

# Çocukluk Çağı Benign Geçici Hiperfosfatazemi

## *Benign Transient Hyperphosphatasemia Of Childhood*

Çiğdem Arıkan\*, Mehmet Tayip Arslan\*, Gökhan Tümgör\*, Murat Çakır\*, Sema Aydoğdu\*\*

Ege Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı \*Uzm. Dr.,

Ege Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı \*\*Prof. Dr, Bornova, İzmir

### ÖZET

Serum alkalin fosfataz (ALP) düzeyleri patolojik durumlarda yükselebileceği gibi fizyolojik koşullarda da yükselebilmektedir. Herhangi bir hastalığı olmayan çocuklarda ALP düzeylerinde gerçekleşen geçici olarak yükselme çocukluk çağı benign geçici hiperfosfatazemi olarak adlandırılmıştır. Bu durum değişik hastalıklar sırasında görülen zararsız ve kendiliğinden geçen bir durumdur. (*Güncel Pediatri 2007; 5: 96-8*)

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı, benign, hiperfosfatazemi

### ABSTRACT

Serum alkaline phosphatase levels (ALP) can rise in pathological conditions as well as in physiological conditions. Transient elevation of serum ALP levels in children is called benign transient hyperphosphatasia of childhood. This condition which may be seen during various diseases is benign and resolves spontaneously. (*Journal of Current Pediatrics 2007; 5: 96-8*)

**Key words:** childhood, benign, hyperphosphatasia

### Giriş

Alkalin fosfataz (ALP) çocuk ve erişkinlerde kemik ve karaciğer hastalıklarına özgü bir enzim olarak bilinmektedir (1). Plazma ALP düzeyi bilyer obstrüksiyonda bilirubin değerlerinden daha hızlı bir şekilde yükselmekle beraber, Paget hastalığı gibi osteoblastik aktivitenin yüksek olduğu kemik hastalıklarında da normalin 10 katına kadar çıkabilir (2). Şu ana kadar kemik, karaciğer ve böbrekte bulunan nonspesifik tip, plasental tip, intestinal tip ve germ hücre veya bir başka çeşit plasental tip olmak üzere 4 çeşit ALP izoenzimi tanımlanmıştır (3).

Alkalin fosfataz patolojik durumlarda yükselebileceği gibi fizyolojik koşullarda da yükselebilmektedir. Altta bir patoloji yatmaksızın çocukların normal büyümesi sırasında yüksek ALP düzeyleri görülebildiği gibi gebelerde son trimesterde ve postprandial dönemde H kan grubu maddesi salgılayan O ve B kan grubundan sağlıklı kişilerde de yüksek ALP değerleri bulunabilir (4). Bununla beraber izole otozomal dominant ailesel hiperfosfatazemi, iskelet deformiteleri ile beraber olan

kronik ailesel hiperfosfatazemi ve mental retardasyonla giden hiperfosfatazemi gibi hastalıklarda da devamlı olarak yüksek ALP değerleri görülür (5-7). Herhangi bir hastalığı olmayan çocuklarda ALP düzeylerinde gerçekleşen geçici yükselme çocukluk çağı benign geçici hiperfosfatazemi olarak adlandırılmıştır.

### Tarihçe ve Tanım

İlk olarak Bach ve ark. (8) tarafından 1954 yılında bildirilmiş olup Posen ve ark. (9) tarafından da ilk defa çocukluk çağı benign hiperfosfatazemi terimi kullanılmıştır. Kraut ve ark. ise çocukluk çağı benign hiperfosfatazemi'nin tanınasal kriterlerini ortaya koymuşlardır (10-12) (Tablo 1).

### Insidans

Sağlıklı çocuklarda insidansı %1.5 olarak saptanan bu durumun karaciğer transplantı olan hastalarda insidansının %4.3'e yükseldiği belirtilmektedir (10,11). Bazı çalışmalarda bu durumun erkek ve kızlarda eşit olarak görül-

düğü belirtilse de, Garrote de Marcos ve ark. erkek/kız oranının 1.5/1, Caroll ve ark. ise erkek/kız oranının 3/1 olduğunu bildirmektedir (3, 12). Ancak bunun seçilen popülasyon büyüklüğü veya erkeklerin daha sık enfeksiyon geçirmeleri ile ilişkili olabileceği de belirtilmiştir (13). Bununla beraber geçici hiperfosfatazemi insidansının enfeksiyonların daha sık olarak görüldüğü sonbahar ve kış aylarında arttığı bildirilmektedir (14).

