

Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia. Serie clínica

Benign transient hyperphosphatasaemia in infants. Clinical series

Luisa Schonhaut B. y Ana Rocha R.

Departamento de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Recibido el 30 de diciembre de 2015; aceptado el 28 de abril de 2016

Resumen

Introducción: Las fosfatasa alcalinas (FA) son un grupo de 4 isoenzimas que se producen en diversos tejidos, pudiendo elevarse en condiciones fisiológicas y secundariamente a enfermedades óseas o hepatobiliares. En niños una de las causas más frecuentes e inocuas, pero poco conocidas, es la hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia (HFTBI). El objetivo es reportar una serie de casos de HFTBI y proponer un criterio de enfrentamiento. **Casos clínicos:** Se presentan 5 niños de entre 11 y 50 meses de edad, 4 de ellos de sexo femenino, con hallazgo incidental de elevación severa (> 1.000 UI/l) en los niveles de FA en exámenes solicitados por mal incremento pondero-estatural o por cuadros infecciosos. A través de la anamnesis, examen físico y laboratorio básico se descartó enfermedad ósea o hepática. En 2 de los pacientes se determinaron las isoenzimas, destacando el predominio óseo. Se comprobó una normalización de los niveles de FA en un periodo de uno a 6 meses, sin evidencia de complicaciones posteriores. **Conclusión:** La HFTBI es un desorden bioquímico benigno de evolución autolimitada, que es importante tener presente al enfrentar un niño menor de 5 años con elevación severa de FA, en ausencia de alteraciones clínicas o de laboratorio que sugieran enfermedad ósea o hepática.

Palabras clave:

Fosfatasa alcalinas;
Isoenzimas;
Hiperfosfatemia
transitoria benigna.

Abstract

Introduction: Alkaline Phosphatase (ALP) is a group of 4 isoenzymes produced in different tissues. Elevated levels of ALP can be developed under physiological conditions, and can indicate the presence of bone or hepatobiliary diseases. In children, one of its most common harmless causes is benign transient hyperphosphatasaemia (BTH), a little known condition. The objective is to report BTH cases and propose a monitoring plan. **Case reports:** The cases of 5 children aged between 11 and 50 months are presented, 4 of them female, with the incidental finding of a sudden and severe ALP elevation ($> 1,000$ U/l), in tests ordered due to either abnormal growth and development, or intercurrent infections. Bone and liver disease were ruled out using the patient history, physical examination and basic laboratory results. Isoenzymes levels were determined in 2 patients. A return to normal ALP levels was observed over a period of 1-6 months, with no evidence of further complications. **Conclusion:** BTH is a benign self-limiting biochemical disorder, which should be considered in children under 5 years old with severe ALP elevation in the absence of clinical or laboratory abnormalities suggestive of bone or liver disease.

Keywords:

Alkaline phosphatase;
Isoenzymes;
Benign transient
hyperphosphatasaemia.

Introducción

Las fosfatasas alcalinas (FA) corresponden a un grupo de 4 isoenzimas que se producen en diversos tejidos como huesos, hígado, riñones, placenta e intestino; en los niños aproximadamente el 85% de estas son de origen óseo y el resto fundamentalmente hepático. La actividad sérica de la FA varía a lo largo de la vida, siendo mayor en niños que en adultos, especialmente durante la pubertad, en que se elevan 3 a 4 veces por encima de los valores de referencia, debido al aumento de la actividad osteoblástica en el hueso durante el estirón puberal¹.

La hiperfosfatemia es la elevación de los niveles séricos de FA, ya sea fisiológica como en el embarazo y la pubertad, como aquellas que ocurren en circunstancias claramente patológicas, en respuesta a enfermedades óseas o hepatobiliares, las benignas de origen familiar, la enfermedad de Paget y las idiopáticas; una de las causas más frecuentes e inocuas en lactantes y preescolares es la hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia (HFTBI).

