



Olgu sunumu

Atipik İzoenzim Paternli Benign Geçici Hiperfosfatazemi Olgu Sunumu

Ahmet Girgeç^a, Fatih Temiz^a, Sibel Kahraman Girgeç^b, Can Acıpayam^a

^a Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

^b Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID : Ahmet Girgeç 0000 0002 0373 9615, Fatih Temiz 0000 0002 2226 0116, Sibel Kahraman Girgeç 0000 0001 5277 214X, Can Acıpayam 0000 0002 6379 224X

MAKALE BİLGİSİ

Gönderilme Tarihi:

29.03.2019

Revizyon:

5.12.2019

Kabul:

21.12.2019

Sorumlu Yazar:

Ahmet Girgeç

agirgec01@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Alkalen fosfataz, benign geçici hiperfosfatazemi

ÖZ

Alkalen fosfataz özellikle ergenlik döneminde artmış büyüme hızı nedeniyle ve gebelik döneminde ise fetal ve plental yapıların üretimindeki artıştan dolayı 2- 3 kat artabilir. Fakat hayatın hiçbir döneminde benign geçici hiperfosfatazemi kadar artmaz. Benign geçici hiperfosfatazemi (BGH), sıklıkla 5 yaşından küçük çocuklarda serum alkalen fosfataz düzeyinin (ALP) normal değerlerin 3-50 kata kadar yüksekliği ile seyreden ve ALP'nin haftalar veya aylar içinde normale döndüğü benign bir klinik durumdur. Bu hastalıkta genellikle karaciğer ve kemik kaynaklı ALP izoenzimleri yükselir, ince barsak izoenzimlerin yükseldiği daha az görülmüştür. ALP yüksekliği ile başvuran hastalarda karaciğer, kemik hastalıkları ve maligniteler ekarte edildikten sonra benign geçici hiperfosfatazemi tanıda akla gelmelidir. Bu yazıda bulantı kusma nedeniyle takip edilen ve bakılan tetkiklerinde rastlantısal olarak ALP düzeyinin normalin 20 katı kadar yüksek olan ve diğer hastalıklar ekarte edilerek BGH tanısı konulan 15 aylık kız hastayı literatürdeki bilgiler eşliğinde paylaşmak istedik.



Case report

Benign Transient Hyperphosphatasemia with Atypical Isoenzyme Pattern: A Case Report

Ahmet Girgeç^a, Fatih Temiz^a, Sibel Kahraman Girgeç^b, Can Acıpayam^a

^a Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Kahramanmaraş, Turkey

^b Zonguldak Bulent Ecevit University School of Medicine, Department of Mental Health and Diseases, Zonguldak, Turkey

**ARTICLE
INFORMATION**

Date of Submission

29.03.2019

Revision:

5.12.2019

Accepted:

21.12.2019

Correspondence Author:

Ahmet Girgeç

agirgec01@gmail.com

Key Words:

*Alkaline phosphatase, benign
transient hyperphosphatasemia*

ABSTRACT

Alkaline phosphatase (ALP) can increase by 2-3 times due to the increase in the production of fetal and placentary structures during pregnancy, especially due to the increased growth rate during adolescence. But in any period of life it never increases as much as Benign Transient Hyperphosphatasemia (BTH). BTH is a benign clinical condition in which serum alkaline phosphatase elevates 3-50 times higher than the normal rates in children under 5 years old. In this disease liver and bone derived ALP isoenzymes usually rise, small intestines' rise less. For patients with elevated ALP, after excluding liver and bone diseases and malignancies, for diagnosis and differential diagnosis benign transient hyperphosphatasemia should be taken into consideration. In this article, we would like to present that; 15 month-old girl patient who is followed up with nausea and vomiting, incidentally during the follow up ALP value was found 20 times higher than the normal value of a patient in the same age group with information of literature.

