

# Hiperfosfataseia transitória benigna da infância e infeção a campylobacter jejuni

Cláudia Aguiar<sup>I</sup>, Juliana Oliveira<sup>I</sup>, Alexandra Pinto<sup>II</sup>, Andreia Eiras<sup>III</sup>,  
Conceição Casanova<sup>IV</sup>, Maria José Dinis<sup>IV</sup>

## BENIGN TRANSIENT HYPERPHOSPHATASEMIA OF INFANCY AND CHILDHOOD AND CAMPYLOBACTER JEJUNI INFECTION

### ABSTRACT

**Introduction:** Benign Transient Hyperphosphatasemia (BTH) is characterised by transient elevation of serum alkaline phosphatase (ALP) in the absence of liver or bone disease. It has been associated to several entities, namely infections.

**Case report:** We describe the case of a healthy two-year-old child with intermittent episodes of fever, abdominal pain, vomiting and soft stool since two months ago, with no relevant changes on physical examination. The exams revealed elevated ALP (2474 U/L), with normal liver function, calcium and phosphorus. The stool culture was positive for *Campylobacter jejuni*. Clinical condition was resolved after antibiotic therapy with azithromycin. Six months later serum ALP values were normal.

**Conclusion:** The age of presentation, the absence of underlying disease and subsequent normalization of ALP allow the diagnosis of BTH. It isn't possible, according to the available literature, to guarantee if the infection was the cause of BTH or if it was the reason to perform the analytical study.

**Keywords:** *Campylobacter jejuni*; alkaline phosphatase; transient hyperphosphatasemia; infection.

### RESUMO

**Introdução:** A Hiperfosfataseia Transitória Benigna da Infância (HTBI) caracteriza-se pelo aumento transitório da fosfatase alcalina (FA) sérica, na ausência de doença hepática ou óssea. Tem sido associada a várias entidades, nomeadamente, infeções.

**Caso clínico:** Criança de dois anos, saudável, com episódios intermitentes de febre, dor abdominal, vômitos e dejeções de fezes moles com dois meses de evolução, sem alterações relevantes ao exame físico. Apresentava elevação da FA (2474 U/L), com função hepática, cálcio e fósforo normais. O exame bacteriológico de fezes foi positivo para *Campylobacter jejuni*. Efetuou tratamento com azitromicina, com resolução dos sintomas. Seis meses depois verificou-se normalização da FA.

**Conclusão:** A idade de apresentação, a ausência de doença subjacente e a normalização posterior da FA permitem o diagnóstico de HTBI. Fica por esclarecer, de acordo com os conceitos mais recentes, se a infeção pode ser considerada fator causal ou foi apenas o motivo para a realização do estudo analítico.

**Palavras-chave:** *Campylobacter jejuni*; fosfatase alcalina; hiperfosfataseia transitória; infeção.

Nascer e Crescer 2016; 25(1): 35-7

<sup>I</sup> S. de Pediatria, Centro Hospitalar de São João. 4200-139 Porto, Portugal.

claudiaccmaguiar@gmail.com; julihelena@hotmail.com

<sup>II</sup> S. de Pediatria, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte. 1649-035 Lisboa, Portugal.

alexandra.r.pinto@gmail.com

<sup>III</sup> Medicina Geral e Familiar da Unidade de Saúde Familiar Rainha D. Amélia. 4000-094 Porto, Portugal.

aiendra3@gmail.com

<sup>IV</sup> S. de Pediatria do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/ Vila do Conde. 4490-421 Póvoa de Varzim, Portugal.

conceicaocasanova@hotmail.com; majodinis@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A Hiperfosfataseemia Transitória Benigna da Infância (HTBI) caracteriza-se por aumento da fosfatase alcalina (FA) sérica, transitório e não recorrente, na ausência de doença hepática ou óssea.<sup>1,2</sup> É relativamente comum, afetando igualmente ambos os sexos.<sup>1</sup> A sua prevalência exata é desconhecida, mas foram encontradas prevalências variando entre 1.1% a 3.5%.<sup>1</sup>

