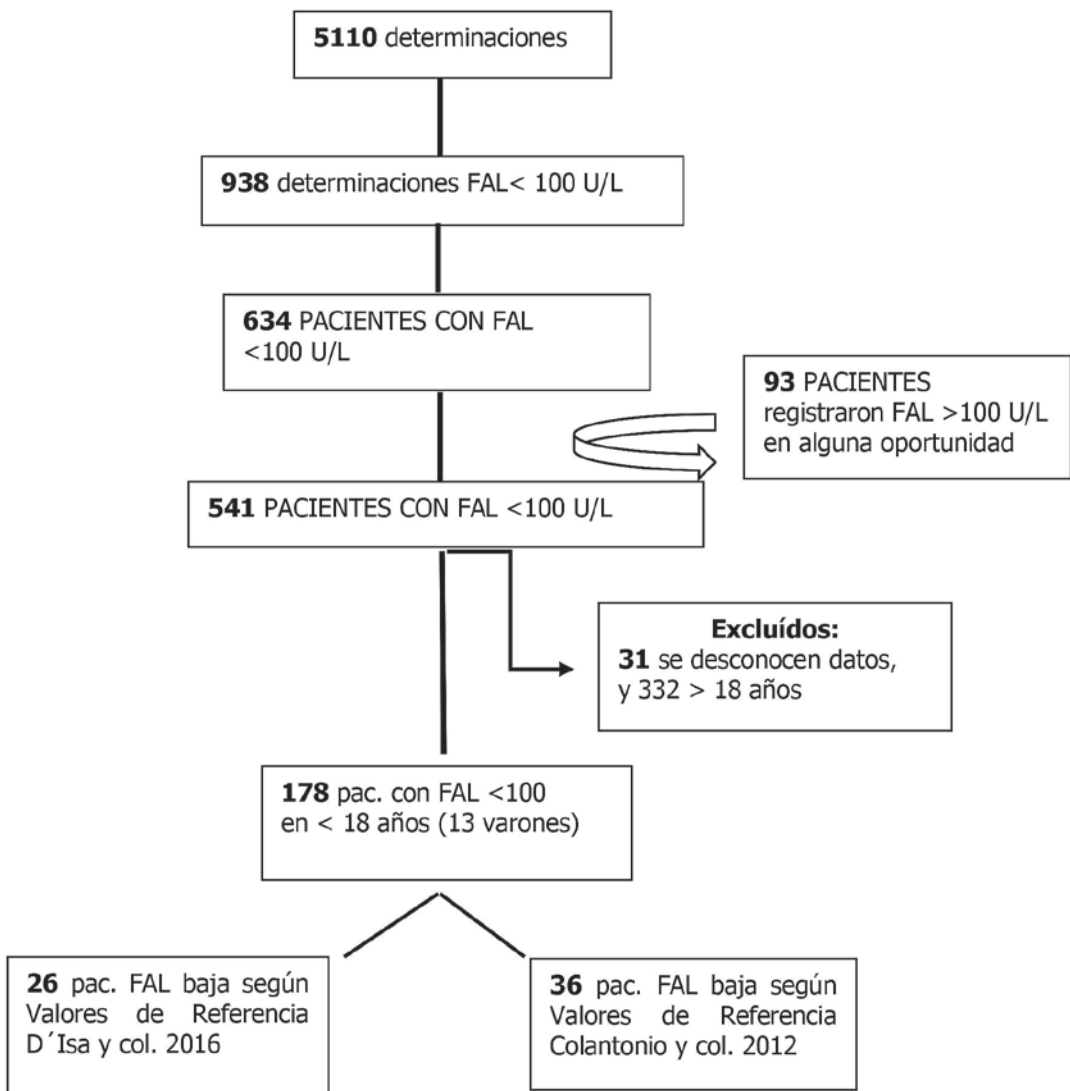
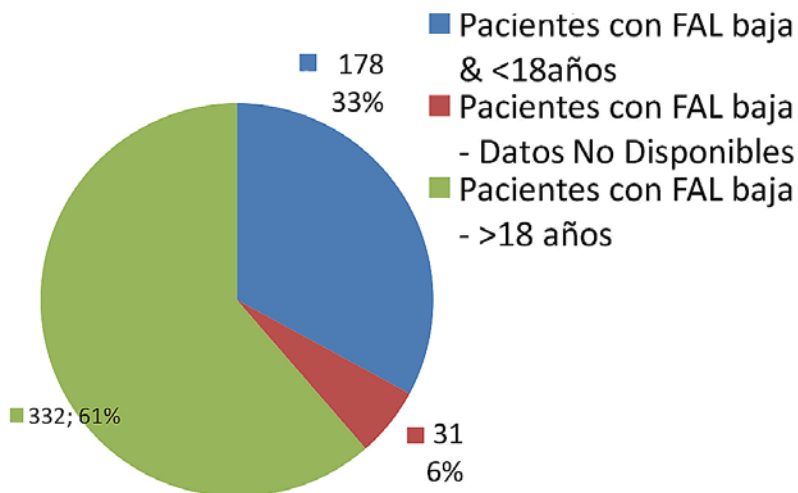


