

Actualización**Hiperfosfatasemia transitoria benigna de la infancia.
Una aproximación diagnóstica racional**

Dres. ALEJANDRO E. PACE* y MARIA E. OSINDE**

PALABRAS CLAVE*Hiperfosfatasemia transitoria benigna de la infancia, fosfatasa alcalina, aproximación diagnóstica racional.***KEY WORDS***Benign transient hyperphosphatasemia of infancy, alkaline phosphatase, rational approach to diagnosis.*

Arch. argent. pediatr 1999; 97(6): 383

INTRODUCCION

La hiperfosfatasemia transitoria benigna de la infancia (HITBI) se define como la elevación desproporcionada de la fosfatasa alcalina sérica (FAL) sin evidencia clínica, bioquímica ni de exámenes complementarios de patología ósea o hepática. El número de citas publicadas de esta condición benigna, transitoria y autolimitada se ha incrementado en los últimos tiempos, probablemente debido a un mayor conocimiento de ésta, lo que permite clasificarla como una entidad definida.

FISIOLOGIA Y CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS

La FAL (E C 3.1.3.1)¹ es un éster ortofosfórico hidrolasa cuyas funciones fisiológicas principales incluyen fosforilación y desfosforilación de diversos metabolitos a nivel hepático e intervención en el proceso de mineralización ósea.² Presenta diversas isoenzimas, es decir, enzimas de propiedades catalíticas similares, pero genéticamente diferentes, codificadas en loci independientes y que sufren modificaciones posteriores a su síntesis, características del tejido de origen.^{3,4} Estas isoenzimas son:

- FAL de células germinales
- FAL placentaria
- FAL intestinal
- FAL tejido inespecífico: esta isoenzima se presenta en hueso, hígado, pulmón, riñón, glándula adrenal y leucocitos, mostrando en cada caso modificaciones moleculares

postranslacionales específicas de cada órgano o tejido. La isoenzima hepática puede unirse entre sí y con otras moléculas lipídicas para originar la FAL biliar sérica característica de los procesos colestásicos.⁵ La actividad de FAL total sérica dosable por los métodos corrientes representa la suma de las distintas isoenzimas presentes en el suero. En la población pediátrica, en condiciones fisiológicas, la FAL total está constituida en un 85% por la fracción ósea y en un 15% por la fracción hepática.⁵ En neonatos⁶ y, en mayor medida en prematuros^{6,7} se observa un pico de actividad enzimática que perdura hasta los seis meses de vida. Durante la adolescencia se produce un incremento significativo, más precoz y de menor magnitud en mujeres que en varones, alcanzando ambos sexos al final de la pubertad los valores característicos de la población adulta.⁸ En ambos casos, el aumento de la FAL es a expensas de la fracción ósea originada por la mayor actividad osteoblástica² característica de estas etapas.

Los métodos para determinar las distintas isoenzimas presentes en el suero incluyen:

- a. Ensayos de inactivación por calor: Fueron los primeros en usarse. Son muy accesibles pero son interferidos por formas termoestables de la enzima.⁵
- b. Sensibilidad diferencial frente a inhibidores químicos.^{9,10}
- c. Precipitación con lectina:¹¹ Si bien su uso comercial está ampliamente difundido, dan valores falsamente aumentados de fracción ósea en presencia de fracción biliar.
- d. Métodos inmunológicos con anticuerpos monoclonales:¹² Miden cada isoenzima en

* Unidad 7. Clínica Médica.

** Laboratorio Central.

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

Correspondencia: Dr. Alejandro Pace. Unidad 7. Clínica Médica. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Gallo 1330. (1425) Ciudad de Buenos Aires.

particular sin evaluar la composición iso-enzimática total.

- e. Fraccionamiento electroforético en distintos soportes:¹³ Permiten visualizar simultáneamente todas las fracciones enzimáticas, siendo el isoelectroenfoco^{14,15} el de mayor resolución, con el que se han detectado hasta 16 fracciones de FAL de diferente origen celular.