Em 1985, Kraut *et al*<sup>3</sup> descreveram os seguintes critérios de diagnóstico: idade de apresentação inferior a cinco anos, ausência de evidência de doença hepática ou óssea no exame físico ou laboratorial, sintomas clínicos variáveis, elevação das isoenzimas hepática e óssea, normalização dos níveis de FA dentro de quatro meses. No entanto, nem todos os casos descritos na literatura correspondem a esta definição.<sup>2,4,5</sup> A HTBI ocorre, também, em crianças maiores do que cinco anos e, raramente, em adultos.<sup>2,4</sup> Relativamente ao período de tempo necessário para normalização da FA, existem casos descritos em que persistiu elevada durante 17 ou mais semanas.<sup>1</sup>

Apesar de a maioria dos casos de HTBI ocorrer em crianças sem qualquer doença ativa, foi também descrita associada a uma variedade de condições clínicas, como gastroenterite e infeção respiratória.<sup>2,5</sup>

## CASO CLINICO

Criança do sexo masculino, dois anos, sem antecedentes patológicos relevantes, com boa evolução estatura-ponderal e sem antecedentes pessoais ou familiares importantes. Recorreu ao Serviço de Urgência com febre (39°C), dor abdominal difusa, um episódio de vômito e dejeções de consistência mais mole do que o habitual. Nos últimos dois meses teve vários episódios com as mesmas características, com a duração de quatro a cinco dias. Aquando da recorrência ao serviço de urgência, foi referido contexto familiar de vômitos e diarreia (avó). Não tinha ingerido água imprópria para consumo, alimentos fora de prazo nem fármacos. Ao exame objetivo apresentava um razoável estado geral, palidez cutânea, sem outras alterações. Pela recorrência destas queixas, havia realizado cerca de uma semana antes estudo analítico que mostrou aumento da FA (2474 U/L), com restantes parâmetros analíticos sem alterações, incluindo TGO (28 U/L), TGP (12 U/L), gama-GT (7 U/L), bilirrubina total (0,12 mg/dL) e direta (0,06 mg/dL), 5-nucleotidase (13.3 U/L) e o metabolismo cálcio-fósforo. O doseamento das isoenzimas da FA mostrou predominância das isoformas hepáticas (45,5% e 48,3%). Dado o quadro clínico e a constatação da persistência da hiperfosfataseemia (2134 U/L) no serviço de urgência, foi decidido internamento. Do estudo efetuado constatou-se anemia (10.8 g/dL) normocítica normocrômica, leucocitose ( $28,49 \times 10^3/uL$ , com 73% neutrófilos e 20% linfócitos), trombocitose ( $492 \times 10^3/uL$ ), PCR 0,3 mg/dL, VS 47 mm/1<sup>ª</sup>h, serologias EBV e CMV negativas, exame bacteriológico de sangue e urina negativos. O exame bacteriológico de fezes foi positivo para *Campylobacter jejuni* spp *jejuni*. A ecografia abdominal não mostrou alterações relevantes, nomeadamente do parênquima hepático ou vias biliares. Durante o internamento constatou-se boa evolução clínica, tendo tido alta ao terceiro dia medicado com azitromicina

oral durante 5 dias (10 mg/kg/dia). Foi orientado para consulta, com os diagnósticos de gastroenterite aguda a *Campylobacter jejuni* e provável HTBI. Seis meses após o internamento constatou-se normalização dos valores séricos de FA, mantendo o restante estudo analítico também dentro dos valores de referência. Após cerca de um ano de seguimento mantém-se assintomático e sem alterações ao exame físico.

Foi possível ter acesso aos valores de FA dos pais, realizados em contexto de “rotina”, que se mostraram normais.