Figura 2. Porcentaje de pacientes con FAL < 100 mUI/ml

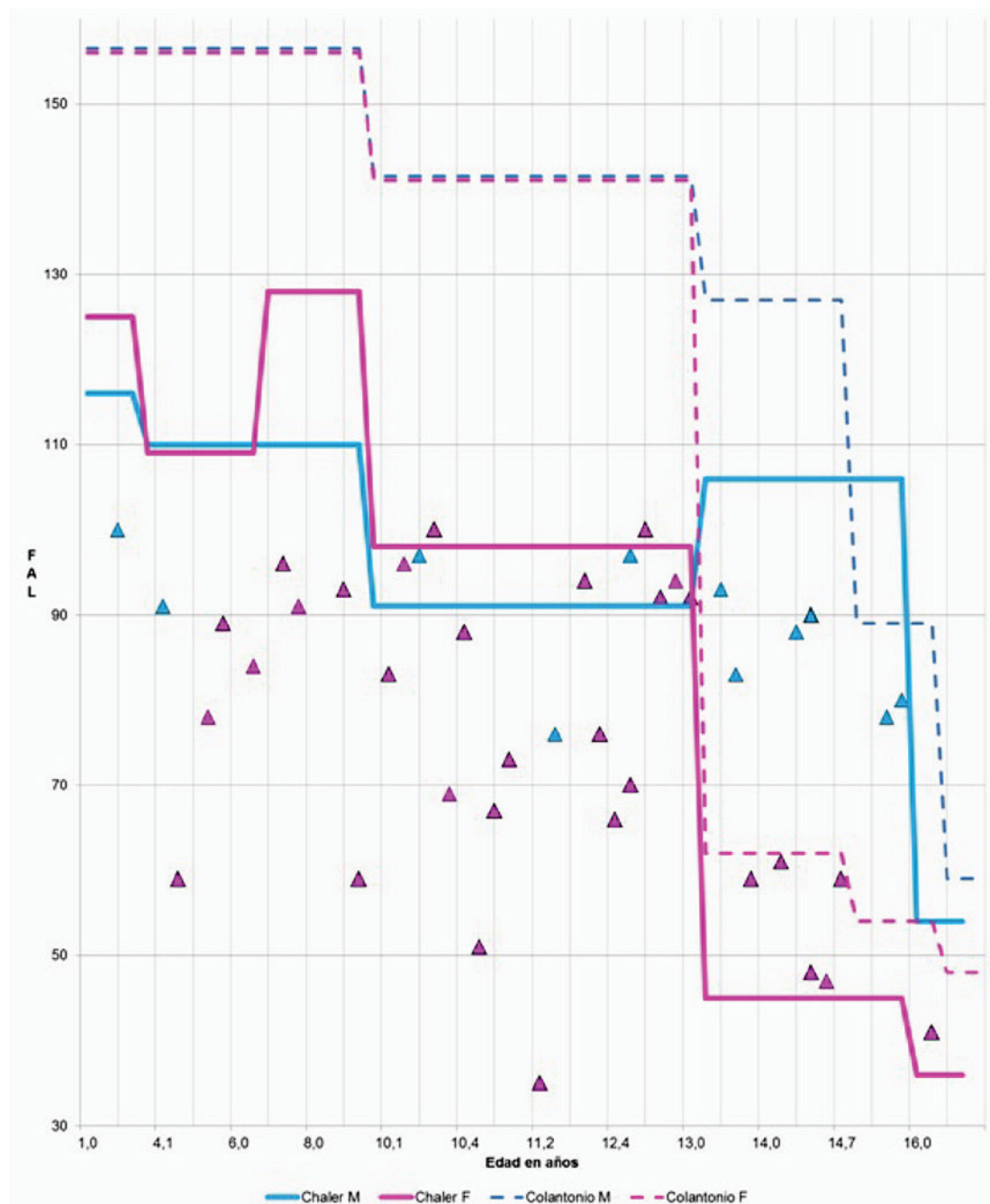


En 4 de 5 pacientes con pubertad precoz central se encontró adelanto de 2 años en la edad ósea. Los niveles de FAL que se encontraban disminuidos para su edad cronológica, eran normales si se ajustaban a su edad madurativa ósea. Sólo presentó fracturas un paciente con Enfermedad de Duchenne (en tibia y en metatarsiano).

DISCUSIÓN

La FAL es ampliamente utilizada en la evaluación de dos condiciones patológicas: enfermedad hepatobiliar y enfermedad ósea. Tradicionalmente los médicos han sido entrenados y capacitados para reconocer niveles elevados de FAL, que pudiesen implicar patología ósea o hepática. En este

Figura 3. Representación de cada FAL disminuida según sexo y edad



Las líneas punteadas corresponden al límite inferior normal de valores de FAL según Colantonio y col., en negro (rosa en la web) para el sexo femenino y en gris (celeste en la web) para el sexo masculino. Las líneas continuas corresponden al límite inferior normal de FAL según D'Ísa y Chaler y col., en negro (rosa) para el sexo femenino y en gris (celeste) para el sexo masculino. En triángulos se representan los pacientes con valores bajos de FAL según alguno o ambos métodos, en negro (rosa) las niñas, y gris (celeste) los niños. Los gráficos pueden ser apreciados a color en la versión on line: www.revistapediatria.com.ar