PATOGENIA

La bibliografía revisada coincide en hallar en la HITBI un aumento de las fracciones ósea y hepática de la enzima. En trabajos de reciente publicación, utilizando los métodos de mayor poder resolutorio, han sido descritas además de las mencionadas, fracciones de la enzima originadas en los tejidos específicamente afectados.¹⁶

Es importante destacar que el aumento desmesurado de la FAL hallado en la HITBI no se encuentra, en esa magnitud, en otras patologías caracterizadas por el incremento de la enzima. La evaluación estadística (G.B. STAT) de 48 casos extraídos de la literatura revisada revela un rango de aumento de 1,3 a 80 veces el valor de referencia (media: 12,05; DE 17,8) y un intervalo de confianza entre 6,85 y 17,2, tal que valores de la enzima superiores a 6 veces el valor de referencia resultan característicos de la HITBI ($p < 0,05$). Coincidentemente, la mayoría de los parámetros bioquímicos analizados se encuentran en general dentro de los límites normales, salvo alteraciones específicamente relacionadas con la patología de base del paciente en estudio.

Pese a no estar aún definido el mecanismo al que obedece el aumento espectacular de la enzima, se han postulado diversas teorías:¹⁶

- a. *Destrucción celular*: El aumento de la enzima circulante se debería a un proceso de lisis celular. Sin embargo, otras enzimas marcadoras de necrosis no se ven afectadas (ejemplo: transaminasas hepáticas).
- b. *Aumento de la síntesis intracelular*: La mayoría de las células, aun las altamente especializadas, poseen un determinado número de genes silentes que se activan ante situaciones de estrés (fiebre, agentes químicos, oxidantes, etc.) codificando para las llamadas "proteínas del estrés" (heat shock proteins).¹⁷ Estas proteínas permiten la supervivencia celular en condiciones críticas, quedando dicha capacidad almacenada en la memoria de la célula para amplificar la respuesta ante nuevas situaciones traumáticas. Si bien no existe en la actualidad evidencia de que la FAL, como

algunas enzimas del ciclo glucolítico, forme parte de este mecanismo, se ha observado en modelos animales de experimentación un aumento de la síntesis de la enzima a nivel del retículo endoplásmico como respuesta temprana a la injuria celular.¹⁶

- c. *Ruptura del anclaje de la enzima a la membrana celular*: La FAL se une a la superficie celular por un complejo anclaje con estructura de fosfatidil inositol glicano. La ruptura de esta unión puede originar un aumento de la enzima circulante. Sin embargo, otras enzimas unidas por el mismo complejo no se ven afectadas de manera proporcional (ejemplo: gammaglutamiltranspeptidasa, 5 nucleotidasa).¹⁸
- d. *Disminución del aclaramiento plasmático de la enzima*: Debido a su peso molecular, el aclaramiento enzimático se lleva a cabo en el hepatocito, con posterior excreción por vía biliar. Existen evidencias in vitro de disminución del aclaramiento en procesos infecciosos virales, si bien esta teoría es aún especulativa.
- e. *Activación de la enzima circulante*: La concentración plasmática de la FAL no estaría afectada, pero habría una activación de ésta, lo que originaría dosajes aumentados de la enzima. Esto no explicaría el origen de las bandas hepática y ósea halladas.¹⁶

CARACTERISTICAS CLINICAS Y FORMAS DE PRESENTACION

Si bien se define a la HITBI como una entidad específica, sus características clínicas y formas de presentación serán las del cuadro donde dicho hallazgo se efectúe, como se observa en la revisión bibliográfica analizada y resumida en la *Tabla 1*.