## DISCUSSÃO

A FA é uma glicoproteína que consiste em 4 isoenzimas: FA tecidual não específica (renal, óssea, hepática), FA intestinal, FA placentária, FA das células germinativas.<sup>2,4,5</sup> A maioria é produzida no fígado, osso e na placenta durante o terceiro trimestre de gravidez. Os valores de FA sérica variam com a idade, sendo geralmente mais elevados nas crianças e adolescentes, devido ao aumento fisiológico da atividade osteoblástica.<sup>1,4,5</sup> Esta variação com a idade contribui para a dificuldade em interpretar os níveis das isoenzimas da FA. Os dados disponíveis mostram que em 50% dos casos de HTBI há uma prevalência da elevação da isoforma óssea, apesar dos marcadores bioquímicos de formação e reabsorção ósseas serem normais.<sup>1</sup> A isoforma hepática por vezes é a isoforma predominante, tal como se constatou neste caso.<sup>1</sup> O valor da FA na HTBI é habitualmente muito elevado (5 a 30 vezes o limite superior de referência), comparativamente a outras causas de elevação da FA.<sup>1</sup>

Alguns autores propuseram fatores de risco associados a HTBI.<sup>2</sup> Existe história de infeção recente, nomeadamente infeções das vias aéreas, superiores e inferiores, bem como gastroenterite, em mais de 60% dos casos com ou sem doença crónica subjacente, pelo que tem sido postulado que a HTBI é causada por uma infeção precedente, geralmente vírica.<sup>1,5,7,8</sup> No entanto, os dados publicados não permitem afirmar a existência de uma relação causal. A aparente associação com uma infeção recente pode simplesmente refletir um viés resultante da maior tendência à realização de análises em crianças com estas infeções.<sup>1</sup> A grandeza da elevação da FA e a sua duração é semelhante nos indivíduos com ou sem doença associada.<sup>1</sup>

Por definição a HTBI não está associada a alteração dos níveis de cálcio, fosfato inorgânico ou deficiência de vitamina D. No entanto, tem sido especulado que a HTBI ocorra num período de crescimento *catch-up* após perda de peso ou como consequência de insuficiência subclínica de vitamina D.<sup>1</sup>

A associação de atraso do crescimento com HTBI não foi confirmada num estudo prospetivo, tal como havia sido proposto em vários estudos retrospectivos, especulando-se que essa associação possa ser em parte explicada pelo facto dessas crianças estarem mais sujeitas a investigação laboratorial.<sup>2</sup>

Foram descritos casos em crianças com leucemia, linfoma e após transplante hepático, renal ou cardíaco.<sup>9,10,11</sup>

O mecanismo pelo qual ocorre aumento da FA permanece incerto.<sup>1,2</sup> A hipótese mais provável é tratar-se de uma redução da *clearance* hepática da FA, mais do que um aumento da sua produção.<sup>1,2,4,12</sup>

Dada a benignidade da condição, a avaliação da FA por rotina em crianças saudáveis não deve ser efetuada com o intuito de diagnosticar HTBI. No entanto, se uma hiperfosfatasemia for detetada e não houver uma causa óbvia, deve ser considerada a possibilidade de HTBI, sobretudo se se tratar de um criança com menos de 5 anos, sem sintomas ou sinais sugestivos de doença hepática ou óssea, e, mais ainda, se tiver ou tiver tido infeção recente.

A avaliação clínica deve permitir o diagnóstico diferencial com outras condições que causam aumento da FA, nomeadamente doenças ósseas (raquitismo, osteomalácia, Doença de Paget juvenil, tumores ósseos), doenças hepáticas (colestase, tumores), doenças renais (insuficiência renal crónica, acidose tubular renal e outras tubulopatias), hiperparatiroidismo, imunodeficiência, linfoma, fármacos (co-trimoxazol, antiepilépticos como fenobarbital e valproato de sódio, quimioterapia) e menos frequentemente doença de Crohn, enfarte pulmonar ou renal.<sup>1,6,12</sup>

Para isso deve ser efetuada uma história clínica e exame físico cuidadosos, dando particular atenção aos sinais clínicos de doença óssea (atraso do encerramento das fontanelas, bossas frontais e parietais, alargamento da junção costo-cronal, sulco de Harrison, craniotabes, alargamento dos pulsos, sinal do duplo maléolo, encurvamento lateral progressivo do fémur e tibia) ou de doença hepática (icterícia, prurido, spider naevi, equimoses, urina de cor escura, ascite, esteatorreia, hepatoesplenomegalia). Os exames complementares de diagnóstico devem incluir avaliação da função hepática, com repetição seriada da FA, função renal e metabolismo cálcio-fósforo. Dada a elevada prevalência de défice de vitamina D, este deve ser suspeitado no caso de lactentes em aleitamento materno exclusivo, sem a suplementação necessária, em crianças em dieta vegetariana, em crianças sob terapêutica com anticonvulsivantes ou antiretrovirais e nas doenças de má absorção.<sup>1</sup>

Deve também ser considerada a hipótese de hiperfosfatasemia benigna familiar, que no caso descrito foi excluída.