En 1985 Kraut definió los criterios diagnósticos de HFTBI que siguen vigentes en el momento actual². Basado en dichas referencias la HFTBI se plantea en niños menores de 5 años con elevación severa (mayor a 1.000 UI/l), aislada y transitoria de los niveles de FA, en ausencia de signos y síntomas de enfermedad ósea o hepática, con regresión a valores normales en un lapso de 4 meses (tabla 1).

La prevalencia de HFTBI es difícil de estimar, debido a que suele corresponder a un hallazgo incidental en exámenes de laboratorio solicitados por diversas causas^{3,4}. En niños sanos entre 6 meses y 5 años de edad se han reportado tasas de elevación severa de las FA

de 2% a 6%⁵⁻⁷, siendo inusual en niños mayores o en adultos⁸.

El objetivo del presente manuscrito es reportar una serie de casos de HFTBI, un diagnóstico diferencial a tener en cuenta frente al hallazgo de elevación de las FA, y proponer un criterio de enfrentamiento, de modo de evitar exámenes costosos y angustia innecesaria en los padres y pediatras.

Casos clínicos

Se presenta una serie retrospectiva de 5 niños diagnosticados de HFTBI entre los años 2011 y 2015.

Paciente 1

Lactante de un año 8 meses, de sexo femenino, con historia de cuadros respiratorios a repetición asociados a mal incremento ponderoestatural desde los 6 meses de vida, disminución progresiva en la velocidad de crecimiento (T/E: 0,5 a -0,4 desviación estándar [DS]) y caída en la relación peso/talla (P/T: -0,8 a -2 DS), con examen físico normal. Por tal motivo se solicitó estudio con hemograma, VHS, perfil bioquímico, test de sudor, perfil hepático y examen de orina, todos los cuales resultaron normales. Un hallazgo que llamó la atención fue una elevación plasmática de las FA (1512 UI/l) (tablas 2 y 3); para completar el estudio al mes se repitieron exámenes que descartaron enfermedad ósea y hepática, destacando la normalización de los niveles plasmáticos de FA a 343 UI/l. Durante el primer año de seguimiento la paciente presentó una evolución clínica favorable con recuperación de la curva ponderoestatural y disminución de los cuadros respiratorios.

Paciente 2

Lactante de 11 meses, de sexo femenino, con antecedentes de alergia a la proteína de la leche de vaca, diagnosticada por historia clínica compatible y contrapruebas positivas, alimentada con lactancia materna y dieta hipoalérgica. Tuvo adecuado incremento ponderoestatural hasta los 9 meses (P/T -0,2 DS y T/E -0,5 DS), en que evolucionó con peso estacionario y caída en su curva de peso y talla (P/T -0,4 DS y T/E -0,8). Por presentar de modo intercurrente un cuadro de fiebre alta se solicitaron exámenes generales y de orina, compatibles con infección del tracto urinario. Los exámenes de sangre mostraron leucocitosis con desviación a izquierda y elevación severa de las FA (4.552 UI/l), calcio, fósforo y enzimas hepáticas en rango normal. Se solicitaron isoenzimas que revelaron predominio de la fracción ósea sobre la hepática de 96,3% a 3,7% respectivamente (tablas 2 y 3). Evolucionó con normalización de los niveles de FA a 269 UI/l a los 3 meses de seguimiento y recuperación de curva ponderoestatural.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de hiperfosfatemia benigna transitoria de la infancia

Edad menor de 5 años
Sintomatología variable
Ausencia de signos clínicos de enfermedad ósea y/o hepática ^a
Ausencia de signos bioquímicos de enfermedad ósea y/o hepática ^b
Análisis isoenzimático que muestra una elevación de las fracciones ósea y/o hepática
Normalización en un plazo igual o inferior a 4 meses

^aSignos clínicos de enfermedad ósea: deformidades esqueléticas, mal incremento estatural, fracturas patológicas o dolores óseos; signos clínicos de enfermedad hepática: ictericia, coluria, acolia, visceromegalias.

