

Panik Yaratan Bir Durum: Selim Geçici Hiperfosfatazemi ***An Alarming Condition: Benign Transient Hyperphosphatasemia***

¹Birgül Kirel, ¹Cansu Sivrikaya Yıldırım, ²Makbule Eren
¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji
Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye Eskişehir, Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı Eskişehir, Türkiye

Özet: Serum alkalin fosfataz (ALP) düzeyi yüksekliği; karaciğer, böbrek ve kemik doku ile ilişkili malign patolojilerde de gözlendiği için hekimler ve ailelerde anksiyeteye neden olduğundan ve ALP düzeyi yüksekliğinin kaynağının pek çok tetkik ile araştırıldığı bir durumdur. Selim geçici hiperfosfatazemi (SGH) ise hekimler tarafından iyi bilinmeyen, serum ALP yüksekliği olan hastalarda hemen akla gelmeyen selim bir tablodur. SGH genellikle beş yaşından küçük çocuklarda görülmektedir. Bu hastalarda serum ALP düzeyi karaciğer, böbrek ve kemik hastalığı olmadan 3-50 kat yükselmekte ve birkaç ay içerisinde tedavisiz normal sınırlara inmektedir. Viral enfeksiyonların etiyolojide rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu yazıda serum ALP düzeyinin 10 kat yükseldiği ve izleminin dördüncü haftasında normal sınırlara geldiği üç aylık bir SGH olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: alkalin fosfataz, çocukluk çağı, selim, hiperfosfatazemi

Kirel B, Sivrikaya Yıldırım C, Eren M. (2017). *Panik Yaratan Bir Durum: Selim Geçici Hiperfosfatazemi*, *Osmangazi Tıp Dergisi* 39(3)80-84 **Doi:** 10.20515/otd.323278

Abstract: High serum alkaline phosphatase (ALP) level is associated with malign pathologies of liver, kidney and bone tissue. Thus, high ALP level is leading to anxiety in both physicians and families and its source is investigated by many laboratory tests. Benign transient hyperphosphatasemia (BTH) is a benign condition that is not immediately diagnosed by physicians. BTH is usually seen in children under five years of age. In these patients ALP level rises 3-50 fold without any liver kidney and bone disease and normalises within a few months. It is suggested that viral infections play a role in etiology. In this article, we present a three-month girl diagnosed with BTH whose serum ALP level was elevated 10-fold of normal level. At the fourth week of follow up the ALP levels were normalised.

Keywords: alkaline phosphatase, children, benign transient hyperphosphatasemia

Kirel B, Sivrikaya Yıldırım C, Eren M. (2017). *An Alarming Condition: Benign Transient Hyperphosphatasemia*, *Osmangazi Journal of Medicine* 39(3) 80-84 **Doi:** 10.20515/otd. 323278

1. Giriş

Alkalen fosfataz (ALP), nükleotid, protein ve alkaloidler gibi moleküllerden fosfat gruplarının hidrolizini yapan bir enzimdir. Bu enzim başlıca karaciğer, safra kanalı, kemik, böbrek, bağırsak mukozası ve plasentada olmakla birlikte tüm dokularda bulunmaktadır (1).

Karaciğer ve iskelet kaynaklı ALP enzimleri, serumda dominant olan ALP izoenzimleridir. Kemik dokusunda ALP enzimi osteoblastlarda ve yeni sentez edilen kemik matrikste yer almaktadır. Hızlı büyümenin olduğu yenidoğan, süt çocukluğu ve puberte dönemlerinde; artmış osteoblastik aktivitenin artması ile serum ALP düzeyi fizyolojik olarak yükselmektedir (1). Bu nedenle çocuklarda serum ALP düzeylerinin yorumlanması yaşa özgü referans değerleri ile kıyaslanarak yapılmalıdır. Serum ALP düzeyi gebelerde fetal ve plasental dokulardaki üretim nedeni ile fizyolojik olarak normalin iki-üç katına çıkmaktadır (2).

Serum ALP düzeyi, osteoblastik aktivitenin arttığı kemik hastalıklarında patolojik olarak yükselmektedir (1). Osteoblastik ve metastatik kemik tümörleri, rikets, paget hastalığında serum ALP düzeyi yükselir. Çok yüksek ALP düzeyleri genellikle osteojenik kemik kanserlerinde gözlenmektedir (3). Karaciğer kökenli ALP safra kanallıklarına bitişik hepatositlerden sentezlenmektedir. Kolestazise neden olan tüm karaciğer hastalıklarında taş, pankreas başı tümörü, akut-kronik karaciğer hastalıkları; hepatitler de serum ALP yükselir. Lösemi ve lenfomalar, sarkoidozis, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm serum ALP'nin değişik derecelerde arttığı diğer patolojik durumlardır (3).

