

Benign geçici hiperfosfatazemi: Her serum alkalen fosfataz yüksekliği sevk edilmeli mi?

Orkun Tolunay, Tamer Çelik, Fatih Temiz

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Adana

Benign geçici hiperfosfatazemi çoğunlukla 5 yaşından küçük çocuklarda serum alkalen fosfataz düzeyinin normal değerlerin 3-50 kat yüksekliğiyle karakterize bir klinik durumdur. Normal sınırların üzerinde alkalen fosfataz yüksekliği ve karaciğer yada kemik hastalığı ile ilişkili klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların olmaması hastalığın karakteristiğidir. İştahsızlık şikayeti ile başvuran 22 aylık kız hastanın yapılan tetkiklerinde alkalen fosfataz düzeyi normal sınırların 20 kat üzerinde (5570 IU/L) saptandı. Alkalem fosfataz karaciğer izoenzimi ve kemik izoenzimi yüksek saptanırken ince barsak izoenzimi negatif saptandı. Hastanın öyküsü, fizik incelemesi ve laboratuvar incelemelerinde karaciğer ya da kemik kaynaklı herhangi bir patoloji düşünülmeydi. Benign geçici hiperfosfatazemi düşünülen hastanın klinik izleminin 2. ayında alkalem fosfataz düzeyi tedavisiz 149 IU/L'ye geriledi. Benign geçici hiperfosfatazemi tedavisiz kendiliğinden iyileşen klinik bir durumdur. Genel çocuk polikliniklerinde karşılaşılabilen bu hastalar çoğunlukla çocuk gastroenteroloji veya endokrinoloji bölümlerine sevk edilmektedirler. Ayırıcı tanısındaki tedavi gerektiren hastalıklar göz önünde bulundurularak bu hastalar genel çocuk polikliniklerinde de izlenebilirler.

Anahtar kelimeler: Benign geçici hiperfosfatazemi, alkalem fosfataz, artmış karaciğer enzimleri

Benign transient hyperphosphatasemia: each elevation of serum alkaline phosphatase should be referred?

Benign transient hyperphosphatasemia, is generally a clinical status seen in children younger than 5 years and is characterised by serum alkaline phosphatase level higher than 3-50 times above the normal levels. High alkaline phosphatase level and no clinical, laboratory or radiological findings of liver and bone disease are the characteristics of the disease. The alkaline phosphatase level of a 22 month old girl was detected 20 times higher than the normal levels (5570 IU/L). No pathology originating from liver-bone was thought upon the history of the patient, physical examination and laboratory investigation. The alkaline phosphatase level regressed to 149 IU/L within the second month of the clinical follow-up. Benign transient hyperphosphatasemia is a clinical status recovering on its own without any treatment. Patients can also be followed up in general pediatrics clinics with consideration of the diseases that require treatment in differential diagnosis of benign transient hyperphosphatasemia.

Key words: Benign transient hyperphosphatasemia, alkaline phosphatase, elevated liver enzymes

Giriş

Benign geçici hiperfosfatazemi (BGH) çoğunlukla 5 yaşından küçük çocuklarda serum alkalem fosfataz (ALP) düzeyinin normal değerlerin 3-50 kat yüksekliğiyle karakterize klinik bir durumdur (1-4). Hastaların çoğu başka bir nedenle tetkik edilirken ya da rutin laboratuvar incelemesi sırasında tanı almaktadır. Hastalarda ALP yüksekliği

dışında karaciğer ya da kemik hastalığı ile ilişkili klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgu yoktur. Hastalığa neden olarak virüsler, ısı değişiklikleri suçlanmış, gastrointestinal sistem hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları ve anemi birlikteliği gösterilmiştir. Organ nakli hastalarında ve lenfoma gibi malign hastalıklarda da ALP yüksekliği gösterilmiştir (2, 5).

Benign geçici hiperfosfatazemi tedavisiz kendiliğinden iyileşen klinik bir durumdur. Genel çocuk polikliniklerinde karşılaşılabilen bu hastalar çoğunlukla çocuk gastroenteroloji veya endokrinoloji bölümlerine sevk edilmektedirler. Bu yazıda genel kan tetkikleri yapılırken normal sınırların 20 kat üzerinde ALP yüksekliği saptanan, ayırıcı

Yazışma Adresi:

Orkun Tolunay
Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Adana

E-posta: orkuntolunay@yahoo.co.uk

tanı için yapılan tetkiklerinde karaciğer ve kemikle ilgili eşlik eden bir patoloji saptanmayan, klinik takibinin 2. ayında ALP düzeyleri tedavisiz normale dönen 22 aylık bir kız çocuğu sunulmuştur. Ayırıcı tanısındaki tedavi gerektiren hastalıklar göz önünde bulundurularak BGH'li hastaların genel çocuk polikliniklerinde de izlenebileceklerini göstermesi nedeniyle bu hastayı paylaşmak istedik.