Aunque los criterios diagnósticos postulados por Kraut¹⁹ se mantienen vigentes, recientemente se ha planteado cierta controversia al respecto. Estos criterios son los siguientes:

- a. Edad menor a cinco años: Han sido descritos en publicaciones recientes pacientes de mayor edad²⁰ e incluso adultos.^{21,22} Sin embargo, el límite antes establecido sigue resultando característico ya que abarca más del 95% de los casos publicados.
- b. Síntomas clínicos variables: Desde un heterogéneo espectro clínico hasta la normalidad, la HITBI se ha asociado a un gran número de entidades. Sin embargo, la mayor incidencia se ha asociado a infecciones

- virales de vías aéreas y gastrointestinales y en pacientes con retraso ponderal no asociado a enfermedad ósea o hepática.^{7,16,23-27}
- c. Ausencia clínica y de exámenes complementarios de alteración ósea o hepática: El único hallazgo de relevancia es el aumento extraordinario de la FAL.
 - d. El isoenzimograma electroforético de la FAL muestra un aumento característico de las fracciones ósea y hepática de movilidad ligeramente alterada.
 - e. Los niveles de la enzima retornan a la normalidad en aproximadamente cuatro a seis meses, si bien se han descrito algunos casos aislados de normalización en lapsos mayores.^{16,23}

Aproximación diagnóstica racional (Gráfico 1)

Signos y síntomas asociados

1. *Retraso ponderal*: La HITBI se ha asociado a distintos grados de retraso ponderal en diversas comunicaciones.^{16,19,23-30} Sin existir una patología prevalente, las causas van desde el hipoaporte calórico-proteico a enfermedades oncohematológicas, como leucemias, sarcomas, orquidoblastomas, inmunodeficiencias (agammaglobulinemias, hipogammaglobulinemias) y trastornos convulsivos (epilepsia, hipoxia SNC). En un llamativo número de pacientes la causa del retraso ponderal no ha podido ser determinada, quedando bajo el rótulo de retraso ponderal no orgánico.¹⁶
2. *Infecciones de vías aéreas*: Tanto infecciones de las vías aéreas superiores (catarro, rinitis, laringotraqueítis) como inferiores (neumonía, neumonitis, bronquiolitis, síndrome coqueluchoide) han sido descritos en la

TABLA 1
Revisión bibliográfica

Características clínicas y formas de presentación

Referencia	N	Edad (m)	Clínica	Duración (m)	Rango
Bach, 1954 ³⁴	3	2 a 18	niños sanos	1 a 1,5	18 VNA
Asanti, 1966 ²⁴	8	2 a 15	niños sanos	1,5 a 3	11-23 VNA
Guedeke, 1972 ⁴²	1	24	intoxicación de origen desconocido	4	40 VNA
Posen, 1977 ²⁵	5	5 a 18	varios: retraso ponderal, distensión abdominal, vómitos, convulsiones	1 a 4	20-70 VNA
Wieme, 1978 ³⁹	11	9 a 34	varios: gastroenteritis, asma, sarcoma, retraso ponderal, vómitos, diarrea crónica, ataxia teleangiectasia	1 a 1,5	3-40 VNP
Nathan, 1980 ³¹	6	8 a 17	3: convulsiones febriles 3: varios (raquitismo, bronquitis, niño sano)	1 a 2	2-20 VNP
Kraut, 1985 ¹⁹	10	4 a 45	5: retraso ponderal asociado a infecciones de vías aéreas superiores, diarrea crónica, hipogammaglobulinemia transitoria, otitis, baja ingesta calórica 5: varios que incluyen vómitos, diarrea, meningitis, catarro de vías aéreas superiores	1 a 4	1630-7077*
Stein, 1987 ²⁶	21	8 a 36	5: retraso ponderal 3: alteración gastrointestinal: diarrea, enfermedad celíaca 13: varios que incluyen fenilcetonuria, leucemia, infecciones virales, inmunodeficiencias.	4	3-50 VNA

TABLA 1 (Continuación)