### Görüldüğü Durumlar

Çocukluk çağı geçici hiperfosfatazemisi gastrointestinal rahatsızlıklar, büyüme geriliği, enfeksiyonlar, maligniteler, organ nakli ve değişik ilaç alımları ile beraberlik göstermektedir (3,14-18) (Tablo 2).

Yapılan çalışmalarda, geçici benign hiperfosfatazyali olguların %60'ında büyüme geriliği, akut gastroenterit, ve çölyak hastalığı gibi gastrointestinal rahatsızlıklar saptanmıştır (19). Bundan dolayı Bayer ve ark. geçici hiperfosfatazemi'nin izole bir biyokimyasal bozukluk olmaktan ziyade henüz nedensel bir ilişki kurulamamış gastrointestinal rahatsızlıklara eşlik eden bir patoloji olarak görülebileceğini ve malabsorbsiyon sendromlarının da araştırılabileceğini kaydetmişlerdir (20).

Yapılan bir çalışmada 21 geçici hiperfosfatazemi olgusunun %80'inde enfeksiyon bulgularının olduğu, enfeksiyonu olan grubun %50'sinin akut gastroenterit, %25'inin idrar yolları enfeksiyonu, %14'ünün orta kulak enfeksiyonu, %5'inin akciğer enfeksiyonu ve %10'unun viral enfeksiyonu olduğu yayınlanmıştır (19). Hastalık insidansının sonbahar ve kış aylarında artması, bildirilen olguların %80'inde enfeksiyon bulgularının gözlenmesi nedeniyle multifaktöryel bir durum olan geçici hiperfosfatazemi enfeksiyonların tetiklediği düşünülmektedir (19,20).

Her ne kadar çocukluk çağı geçici hiperfosfatazyasının enfeksiyonlarla ilişkili olduğu gösterilse de, rutin kan tetkiklerinin hasta çocuklarda yapıldığı göz önüne alındığında, çocukların büyük kısmının enfeksiyonunun olduğu dönemde hiperfosfatazyalarının da saptanması, enfeksiyonun durumla ilişkisiz eşlik eden bir faktör olabileceğini de akla getirmektedir. Bu durumda sağlıklı çocuklarda

**Tablo 1. Çocukluk Çağı Benign Transient Hiperfosfatazemi Kriterleri:**

1. 5 yaşın altında çocuk
2. Değişken semptomlar
3. Fizik bakı ve laboratuvar bulgularıyla kemik ve karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesi
4. İzoenzim analizlerinde hem kemik hem de karaciğer kökenli ALP'de artış saptanması
5. ALP değerlerinin erişkin değerlerinin en az 7 kat üstüne çıkması
6. ALP değerlerinin 4-6 ay içinde tamamen normal değerlere dönmesi

karaciğer ve böbrek hastalıkları olmayacağından geçici hiperfosfatazyanın gerçek prevelansının bilinen daha yüksek olacağı düşünülmektedir (1).

### Patoloji

Geçici hiperfosfatazemi hastalarında kemik döngüsü normal olarak görüldüğünden, normal enzim aktivitesinin fazla üretimi, doku kaynaklarından aşırı salım, daha yüksek aktivite veya stabilitede anormal bir molekül üretimi, enzim klirensinde hata gibi alternatif mekanizmaların etyolojide rol oynayabileceği düşünülmüştür (21). Ancak geçici hiperfosfatazemili olguların band elektroforezinde, dolaşımdaki proteinleri hızlı bir şekilde yıkılmaktan koruyan sialik asit kalıntılarının olduğu bir band saptanmıştır (20,22). Etiyolojiyi aydınlatmak ve enfeksiyonla ilişkisini belirlemek amacıyla yapılan başka çalışmalarda Riley virüsü ile enfekte edilen farelerde dolaşımdaki enzimlerin klirenslerinin daha uzun olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Bunun ise retikuloendotelial sistemin virus ile inhibe edilmesinden kaynaklandığı speküle edilmiştir (23). Ancak altta yatan patofizyolojik mekanizma henüz aydınlatılabilmemiş değildir.