Giriş

Benign geçici hiperfosfatazemi (BGH), sıklıkla 5 yaşından küçük çocuklarda kemik, karaciğer ve barsak hastalığı olmadan serum alkalen fosfataz düzeyinin (ALP) normal değerlerin 3–50 kata kadar yüksekliği ile seyreden ve serum alkalen fosfataz düzeyinin (ALP) haftalar veya aylar içinde normale döndüğü benign bir klinik durumdur (1,2). İnsidansı %2.5–5.1 arasında değişmektedir (1). Literatürdeki çalışmaların çoğunda, rastlantısal olarak ALP yüksekliği saptanmıştır. Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, virüsler, akut gastroenterit, solunum sistemi hastalıkları, ısı değişimi ve anemi ile ilişkilendirilmiştir (3). Literatürde transplantasyon ve malign hastalıklar ve D vitamini ile ilişkilendirilen çalışmalar da mevcuttur (1). Bu yazıda bulantı kusma nedeniyle takip edilen ve bakılan tetkiklerinde rastlantısal olarak ALP düzeyinin normalin 20 katı kadar yüksek olan, benign geçici hiperfosfatazya tanısı konulan, 15 aylık kız hastayı literatürdeki bilgiler eşliğinde paylaşmak istedik.

Olgu Sunumu

Daha önce sağlıklı olan 15 aylık kız hasta, yaklaşık 3 gündür bulantı ve kusma şikayetiyle dış merkeze başvurmuş. Dış merkezde bakılan tetkiklerinde ALP düzeyi 4409 IU/L gelince tarafımıza yönlendirilmiş. Hastanın özgeçmişinde herhangi bir ilaç kullanımı ve kronik hastalık öyküsü yoktu.

Soygeçmişinde; sağlıklı anne ve babanın 4. sağlıklı ve yaşayan çocuğu, anne ve baba arasında 2.derece akrabalık mevcut olup ailede ek hastalık öyküsü yoktu.

Fizik muayenesinde genel durumu iyi vital bulguları stabildi. Vücut ağırlığı 9 kg (10-25p), boy 74 cm (10-25p) idi. Tonsiller hiperemik ve hipertrofik olup ön fontanel açıklığı 1x1 cm olup, sistemik muayenesinde ek patolojik bulguya rastlanmadı. Yapılan tetkiklerinde hemoglobin 12,4 g/dL, lökosit 8,53x10⁹/mm³, trombosit 343x10⁹/mm³, CRP 3mg/L, sedimantasyon 3 mm/saat, kalsiyum 9,6mg/dL, fosfor 6 mg/dL, magnezyum 2,07mg/dL, BUN 10 mg/dL, Kreatinin 0,2 mg/dL, aspartat transaminaz 36 U/L (10–48), alanin transaminaz 17 U/L (5–25), LDH 225 U/L, ürik asit 2,6 mg/dL, sT4 1,11, TSH 1,52mIU/L (0,7-5,97 mIU/L), 25-OHvitamin-D düzeyi 43 ng/ml (20–120), Parathormon 41 pg/mL (15-65 pg/mL) bulundu. Hastada maligniteyi ekarte etmek amacıyla periferik yayma yapıldı: periferik yaymada atipik hücre görülmedi (parçalı % 29, lenfosit % 58, monosit % 8, eozinofil %5) olarak değerlendirildi. Çekilen sol el bilek grafisinde rikets bulgusu olmayıp, yaşlılarıyla uyumlu ve normal olarak değerlendirildi. Hastaya batin ultrasonografi yapıldı, patolojik bulguya rastlanmadı. Hastadan alınan öykü,yapılan fizik muayene , bakılan laboratuvar değerleri ve radyolojik tetkikler sonucunda ALP yüksekliği yapabilecek karaciğer, kemik ve barsak hastalıkları ile malignite düşünülmedi. Hastada benign geçici hiperfosfatazemi ön tanısı düşünülerek, ALP izoenzim paternleri gönderildi. Hastanın ALP izoenzim paterni sonucu; hastada karaciğer, kemik ya da barsak kaynaklı net bir izoenzim paterni saptanamadığı, atipik bir izoenzim paterni saptandığı, hastanın klinik ve laboratuvar ile birlikte değerlendirilip hastanın benign geçici hiperfosfatazya olabileceği şeklinde raporlandı. Hasta poliklinik takiplerine alındı. Hastanın ikinci ay kontrolünde bakılan ALP değerinin 190 IU/L seviyesine gerilediği izlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastanın laboratuvar değerleri

| | Hb | WBC | Plt | AST | ALT | Ca | Mg | P | LDH | PTH | Vit D3 | TSH | ALP |
|------------------|------|-------|---------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|--------|------|-------------|
| Başvuru | 12,4 | 8,530 | 343,000 | 47 | 27 | 9,8 | 2,07 | 5,7 | 225 | 41 | 43 | 1,52 | 4047 |
| 1.kontrol | | | | | | 9,6 | | 6,0 | | | | | 1290 |
| 2.kontrol | | | | | | | | | | | | | 190 |