Características clínicas y formas de presentación

Referencia	N	Edad (m)	Clínica	Duración (m)	Rango
Oggero, 1988 ³³	15	7 a 72	4: retraso ponderal 11: varios que incluyen convulsiones, microhematuria, encefalitis, laringitis, dermatitis, infecciones urinarias.	0,5 a 1,5	4-20 VNP
Crofton, 1988 ⁷	35	7 a 47	11: retraso ponderal 12: infecciones virales sin especificar 9: alteraciones gastrointestinales 3: varios que incluyen encefalitis, orquidoblastoma, leucemia en tratamiento	2 a 4	2-20 VNP
Fennoy, 1989 ³⁹	3		infección por HIV	4	
Sánchez, 1991 ³⁰	2	11	retraso ponderal	1,5	7 VNP
Ferrandiz, 1992 ³²	5	13 a 50	2: episodios de vías aéreas superiores 3: alteraciones gastrointestinales (diarrea, vómitos, anorexia)	3 a 4	6-30 VNA
Riaño Galán, 1993 ²⁰	2	74 a 79	2 procesos catarrales con urticaria y molestias gástricas	3	2-8 VNP
Baildam, 1993 ²⁹	13	5 a 16	10: retraso ponderal 3: alteraciones gastrointestinales	NE	1.500-14.000*
Griffiths, 1995 ¹⁶	128	3 a 144	89: infecciones virales respiratorias (adenovirus, echovirus, rinovirus, influenza A, B, C), digestivas (paperas, rotavirus), sistémicas (sarampión, rubéola, herpes), Epstein Barr, citomegalovirus, toxoplasmosis 17: retraso ponderal no orgánico 22: retraso ponderal asociado a causas orgánicas (discrasias sanguíneas, malignidad, hipogammaglobulinemia, anormalidades congénitas)	1 a 6	8-70 VNA
Garrote de M, 1996 ²³	20	10 a 60	2: retraso ponderal 5: gastroenteritis 6: alteraciones respiratorias (asma, bronquiolitis, infecciones de vías aéreas superiores) 2: sanos 5: varios que incluyen sinovitis, celulitis, varicela, depresión	1 a 6	3-12 VNP
García Herrero, 1996 ²⁸	4	9 a 30	retraso ponderal	1,5 a 3	3-6 VNP
Suzuki, 1998 ²⁷	23	NE	23 infecciones virales por <i>Echovirus</i> (22, 27, etc.)	NE	NE

Adaptado de Nathan y Kraut, 1985.

* Valor normal sin especificar.

VNA = veces valor normal de adultos.

VNP = veces valor normal pediátrico.

N = número de casos.

M = meses.

NE = No especificado.

HITBI.^{16,19,20,23,31,32} Los agentes infecciosos más frecuentemente involucrados son adenovirus, virus sincicial respiratorio, influenza A y B, echovirus y rinovirus. También se ha asociado con afecciones de vías aéreas secundarias al virus del sarampión, rubéola y parotiditis. Dentro de los agentes bacterianos *Haemophilus* y neumococo son los más comunes. Se han reportado casos ocasionales de hiperreactividad bronquial.²³

3. *Alteraciones gastrointestinales*: Vómitos y diarrea constituyen la sintomatología prevalente. Inespecíficos y de duración variable pueden estar acompañados de dolor abdominal significativo. Dentro de las alteraciones específicas, los agentes más frecuentemente aislados son *Adenovirus* y *Campylobacter*.^{7,16,19,23,26,32,33}
4. *Niños sanos*: Exámenes de laboratorio efectuados a pacientes clínicamente sanos solicitados como parte de un control de salud han incluido como hallazgo aislado valores significativamente elevados de FAL correspondientes a la HITBI, en ausencia de otros parámetros alterados.^{20,23,24,30,31,34} Dicho porcentaje alcanza el 9% del total de los pacientes de la bibliografía del presente trabajo.
5. *Misceláneas*: Se ha asociado la HITBI a una gran variedad de patologías que incluyen encefalitis, orquidoblastoma, leucemias,⁷ sarcomas, neurofibromatosis, celulitis glútea,²¹ ataxia teleangiectasia,³⁶ etc. También ha sido encontrada en toxoplasmosis e infecciones por virus de Epstein Barr, herpes, citomegalovirus¹⁶ y HIV.³⁹