### Tanı

Çocukluk çağı benign geçici hiperfosfatazyası olan hastalarda karaciğer enzimleri ve kemik hastalığının göstergelerinden paratiroid hormon ve 25-OH D vitamini düzeylerinin normal düzeylerde olması gerekir. Özellikle karaciğer transplantasyonu uygulanan hastalarda çok yüksek ALP değerleri ile karşılaşıldığında öncelikle rejeksiyonun ekarte edilmesi gerekmektedir. Bu ne-

**Tablo 2. Eşlik Eden Faktörler**

1. Büyüme Geriliği
2. Gastrointestinal Rahatsızlıklar
  - Akut Gastroenterit
  - Çölyak Hastalığı
3. Neoplaziler
  - Lösemi
  - Lenfoma
4. İlaçlar
  - Trimetoprim-Sulfometaksozol
  - Azotioiprin
  - Siklosporin
  - Albumin
  - Mycophenolate Mofetil
5. Viruslar ve Parazitler
  - Echo, Rota, Coxackie, Kabakulak, Kızamık, Sitomegalovirus, Epstein-Barr virus
  - Toxoplasmosis
6. Organ Nakli
  - Karaciğer Nakli
  - Böbrek Nakli
  - Kalp Nakli

denle bu hastalarda karaciğer enzimleri, Ca, P kan düzeyleri, el bilek grafisi ve karın ultrasonografisi önerilmektedir. Bu tetkiklerin normal sınırlarda olduğu durumda hastaların izleme alınması önerilmektedir. ALP izoenzimlerinin çoğunun kemik ve karaciğerde beraber bulunduğu görülmüştür.

### Prognoz

Hastaların ALP kan düzeylerinin ortalama 70 (37–103) gün içerisinde düştüğü gösterilmiştir (1). Nakil hastalarında bu sürenin ortalama olarak 96 gün (42–204) olduğu bulunmuştur (3). Hastaların izlemlerinde de herhangi bir bozukluk saptanmamıştır. O’Riordan ve ark. benign geçici hiperfosfatazemili 11 olgu yayınlamıştır (11). Bu olgularda ortalama 11 haftada (5–52 hafta) ALP normal sınırlara gerilemiştir. Bu hastalardan 3 tanesinde ALP 1000 IU/L’nin üzerinde bulunmuştur. Ranchin ve ark. ise 3 renal, 3 karaciğer nakil hastasında benign geçici hiperfosfatazemi saptamış ve ALP değerlerinin ortalama 4191 IU/L olduğu görülmüştür. Bu hastaların ALP değerleri ortalama 96 günde normal sınırlara gerilemiştir (3). Hastanemiz organ nakli merkezinde 1997–2003 tarihleri arasında 57 çocuğa karaciğer nakli uygulanmış ve sadece bir çocukta akut gastroenterit ile beraber benign geçici hiperfosfatazemi saptanmıştır. Bu çocukta ALP düzeyleri en yüksek 21110 IU/L düzeylerine erişmiş ve yaklaşık 2 ay içinde normal sınırlara dönmüştür. Yapılan ALP elektroforezinde ALP’nin %75’inin kemik kaynaklı %25’inin ise karaciğer kaynaklı olduğu görülmüştür (24).

### Sonuç

Çocukluk Çağının Geçici Hiperfosfatazemi’si 1954 yılında tanımlanmış olup sıklığı alta yatan ciddi sistemik bir hastalığı olmayan hastalarda %1.5 oranında bildirilse de, klinisyenler tarafından tam olarak bilinmeyen bir durumdur. Bu durumun benign olduğunun bilinmesi hastayı ve yakınlarını ciddi bir psikolojik stresten kurtaracağı gibi, gereksiz ve pahalı birçok tetkikten ülkeyi kurtaracaktır.