^bSignos bioquímicos de enfermedad ósea: alteración de los niveles de calcio, fósforo, 25-OH vit. D₃ y hormona paratiroidea; signos bioquímicos de enfermedad hepática: elevación de enzimas hepáticas. Fuente: Kraut et al.².

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes estudiados

Nº de caso	Edad (meses)	Sexo	Razón del examen	Nivel máximo de FA (UI/l) ^a	Mes año	Periodo normalización (meses)	Peso/talla (DS)	Talla/edad (DS)
1	20	F	Mal incremento de peso	1.512	Febrero	1	-2	-0,4
2	11	F	Mal incremento de peso y cuadro infeccioso (infección urinaria)	4.552	Mayo	3	-0,4	-0,8
3	19	F	cuadro infeccioso (herpangina)	5.857	Marzo	6	-0,4	0,5
4	50	F	Diarrea y dolor abdominal	2.950	Junio	5	+2	-1,7
5	26	M	Mal incremento de peso	1.583	Julio	2	-0,3	-1,7

FA: fosfatasa alcalinas; DS: desviaciones estándar. ^aPeso/edad y talla/edad (tomando como referencia las curvas de la OMS 2006).

Tabla 3. Características de laboratorio de los pacientes estudiados

Nº caso	Nivel de FA al diagnóstico (UI/l)	Isoenzimas hepáticas/óseas (%)	GOT/GPT (U/l)	Calcio (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	PTH (pg/ml)	25-OH D ₃ (ng/ml)
1	1.512	-	39/18	10,3	4,7	13,9	40
2	4.552	3,7/96,3	44/25	10,5	5,2	-	-
3	5.553	24/75	28/15	9,7	5,3	21,3	38,5
4	2.950	-	36/16	9,2	5,2	24,1	17,7 ^a
5	1.583	-	37/18	10,1	5,8	26,7	34,3
Valores de referencia	< 400		< 56/< 39	8,5-10,5	3,1-6,0		< 30

FA: fosfatasa alcalina; GOT/GPT: transaminasa glutámico oxalacética/transaminasa glutámico-pirúvica; 25-OH D₃: 25-OH vit. D₃; PTH: hormona paratiroidea. ^aValores bajo el rango de referencia.

Paciente 3

Lactante de un año y 7 meses, de sexo femenino, previamente sana, buen incremento pondoestatural (P/T -0,4 DS y T/E 0,5 DS), que en el curso de cuadro febril prolongado con inapetencia y vómitos se solicitaron exámenes que mostraron elevación severa de la actividad de la FA (5.553 UI/l) (tabla 2), la medición de isoenzimas evidenció predominio de la fracción ósea —75%— sobre la hepática —24%—. El resto del estudio no mostró alteración hepática, ni ósea, con hemograma, VHS, transaminasas, calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH), niveles de 25-OH vit. D₃ y cintigrafía ósea normales (tabla 3). El seguimiento de los niveles de FA al mes mostraron un leve ascenso con respecto al valor previo (5.857 UI/l), con buena recuperación clínica de cuadro febril intercurrente; a los 3 meses los valores disminuyeron a 631 UI/l, normalizándose a los 6 meses con un valor de 297 UI/l.

Paciente 4

Paciente de 4 años y 2 meses, de sexo femenino, portadora de síndrome de Down sin antecedentes de importancia, con P/T > +2 DS; en el contexto de cuadro de diarrea y dolor abdominal se solicitó estudio

con hemograma, perfil bioquímico, transaminasas, anticuerpos transglutaminasa y orina normales, con aumento de los valores de FA plasmática de 2.950 UI/l; se solicitó una nueva determinación de FA que confirmó los valores elevados (2.212 UI/l), calcio y fósforo y PTH normales, y niveles insuficientes de 25-OH vit. D₃ (17,5 mg/ml), iniciando aporte de 800 UI/día de 25-OH vit. D₃ (tablas 2 y 3). A los 5 meses de seguimiento se normalizaron los niveles de FA 373 UI/l con niveles de 25-OH vit. D₃ aún en rango bajo, de 22,3 mg/ml, aumentando el aporte de 25-OH vit. D₃ a 1.000 UI diarias. La evolución clínica de la paciente fue favorable.