Se han descrito casos aislados en adultos e inclusive en gemelos.^{20-22,30}

Es importante destacar que el aumento de la enzima observado durante la administración de ciertos fármacos (anticonvulsivantes, trimetoprima/sulfametoxazol) es mucho menos relevante y no presenta el patrón isoenzimático característico de la HITBI.⁴⁰⁻⁴²

DIAGNOSTICO

6. Hiperfosfatasemia: (Gráfico 1).

Si bien existen escasas comunicaciones acerca del valor de referencia de la FAL en pediatría^{7,8,23} y aun teniendo en cuenta las fluctuaciones fisiológicas de la enzima, la evaluación estadística de la bibliografía revisada nos permite establecer, de acuerdo al intervalo de confianza calculado, que valores de FAL iguales o mayores a seis veces el

normal superior tienen un 95% de probabilidades de ser clasificados dentro de la HITBI, junto con el patrón isoenzimático característico. Resulta, sin embargo, importante establecer el rango de referencia para cada población en particular, a fin de llevar a cabo una evaluación cuantitativa más exacta del grado de aumento de la actividad enzimática y permitir la comparación entre pacientes de diferentes centros de referencia.

Se ha definido el síndrome de Ulises³⁵ como el encarnizamiento en la obtención de pruebas diagnósticas complementarias en pacientes sanos a partir de un resultado inesperado o excepcional.^{36,37} Esta complejización diagnóstica innecesaria es un efecto colateral de la etapa diagnóstica y no de la terapéutica. Si bien en la HITBI el aumento de la enzima per se es altamente significativo, con este trabajo aspiramos evitar una odisea diagnóstica comparable al interminable retorno del mítico viajero a Itaca.

7. Evaluación de exámenes complementarios:

No existe en la literatura actual consenso acerca de los exámenes complementarios a solicitar por parte del pediatra frente a una hiperfosfatasemia para clasificarla como HITBI. A partir del presente trabajo y teniendo en cuenta las características individuales del paciente en estudio, la complejidad de los medios disponibles, la posibilidad de acceso a los mismos y la relación costo-beneficio sugerimos la evaluación de los siguientes parámetros:

a. Fuertemente recomendados

Oseos:

Calcio, fósforo y magnesio séricos.

Radiografía de cráneo y huesos largos.

Radiografía de muñeca izquierda para evaluar edad ósea.

Hepáticos:

Hepatograma (bilirrubina total y fraccionada, transaminasas, FAL, colesterol, proteínas totales, albúmina), incluyendo gammaglutamil-transpeptidasa y 5 nucleotidasa, isoenzimo-grama de FAL.

b. Optativos:

Su realización depende de:

- 1) Los antecedentes y hallazgos clínicos del paciente en particular, buscando especificidad.
- 2) La necesidad de profundizar exáme-

nes previos.

Generales:

Hemograma, eritrosedimentación, ionograma, estado ácido-base, uremia, glucemia, clearance de creatinina.

Orina completa (examen fisicoquímico y sedimento urinario).

Colagenograma (incluyendo FAN,

ASTO, Streptozyme, C3, C4).

Control hematológico periférico y/o punción de médula ósea con o sin biopsia.

Acido vainillín-mandélico. Dosaje de catecolaminas.

Cultivos y serología específicos del germen.