trabajo observamos que los diferentes profesionales de la salud, tanto clínicos pediatras que han evaluado inicialmente y derivado por diferentes razones al endocrinólogo infantil como los especialistas, no tuvieron en cuenta ni jerarquizaron

los valores disminuidos de FAL, a diferencia de lo que ocurre cuando éstos están elevados. Esto es debido a que desconocen cuáles son los verdaderos valores de referencia para una población pediátrica y al bajo nivel de alerta de enfermedades

Figura 4. Distribución de las concentraciones de FAL por debajo de los valores de referencia para sexo y edad

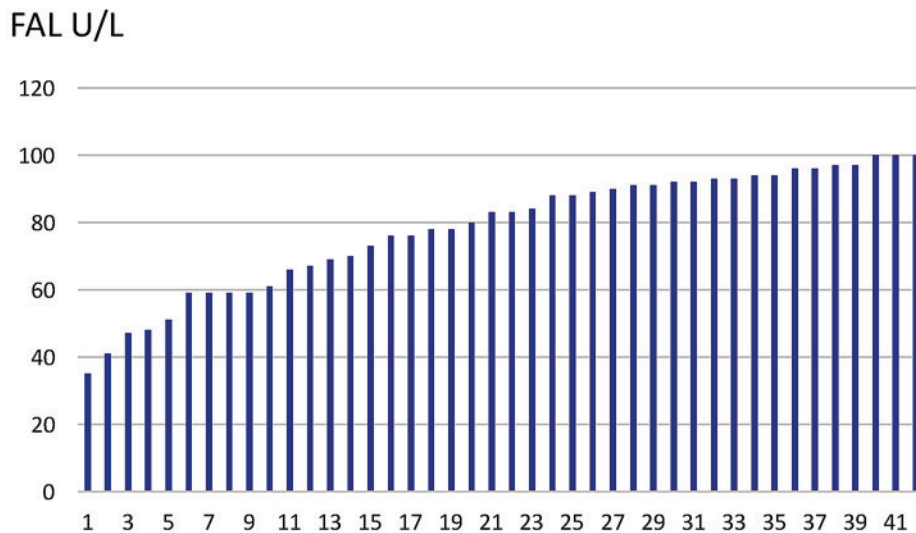


Tabla1. Casos Registrados según D’Isa y col

Edad (años)	Casos Registrados	Sexo (F/M)	FAL U/L (rango)	FAL U/L (media)	Val. Ref. FAL U/L Sexo F	Val. Ref. FAL U/L Sexo M
1-3	1	0/1	100	----	125-294	116-293
4-6	4	3/1	59 – 91	80,2	109-290	110-286
7-9	4	3/1	59-96	84,75	128-318	110-302
10-12	12	10/2	35 - 100	76,8	98-348	91-291
13-15	0	0/0	----	----	45-216	106-343
16-18	5	0/5	78- 93	85,8	36-149	54-221
Total	26	16/10	35 - 100	83,08		

TABLA 2. Casos registrados según Colantonio y col.