Serum ALP düzeyinin yükseldiği diğer bir tablo; selim geçici hiperfosfatazemidir (SGH). SGH, Posen ve ark. (4) tarafından 1977 yılında ilk kez tanımlanmıştır. SGH çocukluk çağında altta yatan bir karaciğer veya kemik hastalığı olmaksızın izole olarak serum ALP'sinin 3-50 kat yükseldiği, birkaç ay içinde ALP düzeylerinin kendiliğinden normale döndüğü selim bir tablodur (3, 5, 6, 7, 8).

Bu yazıda geçirilmiş ishal sonrası serum ALP düzeyi normalin beş kat yüksek olduğu saptanan, serum ALP yüksekliği yapabilecek karaciğer ve kemik hastalığı veya başka bir neden saptanmayan, izleminin dördüncü haftasında ALP düzeyi normale dönen 13 aylık bir SGH olgusu sunulmuştur.

2. Olgu

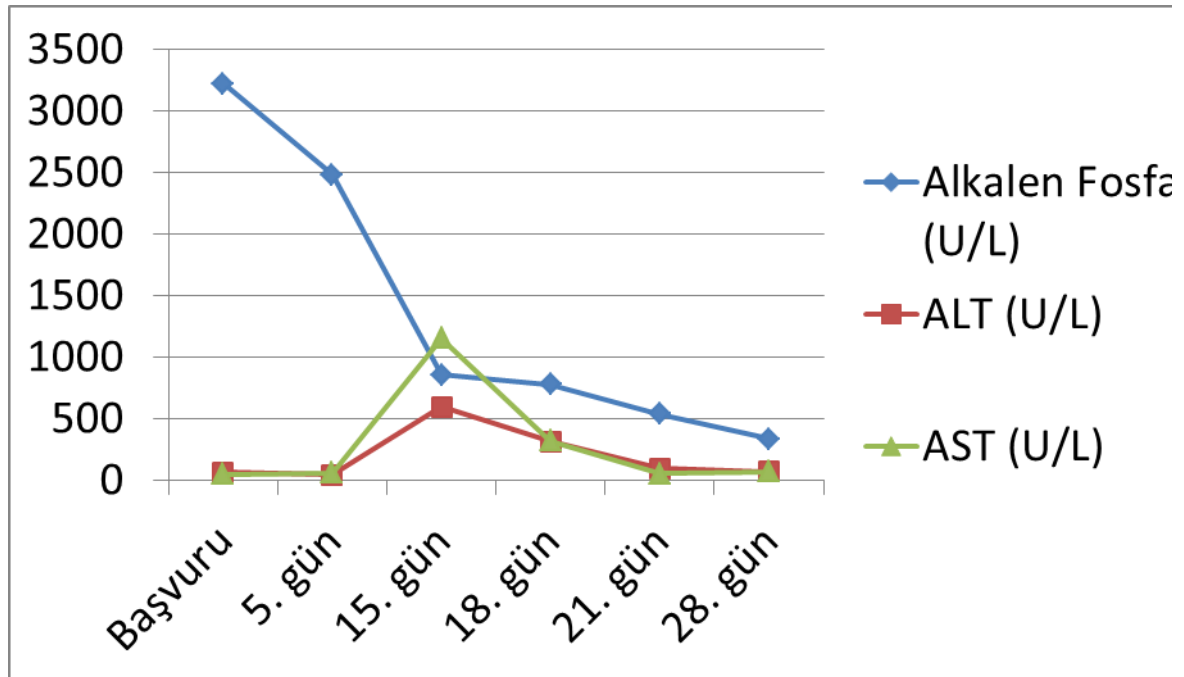
Başvurusundan yaklaşık onbeş gün önce beş gün süren ishali olan 13 aylık kız hasta, başka bir sağlık kuruluşunda serum ALP düzeyinin 3217 U/L olarak (yaşa göre normal değerler 125-320 IU/L) saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildiği öğrenildi. Özgeçmişinden prenatal dönemde intrauterin toxoplazma enfeksiyonu nedeni ile annenin gebeliğin altıncı haftasından itibaren spiramisin kullandığı, natal ve postnatal özellik olmadığı; anne sütü ile beslendiği, yenidoğan döneminden itibaren hiç D vitamini almadığı; soygeçmişinde özellik olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede genel durumu iyi, vital bulguları stabil, vücut ağırlığı: 7550 g (<3p), boy:71 cm (<3p), baş çevresi: 44 cm (10-25p), boya göre vücut ağırlığı standardın %80-90'ı arasında idi. Diğer sistem muayeneleri normal sınırlarda olarak saptandı. Laboratuvar incelemesinde serum kalsiyum düzeyi 10,4 mg/dl, fosfor düzeyi 5,6 mg/dl, ALP düzeyi 3217 U/L, parathormon düzeyi 23,11 pg/ml, 25- hidroksi vitamin D düzeyi: 21,82 ng/ml (20-30 ng/ml) ve karaciğer-böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Malignite açısından çekilen uzun kemik grafilerinde patoloji tespit edilmedi. Hastanın el-bilek grafisinin normal olması, kalsiyum, fosfor, parathormon düzeylerinin normal olması nedeniyle ile rikets olarak değerlendirilmedi. İzoenzim analizinde ALP: 3214 U/L olduğu ve atipik izoenzim patterni saptandığı, herhangi bir izoenzim ayrımı yapılamadığı rapor edildi. Batın ultrasonografisinde portal hilusta 11 mm çapında anekoik, sferik, kistik görünüm mevcuttu ve safra kesesi izlenmedi. Batın MRI'da bu görüntünün dismorfik safra kesesi olduğu belirlendi. Başvurusundan dört gün sonra ateş ve ishalinin olması üzerine akut gastroenterit tanısı ile hastanemizde yatırıldı. Bu dönemde ALP değerinin 2480 U/L'e gerilediği saptandı. Hepatit A, rubella, CMV, HSV, EBV serolojisi ve gaitada rotavirus antijeni negatifti. Protein enerjisi