Imágenes computadas (TC, RMN,

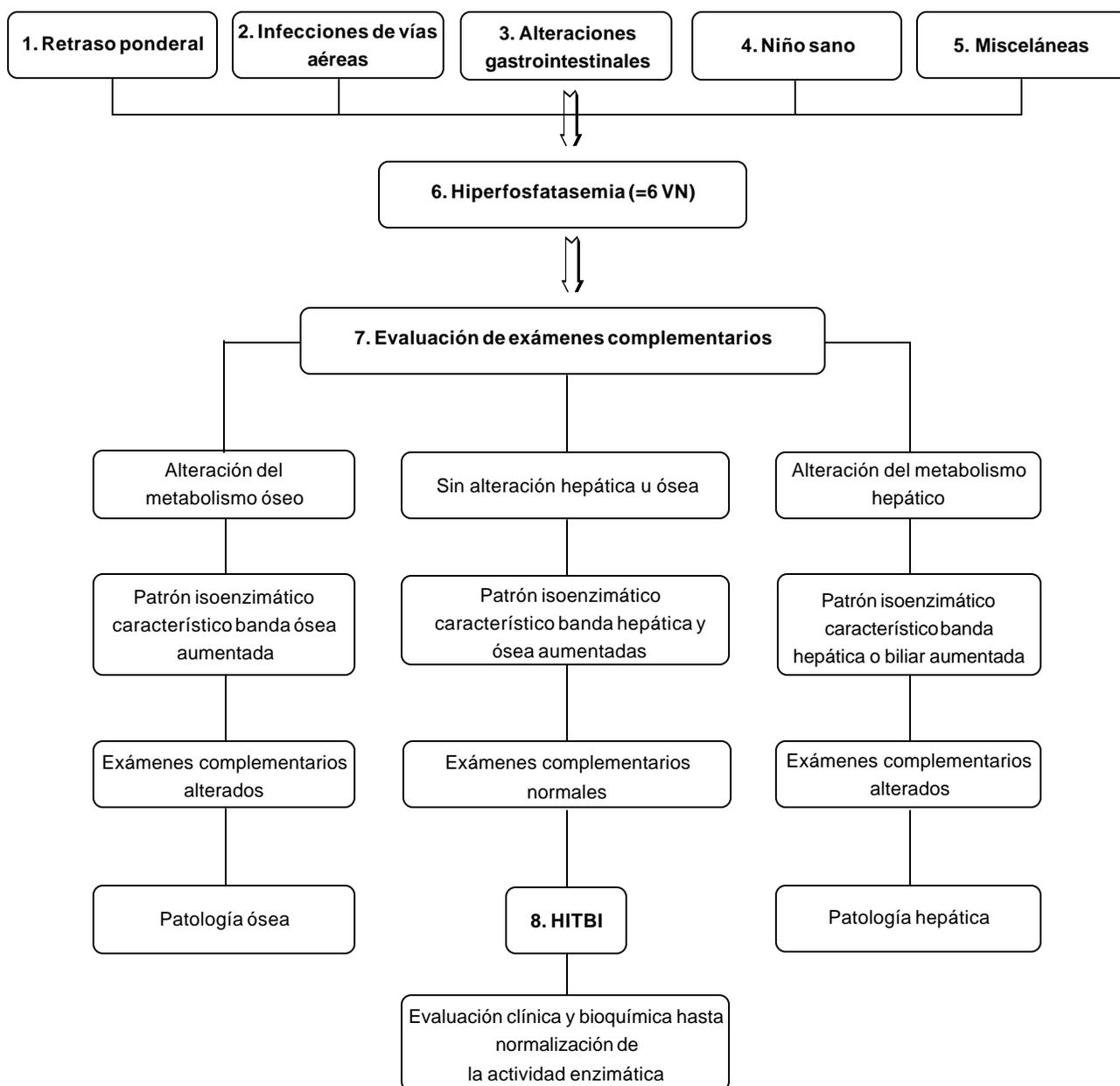


GRÁFICO 1
Aproximación diagnóstica racional

SPECT, PET).

Centellografía radioisotópica.

Oseos

Calcio, fósforo y magnesio en orina de 24 horas.

Hidroxiprolina urinaria.

Densitometría y centellografía ósea.

Hepáticos:

Ecografía y centellografía radioisotópica.