O seguimento da criança e a constatação da normalização do valor da FA dentro do período de tempo previsto é fundamental para a confirmação do diagnóstico. Reconhecer a HTBI evita a realização de investigação adicional desnecessária.

Em conclusão, os autores consideram que o caso descrito, apresenta as características de HTBI (idade inferior a cinco anos, aumento da FA sem evidência de doença hepática ou óssea, normalização dos valores séricos de FA dentro de 6 meses). Apesar de ter sido efetuado o estudo das isoenzimas, este não é necessário para o diagnóstico.<sup>1</sup> Foi efetuado simultaneamente o diagnóstico de gastroenterite aguda a *Campylobacter jejuni*, ocorrência esta também reportada em outros casos.<sup>13</sup> No entanto, não é ainda possível estabelecer uma relação causal entre a infeção por *Campylobacter jejuni* e a hiperfosfatasemia.

## EM DESTAQUE

Perante uma hiperfosfatasemia sem causa óbvia, deve colocar-se a hipótese de se tratar de HTBI. Reconhecer esta entidade deverá evitar a realização de investigação adicional desnecessária. Tem sido descrita a associação com infeções, nomeadamente gastrointestinais.

## HIGHLIGHTS

In case of a hyperphosphatasemia without obvious cause, the hypothesis of BTH should be placed. Recognizing this entity must avoid performing unnecessary additional investigation. Association with infection, particularly gastrointestinal, has been described.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gualco MD *et al.* Transient benign hyperphosphatasemia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2013;57:167-71.
2. Huh SY. *et al.* Prevalence of transient hyperphosphatasemia among healthy infants and toddlers. *Pediatrics* 2009;124:703-9.
3. Kraut J. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. *AJDC* 1985;139:736-40.
4. Tolaymat N, Melo MCN. Benign Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. *South Med J* 2000;93.
5. Pace A, Osinde M. Hiperfosfatasemia transitoria benigna de la infancia. Una aproximación racional. *Arch. Argent. Pediatr*; 1999; 97: 383.
6. Alves C, Arruti R. "Hiperfosfatasemia Transitória Benigna da Infância". *Acta Ortopédica Brasileira*; 2008; 17: 55-7.
7. Nuñez MA, Menendez A, Diez M. "Hiperfosfatasemia transitoria de la infancia. Nueve casos y revisión de las aportaciones españolas". *Anales Españoles de Pediatría*; 1997; 46: 503-7.
8. Otero JL *et al.* Elevated alkaline phosphatase in children: an algorithm to determine when a "wait and see" approach is optimal. *Clinical Medicine Insights: pediatrics* 2011;5:15-8.
9. Ranchin B, Villard F, André JL, Canterino I, Said MH, Boisson RC, *et al.* Transient hyperphosphatasemia after organ transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2002;6:308-12.
10. Gennery AR, Peaston RT, Hasan A. Benign transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood following cardiac transplantation. *Pediatr Transplant.* 1998;2:197-9.
11. Massey GV, Dunn NL, Heckel JL, Chan JC, Russell EC. Benign transient hyperphosphatasemia in children with leukemia and lymphoma. *Clin Pediatr (Phila)*.1996;35: 501-4.
12. Kutilek S, Cervickova B, Bebova P, Kmonickova M, Nemeč V. Normal bone turnover in transient hyperphosphatasemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:154-6.
13. Marcos JMG, Árias MM, Olavarría FE, Sierra AA. Hiperfosfatasemia transitoria benigna: aportacion de 20 nuevos casos. *An Esp Pediatr* 1996;44:112-6.

## ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Cláudia Aguiar:  
Serviço de Pediatria Médica,  
Hospital Pediátrico Integrado,  
Centro Hospitalar São João  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto  
Email: claudiaccmaguiar@gmail.com

Recebido a 10.11.2014 | Aceite a 15.10.2015