malnutrisyonu nedeni ile çalışılan ter testi, gaitada steatokrit ve redüktan madde, çölyak serolojisi negatif olarak saptandı. Beslenmesi düzenlenerek, eser elementleri başlandı. Takipte oral beslenmesi iyi olan ve ishali azalan hasta taburcu edildi. İki gün sonra öksürük şikayeti olan hastaya akut bronşiolit tanısı konularak tedavisi verildi. Dört gün sonra tekrar gelişen ishal nedeniyle başka bir merkezde iki gün yatırılarak izlendiği, serum

ALP düzeyinin 800 U/L saptandığı, ancak daha önce normal sınırlarda olan ALT düzeyinin 592 U/L'ye yükseldiği öğrenildi. Hastanın takibinin 18. gününde ALP, AST ve ALT değerlerinin gerilediği saptandı. İzlemin birinci ayında yapılan kontrolde ALP değerleri normal sınırlarda idi. Hastamızın laboratuvar bulguları Tablo 1'de ALP ve ALT enzimlerinin seyri Grafik 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1.
Hastamızın izlemdeki laboratuvar değerleri

	Başvuru	5. gün	15. gün	18. gün	21. gün	28. gün
Kalsiyum (mg/dl)	10,41	9,49				
Fosfor (mg/dl)	5,46	5,4				
Alkalen fosfataz (U/L)	3217	2480	853	774	533	332
AST (U/L)	45	56	1152	318	49	68
ALT (U/L)	62	41	592	312	93	64



3. Tartışma

Kraut ve ark. (5) 1985 yılında SGH tanı kriterlerini; izole ALP yüksekliği saptanan çocuğun beş yaşından küçük olması; çeşitli, ağır nörolojik veya gastrointestinal sistem bulguları gibi birbiriyle ilişkisiz, değişik semptomların olmadığı tamamen sağlıklı çocuklarda saptanabilmesi; fizik muayenede ve laboratuvar araştırmalarında kemik veya

karaciğer hastalığına ait bulgu olmaması; izoenzim analizinde kemik ve karaciğer ALP aktivitesinde artış ve dört ay içinde normal serum ALP düzeyi saptanması olarak belirlemiştir.

On sekiz yaşından küçük 733 olgu ve 18 yaşından büyük 80 olgunun dahil edildiği bir

meta-analizde olguların %70'inde ALP'nin normal düzeyin beş katı veya daha yüksek olduğu, olguların %80'inde ALP düzeyinin dört ay içinde normale döndüğü saptanmıştır. (7). Teitelbaum ve ark. (9) 1-5 yaş arası SGH'lı çocuklarda ortalama ALP düzeyini 2383 U/L olarak saptanmış ve birkaç ay içinde normal düzeye gerilediğini gözlemlemişlerdir. Ülkemizden bildirilen SGH olguları süt çocuğu yaş grubunda olup, bu olgularda serum ALP düzeyleri 6-20 kat artmış ve bu olgularda ALP düzeyi altı hafta ile üç ay arasında normale dönmüştür. Bu olguların ikisi sağlıklı çocuk iken birinde bizim olgumuzda olduğu gibi ALP yüksekliği öncesi akut gastroenterit, diğerinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardı (8, 12, 13, 14).