8. Frente a la sospecha de una HITBI proponemos complementar el seguimiento clínico del paciente con la evaluación cualitativa y cuantitativa de la FAL cada treinta, sesenta y noventa días o hasta el descenso significativo o normalización de la enzima. La ausencia de descenso significativo o la persistencia en el tiempo del valor elevado hallado inicialmente hacen necesaria la evaluación familiar ya que ha sido descrita la denominada hiperfosfataseemia benigna familiar,⁴³⁻⁴⁶ entidad de herencia autosómica dominante caracterizada por valores de FAL moderadamente elevados y patrón isoenzimático variable.

CONCLUSIONES

El notable, benigno y transitorio aumento de la FAL en edades tempranas que define a la HITBI ha merecido poca o ninguna atención en los textos pediátricos de consulta habitual. Pese a las escasas comunicaciones acerca de los valores de referencia de la enzima en pediatría, su incremento excesivo, junto con las características isoenzimáticas diferenciales, permiten clasificarla como una entidad definida. En la obtención de pruebas analíticas basales de pacientes pediátricos sanos o con interurrencias leves o moderadas pueden hallarse, con relativa frecuencia, valores llamativamente elevados de FAL como única alteración bioquímica. El conocimiento de esta entidad disminuirá el número solicitado de exámenes complementarios innecesarios. Proponemos, como comunicación original, determinar un valor de corte de aumento de la enzima para ser incluido dentro de los criterios que definen la HITBI, así como establecer una aproximación diagnóstica racional que permita conjugar de manera óptima la correcta evaluación del paciente con los recursos materiales y humanos disponibles.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Ignacio Bergada, médico pedia-

tra endocrinólogo del Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", su colaboración en la lectura crítica del presente trabajo. ■

BIBLIOGRAFIA

- Todd, Sanford, Davidsohn. Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio. Tomo I (316) 8ª ed. 1991; 324-325.
- Whyte M. Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. *Endocrine Rev* 1994; 15: 439-456.
- Moss D. Perspectives in alkaline phosphatase research. *Clin Chem* 1992, 38: 2486-2492.
- Fishman W. Alkaline phosphatase isoenzymes. *Recent Progress. Clin Biochem* 1990; 23: 99-104.
- Kaplan L. Métodos en química clínica. 1ª ed. 1991; 1089-1091.
- Crofton P. Properties of alkaline phosphatase isoenzymes in plasma of preterm and term neonates. *Clin Chem* 1988; 33: 1778-1782.
- Crofton P. What is the cause of benign transient hyperphosphatasemia. A study of 35 cases. *Clin Chem* 1988; 34: 2, 335-340.
- Soldin S. Pediatric references ranges. Primera Edición 1995; 5.
- Moreno J. Method for determining biliary alkaline phosphatase in plasma. *Clin Chem* 1992; 38: 319-320.
- Tiller C. Multicomponent analysis for alkaline phosphatase isoenzymes determination by multiple lineal regression. *Clin Chem* 1994; 40: 803-810.
- Rosalki S. Bone origin alkaline phosphatase in plasma by wheat germ lectin in bone disease. *Clin Chem Acta* 1994; 226: 143-150.
- Hirano K. Specific assays for human alkaline phosphatase isoenzymes. *Clin Chem Acta* 1987; 166: 265-273.
- Wallace B. Alkaline phosphatase isoenzymes: Analytical comparison of polyacrilamide gel electrophoresis and isoelectric focusing. *Clin Chem* 1991; 37: 909.
- Griffiths J. Separation and identification of alkaline phosphatase isoenzymes and isoforms in serum by isoelectric focusing. *Clin Chem* 1987; 33: 2171-2177.
- Van Hoof V. Identification of intestinal, intestinal variant and high molecular weight alkaline phosphatase with the resolve ALP isoelectric focusing system. *Clin Chem* 1991; 37: 1137-1138.
- Griffiths J. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 784-789.
- Schlesinger M. How the cells cope with stress and the function of heat shock proteins. *Pediatr Res* 1994; 36: 1-6.
- Moss D. Release of membrane bound enzymes from cells and the generation of isoforms. *Clin Chem Acta* 1994; 226: 131-142.
- Kraut J. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. *AJDC* 1985; 139: 736-740.
- Riaño Galán I. Hiperfosfataseemia transitoria de la infancia: Dos nuevos casos a una edad inusual. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 370-371.
- Doña O. Recurrent transient hyperphosphatasemia of infancy in an adult. *Clin Chem* 1992; 38: 1913-1915.
- Rosalki S. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood in an adult. *Clin Chem* 1991; 37: 1137-1138.
- Garrote de Marcos J. Hiperfosfataseemia transitoria benigna: Aportación de veinte nuevos casos. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 112-116.