Hb:hemoglobin (9,6-13,1g/dl), WBC: lökosit (6,3-12,6 bin/mm³), Plt: trombosit (150-450 bin/mm³), AST: aspartat amino transferaz (10-48 U/L), ALT: alanin amino transferaz (5-25 U/L), Ca: kalsiyum (9-11 mg/dL) Mg: magnezyum (1,7-2,2 mg/dL), P: fosfor (3,4-6,2 mg/dL), LDH: laktat dehidrogenaz (180-430 U/L), PTH: parathormon (15-65 pg/mL), Vit D3: 25-Hidroksi vitamin D (20-120 ng/ml), TSH: tiroid st (0,7- 5,97 mIU/L), ALP: alkalen fosfataz (<280 U/L).

ALP izoenzim paterni sonucu ve hastanın takiplerinde ALP düzeyinin tedavisiz azalarak normal sınırlara gerilemesi ile BGH tanısını netleşmiş oldu ve hastanın takipleri sonlandırıldı.

Tartışma

Alkalen fosfataz, yapısında çinko içeren, dört izoenzim paternine sahip olan glikopeptit yapısındaki enzimdir (3,4). Tip 1 Karaciğer, kemik ve böbrek doku spesifik olmayan ; Tip 2 Plasental; Tip 3 Germ hücre ya da plasenta benzeri ; Tip 4 İntestinal kaynaklı

Serum ALP düzeyi yaşlara göre değişkenlik gösterebilmektedir. Özellikle ergenlik döneminde artmış büyüme hızı nedeniyle, gebelik döneminde fetal ve plasental yapıların üretimindeki artıştan dolayı 2- 3 kat artabilir (4,5). Fakat hayatın hiçbir döneminde BHG'daki kadar artmaz.

BGH genellikle 5 yaşından küçük çocuklarda herhangi bir kemik veya karaciğer hastalığı olmaksızın, serum ALP düzeyinin normalin üst sınırına göre 3 kattan 50 kata kadar yüksekliği ile seyreden ve haftalar veya aylar içinde herhangi bir tedavi verilmeden ALP düzeyinin normal sınırlara gelmesi ile karakterize klinik durumdur (1,2).

Çocuklarda geçici ALP yüksekliği ilk kez 1954 yılında Bach ve ark (4,6) tarafından bildirilmiş olup tanımlaması Posen ve ark (7) tarafından 1977 yılında yapılmıştır. Kraut ve ark (8) tarafından ise 1985 yılında hastalığın 5 adet tanı kriteri ortaya konuldu.

1. ALP yüksekliğinin 5 yaş altında görülmesi,
2. Çeşitli ilişkisiz semptomların varlığı,
3. ALP izoenzimlerinin özellikle kemik ya da karaciğer kaynaklı olması,
4. Karaciğer ya da kemik hastalığı ile ilgili laboratuvar ya da klinik bulgu olmaması,
5. Ortalama 4 aylık bir sürede ALP düzeylerinin tedavisiz normal düzeye inmesi.

Hastalığın tanımı 5 yaş altı çocuklar için yapılmış olsa da 5 yaşından büyük çocuklarda ve nadiren yetişkinlerde de görülmüştür, en sık 2 yaş altında saptanır (9). Bizim olgumuzda 5 yaş altı olup şikayetler ile laboratuvar bulgularının ilişkisiz olması, karaciğer ve kemik hastalığına ait şikayet ve bulguların olmaması, tedavisiz ALP düzeyinin normal sınırlara gelmesi tanıyı desteklemiştir.

Bu hastalıkta genellikle karaciğer ve kemik kaynaklı ALP izoenzimleri yükselir, ince barsak izoenzimlerin yükseldiği daha az görülmüştür (9,1).Ancak bizim hastamızda net olarak ALP izoenzim paterni tespit edilememiştir.