Paciente 5

Paciente de 2 años 2 meses, de sexo masculino, con antecedentes de ser prematuro extremo de 31 semanas de edad gestacional, peso de nacimiento 1.400 g (percentil 25), talla de nacimiento 39 cm (percentil 25), con historia de osteopenia del prematuro, recuperada a los 3 meses de vida, luego de tratamiento con calcio y fósforo. Sin otras complicaciones relacionadas con la prematuridad. Estudios repetidos de FA, calcio y fósforo se mantuvieron en rango normal. Debido a la historia de regular incremento ponderal a los 2 años

(P/T -0,3 DS y T/E -1,7 DS) se solicitó un nuevo estudio completo que resultó normal (hemograma, VHS, perfil bioquímico, perfil hepático, examen de orina, serología para enfermedad celíaca, 25-OH vit. D₃ y estudio tiroideo), salvo por una elevación severa de las FA (1.583 UI/l) (tablas 2 y 3). El seguimiento al mes mostró valores en descenso, con normalización después de 3 meses (222 UI/l).

Discusión

Se presenta una serie retrospectiva de 5 niños en los cuales se detectó de forma incidental una elevación severa (> 1.000 UI/l) y transitoria en los niveles de FA durante los años 2011 y 2015. Este hallazgo fue realizado en exámenes de laboratorio solicitados por mal incremento ponderal o cuadros infecciosos intercurrentes. Cuatro de los 5 pacientes eran de sexo femenino, todos menores de 5 años, coincidiendo con lo reportado^{5,7}, ya que este cuadro ha sido descrito excepcionalmente en niños mayores de esta edad y/o en adultos⁸, con una incidencia similar en ambos géneros⁹.

La etiología de la HFTBI es desconocida, pero su hallazgo en el contexto de virosis respiratorias y gastrointestinales, y su coincidencia temporal con anticuerpos contra distintos enterovirus, orienta a una probable etiología infecciosa¹⁰; la estacionalidad, otro argumento que apoyaría esta hipótesis, no ha sido consistente en los reportes de casos, y tampoco la encontramos en nuestra serie^{9,11}. Otros autores asocian la elevación transitoria de la FA a mal incremento ponderal, lo que no ha sido demostrado⁵. Sin duda estas asociaciones podrían obedecer a un sesgo de selección de individuos, ya que en lactantes sanos generalmente se evalúan parámetros de laboratorio frente a condiciones específicas, como serían las nutricionales o infecciosas. Según la evidencia recogida en la revisión sistemática de Gualco, el 35% de HFTBI son diagnosticadas en una evaluación de rutina⁹.

En todos nuestros pacientes se descartó la existencia de alteraciones hepáticas u óseas, mediante la anamnesis examen físico y pruebas de laboratorio básico que incluyeron niveles de transaminasas, calcio y fósforo, y en 4 niños se solicitaron además niveles de 25-OH vit. D₃ y PTH, y en 2 las isoenzimas. La excepción fueron el paciente número 4, cuyos niveles de 25-OH vit. D₃ se encontraban en rango insuficiente, en ausencia de otros signos que sugieran raquitismo, por lo que se concluyó que esta insuficiencia no explicaría la elevación de las FA. El paciente 5 tenía antecedentes de prematuridad y osteopenia de prematuro, recuperada durante los primeros 3 meses de edad corregida, con valores normales de FA previos al hallazgo de la HFTBI. Autores han reportado la falta de asociación de la HFTBI con otros parámetros de laboratorio, como

niveles de 25-OH vit. D₃, PTH, calcio, magnesio y fósforo^{5,7}.