Olgu

Genel kan tetkiki yapılması ve iştahsızlık şikayeti ile başvuran 22 aylık kız hastanın yapılan tetkiklerinde ALP düzeyi yüksek (5570 IU/L, normal sınır 280 ve altı) saptandı. Hastanın fizik incelemesi normal olarak değerlendirildi. Öyküsünde herhangi bir sebepten hastaneye yatma, ilaç kullanma yoktu. Yalnızca birkaç gündür olan burun akıntısı tarifleniyordu. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 10 g/dl, lökosit $18,71 \times 10^9/\text{mm}^3$, trombosit $326 \times 10^9/\text{mm}^3$, periferik yaymada atipik hücre görülmedi (parçalı % 56.5, lenfosit % 29.4, monosit % 14.1), kalsiyum 10,47 mg/dl, fosfor 5,78 mg/dl, BUN 12 mg/dL, kreatinin 0.34 mg/dl, aspartat transaminaz 34 U/L (10–48), alanin transaminaz 14 U/L (5–25), TSH 1,1 mIU/L (0,7–5,97 mIU/L), 25-OH-vitamin-D 44,79 ng/ml (20–120), parathormon 30,2 (15–65 pg/mL), ve sol el bilek grafisi normal olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Hastanın lökositozu olmasına rağmen ateşinin olmaması ve fizik incelemesinin normal olması nedeniyle antibiyotik başlanmadı. Üst solunum yolu enfeksiyonu için oral bol hidrasyon ve takip önerildi. Hemoglobin düşüklüğü için kontrolde ileri tetkik yapılması planlandı. Hastanın öyküsü, fizik incelemesi ve mevcut laboratuvar incelemelerinde karaciğer ya da kemik kaynaklı herhangi bir patoloji düşünülmedi. Üç hafta sonraki kontrolde serum ALP düzeyi 840 U/L'ye gerileyen olgunun yapılan diğer tetkiklerinde demir eksikliği anemisi saptandı ve tedavisi

başlandı, ALP karaciğer izoenzimi 664 U/L (<75), kemik izoenzimi 176 U/L (<58), ince barsak izoenzimi negatif saptandı. Benign geçici hiperfosfatazemi tanısıyla takip edilen hastanın klinik izleminin 2. ayında ALP düzeyi tedavisiz 149 IU/L'ye geriledi (Tablo 1).

Tartışma

Alkalen fosfataz dört izoenzime sahip çinko içeren bir glikopeptittir (Tablo 2) (2, 6). Serum ALP düzeyi yaşlara göre değişkenlik gösterebilmektedir. Özellikle ergenlikte artan büyüme hızı ile beraber normalin iki-üç katına kadar çıkmakta ve birkaç yıl içinde normal değerlere gerilemektedir. Gebelerde fetal ve plasental dokudaki üretime bağlı normalin iki üç katına kadar bir artış olmakta, hayatın ilk 3 ayında ALP düzeylerinde hafif bir yükselme gözlenebilmektedir. Ancak hayatın hiçbir safhasında bu değerler BGH' deki gibi onlu katlara çıkmamaktadır (2,6).

Çocuklarda geçici ALP yüksekliği ilk defa 1954 yılında Bach ve ark (4,6) tarafından bildirilmiş, BGH tanımı 1977 yılında Posen ve ark (7) tarafından yapılmıştır. Kraut ve ark (8) 1985 yılında BGH için tanı kriterleri tanımlamışlardır. Bunlar; 1- ALP yüksekliğinin 5 yaş altında görülmesi, 2- Çeşitli ilişkisiz semptomların varlığı, 3-Karaciğer ya da kemik hastalığı ile ilgili laboratuvar ya da fizik incelemede bulgu olmaması, 4- ALP izoenzimlerinin özellikle kemik ya da karaciğer kaynaklı olması, 5- Ortalama 4 aylık bir sürede ALP düzeylerinin normal sınırlara dönmesi. Hastamız 22 aylık olması, üst solunum yolu semptomlarının varlığı, karaciğer ya da kemik hastalığı ile ilgili bulgu olmaması, ALP izoenzimlerinin karaciğer ve kemik kaynaklı olması ile ve 2 ayda ALP düzeylerinin normal seviyelere dönmesi ile tanımlanmış tüm kriterlerine uyumaktadır.