Onüç aylık olan hastamız başvurduğunda serum ALP düzeyi normalin yaklaşık on kat üzerinde idi. Protein-enerji malnutrisyonu dışında muayenesi normal sınırlarda idi. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile herhangi bir kemik ve karaciğer hastalığı saptanmadı. Hastamız başvurusundan dört gün sonrasında sırasıyla; akut gastroenterit, bronşiolit ve muhtemelen viral bir enfeksiyona sekonder akut hepatit geçirdi. Hastamızda ALP düzeyleri başvurusunun dördüncü gününden itibaren günler içinde tedrici olarak azalmaya başladı. Hastamızın izleminde ALP düzeyi normal sınırlara inerken karaciğer enzimleri yükselmesi; serum ALP yüksekliğinin; geçirdiği bu karaciğer problemi ile ilgili olamayacağını düşündürdü. Böylece klinik ve laboratuvar bulguları, başka bir hastalığa işaret edecek bir bulgu saptanmaması, izlem süreci ve ALP yüksekliğinin kendiliğinden normal düzeyine inmesi hastamıza SGH tanısı koydurmuştur.

Selim geçici hiperfosfazemi sıklığı; bir araştırmada 8-24 aylık sağlıklı çocuklarda %2,8, diğer bir araştırmada 2-24 aylık yaş grubunda %1,1 olarak saptanmıştır (6,10). Ayrıca 13-18 aylık yaş grubunda pik yaptığı saptanmıştır (11). Suzuki ve ark. (6) üç yıl boyunca 19230 serum örneğini analiz ettikleri araştırmalarında sekiz yaşından küçük 50 SGH olgusu olduğunu; SGH sıklığının bir yaşından küçük çocuklarda pik yaptığını ve daha büyük yaşlarda giderek azaldığını saptamışlardır.

Alkalen fosfataz izoenzim analizlerinde SGH'lı hastaların çoğunda hem kemik hem karaciğer kaynaklı ALP'nin yükseldiği

gösterilmiştir (2, 4, 8,11). Gualco ve ark. (6) SGH meta-analiz çalışmalarında; 279 olguda yüksek ALP'nin kaynağını gösterecek izoenzim ayrımı yapılamamış; 118 olguda ALP'nin kemik, 34 vakada karaciğer, 81 olguda hem karaciğer hem kemik, üç olguda bağırsak ve bir olguda plasental kaynaklı olduğunu saptamıştır. Hastamızda yapılan ALP izoenzim çalışmasında izoenzim tipi ayrımı yapılamamış olup; atipik izoenzim patterni saptandığı rapor edilmiştir.

Selim geçici hiperfosfazemisi olanlarda serum ALP düzeyinin yükselmesinin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Bu hastalarda kemik döngüsünün artmadığı bildirilmiştir (13). SGH'nın sıklıkla üst-alt solunum yolları enfeksiyonları ve gastroenterit gibi selim bir enfeksiyonu takip ettiği saptanmış olmasına rağmen halen enfeksiyonlar ile direkt bir etiyolojik ilişki kurulamamıştır (6, 7, 8, 12, 16). Suzuki ve ark.'nın (6) bildirdiği 50 olgunun çoğu ateş ve/veya gastroenteritin eşlik ettiği üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmişti. Bu hastalarda en sık olarak enterovirus antikorları saptandığından enterovirusların SGH'ye neden olabileceğini ileri sürdüler. SGH'nin yaz mevsimi dışında (bahar ve sonbahar-kış aylarında) daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu bulgunun enfeksiyonların ALP yüksekliği ile ilişkili olduğunu desteklediği ileri sürülmüştür (6,10).

Hastamız serum ALP yüksekliği saptanmasından onbeş gün önce akut gastroenterit geçirmişti. ALP yüksekliğinin ne zaman başladığını bilemediğimiz hastamızda geçirdiği bu akut gastroenterit atağının serum ALP yüksekliği ile ilişkili olabileceği akla gelmektedir. Ayrıca hastamızda SGH tablosu kış aylarında ortaya çıkmıştır.