Es importante destacar que debido a que los niños fueron derivados al especialista por distintos pediatras no hubo un criterio común de estudio ni seguimiento. Es por este motivo que la determinación de isoenzimas solo se realizó en 2 de 5 pacientes, en que, de acuerdo a lo esperado, predominó la fracción ósea sobre la hepática. Si bien este es otro de los criterios definidos por Kraut, artículos recientes debaten la necesidad de su medición para la confirmación del diagnóstico¹¹; Teitelbaum et al., en una cohorte prospectiva de 20 niños con elevación severa de las FA y sin enfermedad evidente, realizaron seguimiento clínico y repetición de las FA en un plazo de 2 a 3 meses sin exámenes adicionales, demostrando que la elevación y ulterior regresión de las FA (cumpliéndose los demás criterios de Kraut) serían elementos suficientes¹².

Kraut definió que la normalización de las FA debería ocurrir en un plazo no superior a 4 meses, no obstante, solo en el 81% de los casos publicados se cumple este criterio⁹. En el seguimiento de nuestros pacientes pudimos comprobar una normalización de los niveles de FA en un periodo levemente mayor a lo esperado en 2 de los 5 pacientes.

Es importante tener presente que cuando las FA se elevan como respuesta a enfermedades esqueléticas, como ocurre en el raquitismo, predomina la fracción ósea (hiperfosfatemia) y suele asociarse a anomalías en los niveles de calcio, 25-OH vit. D₃, fósforo, sumado a alteraciones esqueléticas evidentes. La displasia fibrosa poliostótica, osteogénesis imperfecta, osteólisis hereditaria y fibrosis quística, así como las neoplasias y metástasis óseas también pueden producir un aumento de FA, pero en tal caso esta elevación se acompaña de otros elementos clínicos, como sordera, pérdida prematura de los dientes, ensanchamiento hiperostótico de los huesos largos y dolor en las falanges de las manos, con remodelamiento óseo acelerado e hipercalemias episódicas.

La hiperfosfatemia idiopática es una enfermedad ósea 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 aplastamiento vertebral, alargamiento del cráneo y sordera. La hiperfosfatemia benigna familiar es otro tipo de hiperfosfatemia no patológica, de herencia autosómica dominante, con aumento de la fracción ósea, hepática e intestinal de la FA, los valores generalmente oscilan entre 500 y 700 UI/l, y uno de los padres debe estar afectado, la cintigrafía ósea es normal y se deben descartar enfermedades óseas o hepatobiliares¹³. En la tabla 4 se grafica el diagnóstico diferencial de las hiperfosfatemias.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de hiperfosfatemias severas

Diagnóstico	Edad	Antecedentes familiares/personales	Curva crecimiento	Examen Físico	Ca	P	PTH	25OHD ₃	Pruebas hepáticas	Otras exámenes de laboratorio	
<i>Procesos benignos y fisiológicos</i>											
HFTBI	< 5 años	No	Variable	N	N	N	N	N	N	No se recomiendan	
Hiperfosfatemia benigna familiar	Variable	Uno de los padres con FA elevadas	N	N	N	N	N	N	N	N	
<i>Enfermedades óseas</i>											
Osteopenia del prematuro	< 1 año	Prematuridad extrema	Variable	N	N	N o bajo	Elevado	N o baja	N	No se recomiendan	
Raquitismo	< 2 años	Variables	Talla baja	Engrosamiento metafisario Surco de Harrison, craneotabes, rosario costal, Genu-valgo/Varo	No o bajo	N o bajo	N o elevado	No o baja	N	Signos radiológicos de raquitismo*	
Neoplasias	Variable	Variables Dolores óseos	Variable	Variable	N	N	N	N	N	Hemograma alterado LDH elevada	
Hiperfosfatemia idiomática/enfermedad de Paget	Infancia	Variables	Talla baja	Deformidades óseas progresivas Fracturas, aplastamiento vertebral Macrocefalia Sordera	N o elevado	N	N o elevado	N	N	Variable	
<i>Enfermedades hepatobiliares</i>											
Hepatitis, colestasis, enfermedades infiltrativas hepáticas	Variable	No	Variable	Variable Signos específicos	N	N	N	N	Enzimas hepáticas, bilirrubina, protrombina alteradas	Imágenes hepáticas	