Edad (años)	Casos Registrados	Sexo (F/M)	FAL U/L (rango)	FAL U/L (media)	Val. Ref. FAL U/L Sexo F	Val. Ref. FAL U/L Sexo M
1-10	7	5/2	59-100	87	156-139	156-139
10-13	18	15/3	35- 100	81	141-460	141-460
13-15	8	5/3	47 – 93	67	62-280	127-517
15-17	3	1/2	41-80	66	54-128	89-365
Total	36	26/10	41-100	73,97		

que cursan con hipofosfatasaemia. Por lo tanto, es necesario concientizar a médicos y bioquímicos para reconocer y evaluar posibles diagnósticos en niños con bajos niveles de FAL.

Se observa en la primera selección de pacientes con FAL <100 U/l, una marcada diferencia entre los sexos con amplia mayoría del sexo femenino, dicha brecha disminuye notablemente cuando se ajustan a valores de referencia propuestos, esto podría explicarse porque en las niñas mayores de 13 años el límite inferior normal de FAL, según estos valores de referencia propuestos, se encuentra muy por debajo de 100 U/l. Esto también demuestra la necesidad de contar con valores de referencia propios.

Si bien, los resultados del estudio demuestran que la mayoría de los pacientes que presentan una FAL disminuida se debe a hipofosfatasaemia transitoria, probablemente debido a un bajo recambio óseo causado por una enfermedad o tratamiento concomitante,^{11,12} los pacientes que presentan valores disminuidos de FAL deberían ser observados y evaluados adecuadamente.

La hipofosfatasa es una enfermedad hereditaria muy poco frecuente, las formas severas presentan una incidencia de 1/100.000, caracterizada por una deficiencia de FAL no específica de tejido, que genera una mineralización anormal del tejido óseo y dental. Su presentación clínica es muy variable, desde formas neonatales con alta mortalidad, complicaciones respiratorias, craneosinostosis prematura, desmineralización generalizada, formas intermedias deformidades esqueléticas, baja talla hasta variantes más leves del adulto con fracturas por fragilidad y osteomalacia. El diagnóstico de hipofosfatasa se hace en base a características clínicas, bioquímicas y radiológicas. Los principales marcadores bioquímicos son la FAL baja y niveles séricos elevados de piridoxal 5 fosfato (PLP) y niveles urinarios elevados de fosfoetanolamina (PEA), pero los criterios o niveles diagnósticos no están bien establecidos. La detección temprana de hipofosfatasa puede evitar la morbilidad relacionada al diagnóstico tardío.

Por lo tanto, establecer adecuadamente los criterios diagnósticos es vital para la detección temprana y el adecuado manejo de todas las formas de hipofosfatasa, incluyendo evitar un tratamiento inapropiado.

Los laboratorios deberían establecer procedimientos para prevenir errores diagnósticos, incluyendo los valores de referencia de acuerdo con el

sexo y edad. Determinar un valor de corte de FAL en forma arbitraria menor a 100 U/l, puede confundir el diagnóstico, en este caso, de hipofosfatasa. Pero al realizar una correcta comparación con valores de referencia adecuadamente determinados, nos permite calificar a esos pacientes en riesgo de padecer una patología determinada, para así evaluarlos en forma correcta de acuerdo con la clínica, el resto del laboratorio para su confirmación, y la radiología.

En ocasiones, la evaluación de la maduración esquelética debería ser tenida en cuenta para ajustar los valores de FAL, como observamos en nuestro trabajo donde 4 de 5 pacientes con PPC tienen FAL disminuida para su edad cronológica, pero normal si se considera su edad ósea.