Benign geçici hiperfosfatazemi prevelansı tam olarak bilinmemektedir. Asanti ve ark.'nın(9) çalışmasında BGH

Tablo 1: Olgunun laboratuvar değerleri

	Hb	WBC	Plt	ALP	AST	ALT	GGT	LDH	Ca	P	PTH	TSH	Vit D3
Başvuru	10	18,71	326	5570	34	14		246	10,47	5,78			
3. hafta				880							30,2	1,1	44,79
8. hafta	10,9	9,76	471	191	31	12	10						

Hb:hemoglobin (9,6-13,1g/dl), WBC: lökosit ($6,3-12,6 \text{ bin}/\text{mm}^3$), Plt: trombosit ($214-459 \text{ bin}/\text{mm}^3$), ALP: alkalen fosfataz (<281 U/L), AST: aspartat amino transferaz (10-48 U/L), ALT: alanin amino transferaz (5-25 U/L), GGT: gama glutamil transferaz (5-36 U/L), LDH: laktat dehidrogenaz (180-430 U/L), Ca: kalsiyum (9-11 mg/dL), P: fosfor (3,4-6,2 mg/dL), PTH: parathormon (15-65 pg/mL), TSH (0,7-5,97 mIU/L), Vit D3: 25-Hidroksi vitamin D (20-120 ng/ml)

Tablo 2: ALP izoenzimleri

Tip 1	Karaciğer, kemik ve böbrek kaynaklı doku spesifik olmayan
Tip 2	Plasental
Tip 3	Germ hücre ya da plasenta benzeri
Tip 4	İntestinal

prevelansı %1.5 olarak saptanmıştır. Susanna ve ark. (10) 8-24 ay arası sağlıklı çocuklar arasında yaptıkları araştırmada %2.8 hastada ALP düzeylerini 1000 ve üzerinde bulup bu hastaları BGH olarak tanımlamış, %5.1 hastanın ALP düzeyleri 544 ve üzerinde bulunmuş ve bu hastaların da ALP düzeyleri normal sınırlara dönmekte olan BGH vakaları oldukları düşünülmüştür.

Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, gastrointestinal sistem hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları ve anemi birlikteliği gösterilmiş, özellikle son zamanlarda virüslerin etiyolojide rolü olabileceği düşünülmüştür (3,4,10-12). BGH etyolojisinde viral enfeksiyonlara bağlı olarak serum ALP eliminasyonunun azaldığı hipotezi ağırlık kazanmaktadır. Behulova ve ark.'nın (11) çalışmasında BGH %43 ile en sık Eylül ve Kasım ayları arasında görülürken, İngiltere ve Avustralya'da daha küçük sayıda hasta gruplarında yapılan çalışmalarda da benzer mevsimsel özellik gözlenmiştir (13). Benign geçici hiperfosfatazemi de görülen bu mevsimsel özellik etiyolojide virüslerin rolü olduğunu düşünen hipotezleri desteklemektedir. Bizim olgumuzda da üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları mevcuttu ve laboratuvar incelemesinde anemi saptanmıştı. Yine organ nakli hastalarında ve lenfoma gibi malign hastalıklarda da ALP yüksekliği gösterilmiştir (5,14,15).

Benign geçici hiperfosfatazeminin ayırıcı tanısı yapılırken özellikle kronik idiopatik hiperfosfatazemi ve benign familial hiperfosfatazemi göz önünde bulundurulmalıdır (2,3). Kronik idiopatik hiperfosfatazemi ya da diğer isimleriyle juvenil Paget hastalığı, familial osteoectasia ya da herediter hiperfosfatazemi çocuklarda nadir görülen bir hastalıktır (16). Otozomal resesif geçişli bu hastalıkta serum ALP yüksekliği dışında idrar hidroksiprolin düzeylerinde de artış görülmektedir. Artmış kemik yıkımı ve yapımı ile seyreden bu hastalıkta özellikle uzun kemiklerde ilerleyici kemik deformiteleri, büyüme gelişme geriliği, yürüme gecikmesi-bozukluğu, kas zayıflığı görülmektedir. Alkalen fosfataz yüksekliği ile seyreden benign familial hiperfosfatazemi ise otozomal dominant geçişli

benign bir klinik durumdur ve serum ALP düzeyindeki asemptomatik yüksekliğin devam etmesi ile karakterizedir (17-19). Olgumuzda yüksek ALP düzeylerinin tedavisiz kendiliğinden gerilemesi, başka bir hastalığı işaret edebilecek semptom ve bulguların olmaması ile kronik idiopatik hiperfosfatazemi ve benign familial hiperfosfatazemi düşünülmüdü.