Ca: Calcio; P: fósforo; PTH: Hormona Paratiroidea; 25OHD₃: 25 OH VitaminaD₃; LDH: lactato deshidrogenasa; N: normal; HFTBI: Hiper Fosfatemia Transitoria Benigna de la Infancia. *Principales signos radiológicos de raquitismo: ensanchamiento y deshilachamiento metafisario, metafisis en copa; aumento altura cartilago de crecimiento con ausencia de línea de calcificación previsorio; densidad ósea disminuida, con adelgazamiento de las corticales y líneas de Looser.

Siguiendo la evidencia publicada, recomendamos que, frente a un paciente menor de 5 años en el que se encuentra incidentalmente elevación aislada de las FA sobre 1.000 UI/l, en ausencia de otros parámetros clínicos y bioquímicos alterados, se debería sospechar HFTBI y repetir la cuantificación de FA en un plazo de 2 a 3 meses^{12,14,15}. En caso de que las FA persistan elevadas se deberían repetir a los 4 meses de segui-

miento y complementar el estudio con: niveles de calcio, fósforo, PTH, 25-OH vit. D₃, cuantificación de las isoenzimas, radiografía de carpo y perfil hepático. Si los exámenes complementarios estuviesen normales y las FA persistieran elevadas se recomienda además estudio del grupo familiar, para descartar la hiperfosfatemia benigna familiar. Pero si no hubiese familiares afectados se debe realizar un estudio más amplio y un seguimiento posterior para establecer el diagnóstico diferencial entre una hiperfosfatemia persistente benigna esporádica o una hiperfosfatemia secundaria. El seguimiento clínico debería continuar hasta la normalización de las FA (figura 1)³.

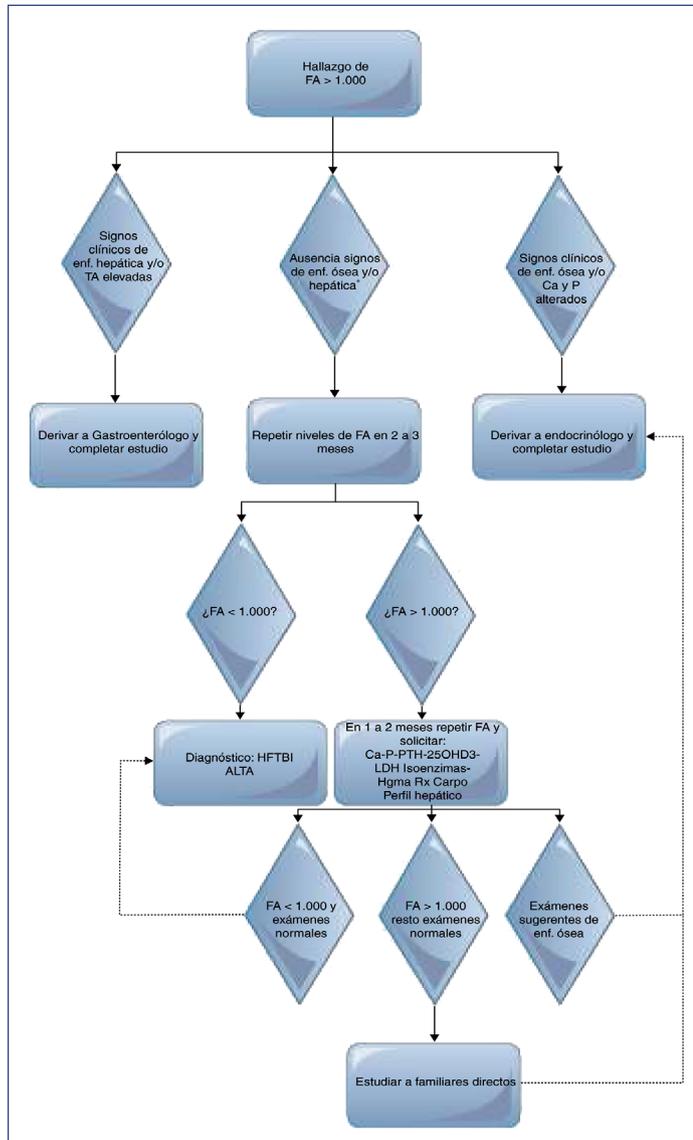


Figura 1. Algoritmo sugerido de estudio y seguimiento de niños menores de 5 años con hallazgo incidental de hiperfosfatemia severa.