24. Asanti R. Serum alkaline phosphatase in healthy children. Occurrence of abnormally high values without known causes. *Ann Pediatric Fenn* 1996; 12: 139-142.
25. Posen S. Transient hyperphosphatasemia of infancy. An insufficiently recognized syndrome. *Clin Chem* 1997; 23: 292-294.
26. Stein P. Transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood: Clinical and biochemical features of 21 cases and literature review. *Clin Chem* 1987; 33: 313-318.
27. Suzuki R. *Rinsho Byori* 1998; 46 (1): 88-90.
28. García Herrero M. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia. *Rev Esp Pediatr* 1996; 52: 271-273.
29. Baildam E. Transient hyperphosphatasemia of infancy and failure to thrive. *Arch Dis Child* 1993; 69: 470-471.
30. Sánchez Jacob M. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia. Dos casos simultáneos en gemelos. *An Esp Pediatr* 1991; 35: 365-366.
31. Nathan E. Transient hyperphosphatasemia of infancy. *Acta Pediatr Scand* 1980; 69: 235-238.
32. Ferrandiz Santos J. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia: aportación de cinco nuevos casos. *An Esp Pediatr* 1992; 37: 417-418.
33. Oggero R. Transient hyperphosphatasemia of infancy. Fifteen new cases. *Acta Pediatr Scand* 1988; 77: 257-259.
34. Bach U. Das Verhalten der alkalischen Serum phosphatase bei Frugheboren, Rachitikern und Spasmophilen. *Z Kinderleik* 1954; 74: 593-609.
35. Rang M. The Ulises syndrome. *CMAJ* 1972; 106: 122-123.
36. Korvin c. Laboratory screening: a critical survey. *CMAJ* 1971; 105: 1053-1054.
37. Korvin C. Laboratory screening. Part II *CMAJ* 1971; 105: 1157-1158.
38. Wieme R. More on transient hyperphosphatasemia in infancy. An insufficiently recognized syndrome. *Clin Chem* 1978; 24: 520-524.
39. Fennoy I. Benign transient hyperphosphatasemia and HIV infection. *Clin Pediatr* 1989; 28: 180-184.
40. Kuse K. Serum alkaline phosphatase isoenzymes in epileptic children receiving anticonvulsivant. *Eur J Pediatr* 1977; 126: 237-242.
41. De Vito G. Transient hyperphosphatasemia related to trimetoprim sulfametoxazol therapy. *J Pediatr* 1982; 100: 998-999.
42. Guedeke M. Bestaat er hyperfosfatemie van voorbi jgaande aard? *Mandschr Kindergeneesk* 1972; 40: 46-58.
43. Wilson J. A case of inherited hyperphosphatasemia. *N Engl J Med* 1979; 301: 983-984.
44. Rosalki S. Benign familial hyperphosphatasemia as a cause of unexplained elevation in alkaline phosphatase activity. *J Clin Pathol* 1993; 46: 738-741.
45. Parker P. Asymptomatic familial elevation of serum alkaline phosphatase levels. *Am J Dis Child* 1980; 134: 1094-1095.
46. Kuse K. Inherited isolated hyperphosphatasemia. *Acta Pediatr Scand* 1983; 72: 833-835.