Benign geçici hiperfosfatazemi tedavisiz kendiliğinden iyileşen bir klinik durumdur. Herhangi bir sebeple yapılan kan tetkiklerinde ALP yüksekliği saptanan hastalarda bilinen kronik bir hastalık (malignite, organ nakli) yoksa, fizik incelemesinde kemik ya da KC ile ilgili patolojik bulgu yoksa, hastanın kliniği ve laboratuvarı BGH tanı kriterlerine uyuyorsa bu hastalar genel çocuk polikliniklerinde takip edilebilir. Genel çocuk polikliniklerinde karşılaşılabilen bu hastalar çoğunlukla sevk edilmekte ya da gerekmeden birçok tetkik yapılmaktadır. Ayırıcı tanısındaki tedavi gerektiren hastalıklar göz önünde bulundurularak BGH'li hastaların çocuk polikliniklerinde takip edilebileceklerini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Kutilek S, Cervickova B, Bebova P, Kmonickova M, Nemec V. Normal bone turnover in transient hyperphosphatasemi. J Clin Res Pediatr En doocrinol 2012;4:154-6.
2. Candemir M, Özdemir MA, Ergin H. Bir vaka nedeniyle selim geçici hiperfosfatazemi. Fırat Tıp Derg 2008;13:74-6.
3. Otero JL, Gonzalez-Peralta RP, Andres JM, et al. 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.
4. Arıkan Ç, Arslan M, Tümgör G, Çakır M, Aydoğdu S. Çocukluk çağı benign geçici hiperfosfatazemi. Güncel Pediat 2007;5:96-8.
5. Hranjec T, Bonatti H, Roman AL, et al. Benign transient hyperphosphatasemia associated with Epstein-Barr virus enteritis in a pediatric liver transplant patient: a case report. Transplant Proc 2008;40:1780-2.
6. Tolaymat N, de Melo MC. Benign transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. South Med J 2000;93:1162-4.
7. Posen S, Lee C, Vines R, et al. Transient hyperphosphatasemia of infancy--an insufficiently recognized syndrome. Clin Chem 1977;23:292-4.
8. Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR, Kaplan MM. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. Ten new cases and a

review of the literature. Am J Dis Child 1985;139:736-40.

9. Asanti R, Hultin H, Visakorpi JK. Serum alkaline, phosphatase in healthy infants. Occurrence of abnormally high values without known cause. Ann Paediatr Fenn 1966;12:139-42.
10. Huh SY, Feldman HA, Cox JE, Gordon CM. Prevalence of transient hyperphosphatasemia among healthy infants and toddlers. Pediatrics 2009;124:703-9.
11. Behulova 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.
12. Crofton PM. What is the cause of benign transient hyperphosphatasemia? A study of 35 cases. Clin Chem 1988;34:335-40.
13. Carroll AJ, Coakley JC. Transient hyperphosphatasemia: an important condition to recognize. J Paediatr Child Health 2001;37:359-62.
14. Ranchin B, Villard F, André JL et al. Transient hyperphosphatasemia after organ transplantation in children. Pediatr Transplant. 2002;6:308-12.
15. 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.
16. Whyte MP, Singhellakis PN, Petersen MB, et al. Juvenile Paget's disease: the second reported, oldest patient is homozygous for the TNFRSF11B "Balkan" mutation (966_969delTGACinsCTT), which elevates circulating immunoreactive osteoprotegerin levels. J Bone Miner Res 2007;22:938-46.
17. Wilson JW. Inherited elevation of alkaline phosphatase activity in the absence of disease. N Engl J Med 1979;301:983-4.
18. Hoshino T, Kumasaka K, Kawano K, et al. A case of benign familial hyperphosphatasemia of intestinal origin. Clin Biochem 1993;26:421-5.
19. Siraganian PA, Mulvihill JJ, Mulivor RA, Miller RW. Benign familial hyperphosphatasemia. JAMA 1989;261:1310-2.