Se considera una limitación del estudio la naturaleza retrospectiva del mismo, no pudiendo acce-

Tabla 3. Diagnósticos de los pacientes con FAL disminuida

Patología Ginecológica Infantojuvenil:

- 5 Pubertad Precoz Central
- 1 Metrorragia,
- 1 Quiste de ovario
- 1 Trastorno del Ciclo Menstrual y trastorno de conducta alimentaria
- 1 Antecedente de telarca precoz idiopática con pubertad normal posterior

Patología tiroidea:

- 3 Hipotiroidismo por tiroiditis linfocitaria crónica (TLC)
- 1 Microcarcinoma tiroideo con tiroidectomía total
- 1 Sospecha de hipotiroidismo que fue descartado

Patología gonadal masculina:

- 1 Criptorquidia y monorquia derecha

Patología Hipofisaria:

- 1 Insuficiencia Hipofisaria Múltiple

Enfermedades Sistémicas, Inflamatorias, reumatológicas, o Autoinmunes bajo tratamiento corticoideo a altas dosis:

- 1 Hepatitis Autoinmune,
- 1 Inmunodeficiencia Combinada Severa
- 1 Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- 1 Artritis Idiopática Juvenil
- 1 Esclerodermia
- 1 Enfermedad de Duchenne
- 1 Síndrome Nefrótico

Síndromes genéticos:

- 1 Síndrome de Prader Willi
- 1 Sospecha de Síndrome de Noonan

Otros:

- 1 Meduloblastoma
- 1 Insuficiencia Renal Crónica
- 1 Cardiopatía Congénita.



der a la historia clínica de algunos pacientes. Sería de utilidad la realización de un estudio prospectivo que incluya a toda la población pediátrica, no solo la que haya sido derivada al especialista.

En conclusión, en el presente estudio la proporción de pacientes con niveles de FAL menores a 100 U/l es de un 18% cuando se consideran los valores de acuerdo con el sexo y edad según los métodos de referencia. Si bien, de acuerdo con nuestros resultados, los valores de FAL por debajo de la normalidad no estuvieron asociados a patología ósea específica, sería de buena práctica clínica jerarquizar los mismos e investigar en profundidad el origen de una FAL baja.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borrego Paredes E, Farrington DM, Downey FJ. Novedades en displasias esqueléticas. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2014; 58(3):171-181.
2. Ridefelt P, Gustafsson J, Aldrimer M et al. Alkaline phosphatase in healthy children: reference intervals and prevalence of elevated levels. *Horm Res Paediatr*. 2014; 82(6):399-404.
3. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013; 2: 380-388.
4. Saraff V, Narayanan VK, Lawson AJ et al. A Diagnostic Algorithm for Children with Low Alkaline Phosphatase Activities: Lessons Learned from Laboratory Screening for Hypophosphatasia. *J Pediatr*. 2016; 172:181-186.
5. Briozz G, Perego M del C, Moirón M del C. Fosfatasa Alcalina: valores de referencia en la paciente embarazada. *Revista Bioquímica y Patología Clínica* 2008; 72 (1): 32-36.
6. Siest G, Henry J, Schiele F, Young DS. Interpretation of Clinical Laboratory Tests: Reference Values and Their Biological Variation. Foster City, CA: Biomedical Publications 1985.
7. Dufour D. Guías del laboratorio para screening, diagnóstico y monitoreo de la lesión hepática. *Acta Bioquím. Clin. Latinoam* 2005; 39 (3): 359-376.
8. G. D'Isa, C. Chillelli, C. Tau et al. Estimación del Intervalo de Referencia de Calcio, Fosforo y Fosfatasa Alcalina Séricos en Población Pediátrica Utilizando una Base de Datos por el Método de Hoffman Modificado. *Medicina Infantil* 2016; 23: 8-12
9. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366:904-13.
10. Colantonio DA., Kyriakopoulou L, Khun Chan MK et al. Closing the Gaps in Pediatric Laboratory Reference Intervals: A CALIPER Database of 40 Biochemical Markers in a Healthy and Multiethnic Population of Children. *Clin Chem* 2012; 58: 854-868.
11. Lum G. Significance of low serum alkaline phosphatase activity in a pre-dominantly adult male population. *Clin Chem* 1995; 41:515-8.
12. Macfarlane JD, Souverijn JH, Breedveld FC. Clinical significance of a low serum alkaline phosphatase. *Neth J Med* 1992; 40:9-14.

Texto recibido: 11 de junio de 2018.

Aprobado: 23 de setiembre de 2018.

No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: Rodríguez Azrak MS, Cassinelli H, Bergadá I. Niveles bajos de fosfatasa alcalina en niños, revisión retrospectiva. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60 (270):236-243.