Selim geçici hiperfosfazemisi olanların bir kısmının plazmalarında artmış sialik asit kalıntısı-bant saptanmıştır (8) Viral enfeksiyonların da ALP'nin karaciğerdeki eliminasyonunu azaltan bu sialik asit bantına neden olabileceği ileri sürülmüştür (3, 7, 10, 11, 14).

Serum ALP yüksekliği ile başvuran her hastada öncelikle öykü, fizik muayene ve laboratuvar olarak karaciğer enzimleri, kalsiyum, fosfor, parathormon, vitamin D, BUN ve kreatinin düzeyleri tayin edilerek kemik ve karaciğer patolojisi dışlanmalıdır. Bundan sonra ALP izoenzim araştırması

önerilmektedir. Sadece karaciğer veya kemik kökenli ALP izoenzimi saptandığında bu sistemlere özgü ileri tetkik yapılması ancak hem karaciğer hem de kemik kökenli izoenzimlerin birlikte yükseldiği saptanan hastalarda SGH'dan şüphelenilmesi ve "bekle ve gör" politikası ile hastanın izleme alınması ve en erken dört ay sonra serum ALP düzeyinin kontrol edilmesi önerilmektedir (2).

Serum ALP yüksekliği saptanan hastalarda öykü, fizik muayene ve temel laboratuvar incelemeleri ile kemik veya karaciğer patolojisi saptanmıyorsa; bilinen kronik başka bir hastalık öyküsü yoksa; SGH akla gelmelidir. Hastanın bulgularının SGH tanı kriterlerine uyması durumunda bu hastalar için sadece izlem yeterli olacaktır. Olgumuzun sunulması SGH tanısı için farkındalık yaratmak ve gereksiz tetkiklerin önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

4. Sonuç

KAYNAKLAR

1. Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2007.
2. 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):15-18.
3. Stein P, Rosalki SB, Foo AY, Hjelm M. Transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood: clinical and biochemical features of 21 cases and literature review. Clin Chem, 1987;33(2):313-318.
4. Posen S, Lee C, Vines R, Kilham H, Latham S, Keefe JF. Transient hyperphosphatasemia of infancy-an insufficiently recognised syndrome. Clin Chem, 1997;23:292-294
5. 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(7): 736-740.
6. Suzuki M, Okazaki T, Nagai T, Törö K, Sétonyi P. Viral infection of infants and children with benign transient hyperphosphatasemia. FEMS Immunol Med Microbiol, 2002;33(3): 215-218.
7. Gualco G, Lava SA, Garzoni L, Simonetti GD, Bettinelli A, Milani GP, Bianchetti MG. Transient benign hyperphosphatasemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013;57(2):167-171.
8. Candemir M, Özdemir ÖMA, Ergin H. Bir vaka nedeniyle selim geçici hiperfosfazemi. Fırat Tıp Dergisi, 2008;13(1):74-76.
9. Teitelbaum JE, Laskowski A, Barrows FP. Benign transient hyperphosphatasemia in infants and children: a prospective cohort. J Pediatr Endocrinol Metab, 2011;24(1-2):93-95
10. Crofton PM. What is the cause of benign transient hyperphosphatasemia? A study of 35 cases. Clin Chem, 1988;34(2): 335-340.
11. Huh SY, Feldman HA, Cox JE, Gordon CM. Prevalence of transient hyperphosphatasemia among healthy infants and toddlers. Pediatrics, 2009;124(2): 703-709.
12. Tolunay O, Çelik T, Temiz F. Benign geçici hiperfosfazemi: Her serum alkalin fosfataz yüksekliği sevk edilmeli mi? Genel Tıp Dergisi, 2015;25(1):26-29.
13. Tabanlı PA, Çakır BÇ, Kırsaçlıoğlu CT, Esen İ. Benign Geçici Hiperfosfazemili Bir Olgu Sunumu. Türkiye Çocuk Hast Derg, 2013;7(1): 32-34.
14. Işık Y, Işık P, Türk M, Polat Y, Erbil N. Selim geçici hiperfosfazemili bir çocuk. Yeni Tıp Dergisi, 2008;25(4): 239-241.
15. Kutilek S, Cervickova B, Bebova P, Kmonickova M, Nemeč V. Normal bone turnover in transient hyperphosphatasemia. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2012;4(3): 154-156.
16. Behúlová D, Bzduch V, Holesova D, Vasilenková A, Ponec J. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood: study of 194 cases. Clin Chem, 2000;46(11): 1868-1870.