### Kaynaklar

1. Carrol AJ and Coakley JC. Transient hyperphosphatasemia: An important condition to recognize. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:359-62.
2. Griffiths J, Vernocchi A, Simoni E. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. A study of serum alkaline phosphatase by electrofocusing techniques. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:784-9.
3. Ranchin B, Villard F, Cochat P. et al. Transient hyperphosphatasemia after organ transplantation in children. *Pediatr Transplantation* 2002; 6:308-12.

4. Wolf PL. The significance of transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood to clinician and clinical pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:774-5.
5. Wilson JW. Inherited elevation of alkaline phosphatase activity in the absence of disease. *N Engl J Med* 1979; 301:983-4.
6. Caffey J. Familial hyperphosphatasemia with ateliosis and hypermetabolism of growing membranous bone. Review of the clinical, radiographic and chemical features. *Pediatr Radiol* 1973; 4:438-68.
7. Kruse K, Hanefeld F, Kohlschütter A, Roskamp R, Grossebeck G. Hyperphosphatasia with mental retardation. *J Pediatr* 1988; 112:436-9.
8. Bach U. Behavior of serum alkaline phosphatase in prematurity, rickets and spasmophilia. *Z Kinderheilkd* 1954; 74:593-609.
9. Posen S, Lee C, Vines R, et al. Transient Hyperphosphatasemia of Infancy: an Insufficiently recognised Syndrome. *Clin Chem* 1977; 23:292-4.
10. Morell AG, Gregoriadis A, Scheinberg IH, et al. The role of sialic acid in determining the survival of glycoproteins in the circulation. *J Biol Chem* 1971; 246:1461-7.
11. O’Riordan S, Baker AJ, Sherwood RA. Isoenzyme characterization in isolated elevation of alkaline phosphatase after liver transplantation in children. *Transplantation* 2002; 74:1030-4.
12. Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR, Kaplan MM. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. *AJDC* 1985; 139:736-40.
13. Lin CW, Yin PL, Cheng KS. Incidence and clinical manifestations of *Campylobacter* enteritis in central Taiwan. *Chin Med J* 1998; 61:339-45.
14. Baildam EM, Mughal MZ, Dalton M, Lewis MA. Transient hyperphosphatasemia of infancy and failure to thrive. *Arch Dis Child* 1993; 69:470-1.
15. Griffiths J, Vernocchi A, Simoni E. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. A study of serum alkaline phosphatase by electrofocusing techniques. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:784-9.
16. Massey GV, Dunn NL, Heckel JL, Chan JC, Russel EC. Benign Transient Hyperphosphatasemia in Children with leukemia and lymphoma. *Clin Pediatr* 1996; 35:501-4.
17. De Vito GA. Transient Elevation of Alkaline Phosphatase Possibly related to Trimetoprim-Sulfomethoxazole therapy. *J Pediatr* 1982; 100:998-9.
18. Briner VA, Landmann J, Brunner FP, Thiel G. Cyclosporin A Induced Transient Rise in Plasma Alkaline Phosphatase in Kidney Transplant Patients. *Transpl Int* 1993; 6:99-107.
19. Banerjee S, Mehta R, Thu M, Narwal S, Moukarzel AA. Rotavirus infection and diarrhea resulting in transient hyperphosphatasemia with no evidence of liver or bone disease. *J Pediatr Gastro Nutr* 1998; 27:488.
20. Crofton PM. What is the cause of benign transient hyperphosphatasemia? A study of 35 cases. *Clin Chem* 1988; 34:335-40.
21. Bayer M, Kutilek S, Stephan J, Tumova D. Transient hyperphosphatasemia and malabsorption syndrome. *J Paediatr Child Health* 1996; 32:197.
22. Oggero R, Mostert M, Spinello M, et al. Transient hyperphosphatasemia of infancy. Fifteen new cases. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:257-9.
23. Mahy BWJ, Rowson KEK, Parr CW. Studies on the mechanism of action of Riley virus. *J Exp Med* 1967; 125:277-88.
24. Arkan C, Arslan MT, Kılıç M, Aydoğdu S. Transient Hyperphosphatasemia After Pediatric Liver Transplantation. *Pediatr Int* 2006; 48:390-2.