Conclusión

Hoy es aceptado que la HFTBI es un desorden bioquímico benigno más que un problema clínico, de evolución autolimitada, sin consecuencias posteriores¹⁶, que es importante tener presente al enfrentarnos al caso de un niño con elevación severa de FA, en ausencia de otras alteraciones clínicas o de laboratorio, de modo que se eviten preocupaciones y exámenes innecesarios.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Cho SM, Lee SG, Kim HS, Kim JH. Establishing pediatric reference intervals for 13 biochemical analytes derived from normal subjects in a pediatric endocrinology clinic in Korea. *Clin Biochem.* 2014;47(18):268-71.
2. Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR, Kaplan M. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. Ten new cases and a review of the literature. *Am J Dis Child.* 1985;139:736-40.
3. Eymann A, Cacchiarelli N, Alonso G, Llera J. Benign transient hyperphosphatasemia of infancy. A common benign scenario, a big concern for a pediatrician. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23:927-30.
4. Behúlová D, Bzduch V, Holesova D, Vasilenkova A, Ponec J. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood: Study of 194 cases. *Clin Chem.* 2000;46:1868-9.
5. Huh SY, Feldman HA, Cox JE, Gordon CM. Prevalence of transient hyperphosphatasemia among healthy infants and toddlers. *Pediatrics.* 2009;124:703-9.
6. Gallo S, Comeau K, Sharma A, et al. Redefining normal bone and mineral clinical biochemistry reference intervals for healthy infants in Canada. *Clin Biochem.* 2014;47:27-32.
7. Ridefelt P, Gustafsson J, Aldrimer M, Hellberg D. Alkaline phosphatase in healthy children: Reference intervals and prevalence of elevated levels. *Horm Res Paediatr.* 2014;82:399-404.
8. Jassam NJ, Horner J, Marzo-Ortega H, Sinclair M, Barth JH. Transient rise in alkaline phosphatase activity in adults. *BMJ Case Reports.* 2009.
9. Gualco G, Lava SAG, Garzoni L, et al. Transient benign hyperphosphatasemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:167-71, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182922807>
10. Suzuki M, Okazaki T, Nagai T, Toro K, Sétonyi P. Viral infection of infants and children with benign transient hyperphosphatasemia. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2002;33:215-8.
11. Dori N, Levi L, Stam T, Sukhotnik I, Shaoul R. Transient hyperphosphatasemia in children revisited. *Pediatr Int.* 2010;52:866-71.
12. Teitelbaum JE, Laskowski A, Barrows FP. Benign transient hyperphosphatasemia in infants and children: A prospective cohort. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24:351-3.
13. Navarro Despaigne D, Moro Álvarez MJ, Díaz Curiel M. Hiperfosfatemia familiar: reporte de un caso y consideraciones diagnósticas. *An Med Inter.* 2007;24:387-9.
14. Luzardo M, Calcines N, Gil E. Hiperfosfatemia benigna transitoria de la infancia: una entidad a tener en cuenta. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2011;13:107-11.
15. Otero JL, González-Peralta RP, Andres JM, Jolley CD, Novak DA, Haafiz A. Elevated alkaline phosphatase in children: An algorithm to determine when a "wait and see" approach is optimal. *Clin Med Insights Pediatr.* 2011;5:15-8.
16. Kutilek S, Cervickova B, Bebova P, Kmonickova M, Nemeč V. Case report hyperphosphatasemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4:154-6.