Hastalığın patogenezinde; ALP'nin hücre içindeki artmış üretim,buna bağlı olarak artmış salınım ve plazmada yıkımının azalması düşünülse de BGH'nin nedeni tam olarak açıklanamamıştır (6). Hastalık mevsimsel olarak daha çok sonbahar ve kış aylarında görülse de ilkbaharda da olduğunu gösteren yayımlar bulunmaktadır (1,4,10,11). Benign geçici hiperfosfatazemi prevelansı tam olarak bilinmemektedir ancak Asanti ve ark.'nın çalışmasında BGH prevelansı %1.5 olarak saptanmıştır (13) .Genellikle kız ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü bildirilmişse de erkeklerde biraz daha sık görüldüğüne dair yayımlar da mevcuttur (14,15). Hastalığın nedenleri arasında, gastrointestinal sistem hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları ve anemi birlikteliği gösterilmiş, özellikle son zamanlarda virüslerin etiyolojide rolü olabileceği düşünülmüştür (1,6,12,16). Bizim hastamız da gastrointestinal şikayetlerle başvurmuş ve ALP yüksekliği rastlantısal olarak saptanmıştır. Hastalığın sonbahar ve kış dönemlerinde artması viral etkenlerin etiyolojide rol alabileceği görüşünü desteklemektedir.

Benign geçici hiperfosfatazeminin ayırıcı tanısında karaciğer, kemik hastalıkları, maligniteler ekarte edildikten sonra kronik idiyopatik hiperfosfatazemi ve selim ailesel hiperfosfatazemi ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bizim hastamızda periferik yaymada atipik hücrenin olmaması, hastanın batın ultrasonografisinin normal olması, ateş, iştahsızlık, kilo kaybı gibi şikayetlerin olmaması, laboratuvar tetkiklerinde ALP yüksekliği dışındaki değerlerin normal sınırlarda olması ve ALP seviyesinin takiplerde gerilemeye başlaması nedeniyle kemik iliği aspirasyonu gibi ileri tetkikler yapılmasına ihtiyaç duyulmamış ve hastada malignite düşünülmemiştir. Kronik idiyopatik hiperfosfatazemi çocuklarda nadir görülen, yaygın, simetrik, ilerleyici kemik deformitelerinin olduğu, serum ALP ve idrar hidroksiprolin düzeylerinde artış saptanan jeneralize bir iskelet displazisidir (17,18). Selim ailesel hiperfosfatazemi ise otozomal dominant geçiş gösterir ve serum ALP yüksekliğinin devam etmesi ile karakterizedir (19).Bizim hastamızda kemik hastalıklarına ait şikayet ve bulguların olmaması, büyüme ve gelişmesinin normal olması, aile hikayesinin olmaması, sol el bilek grafisinin normal olması ve tedavisiz laboratuvar bulguların düzelmesi ayırıcı tanıda bu hastalıklardan uzaklaştırmıştır.

BGH çoğunlukla 5 yaş altı çocuklarda laboratuvar bulgularıyla ilişkisiz klinik bulguları olan, rastlantısal olarak saptanan ve tedavisiz düzelen klinik durumdur. ALP yüksekliği ile

başvuran hastalarda karaciğer, kemik hastalıkları ve maligniteler ekarte edildikten sonra BGH tanıda ve ayrıcı tanıda akla gelmelidir. ALP yüksekliği ile başvuran klinik olarak ilişkisiz semptomları olan hastalarda BGH tanısı ayrıcı tanıda akılda bulunmalıdır ki bu durum; hastaların üst merkezlere sevk edilip sağlık maliyetlerinin artmasının önüne geçerek, sağlık harcamalarını azaltacaktır.

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

References

1. Huh SY, Feldman HA, Cox JE, Gordon CM. Prevalence of transient hyperphosphatasemia among healthy infants and toddlers. *Pediatrics* 2009;124:703-9.
2. Teitelbaum JE, Laskowski A, Barrows FP. Benign transient hyperphosphatasemia in infants and children: A prospective cohort. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:93-5.
3. Candemir M, Özdemir MA, Ergin H. Bir vaka nedeniyle selim geçici hiperfosfatazemi. *Fırat Tıp Derg* 2008;13:74-6.
4. Tolaymat N, de Melo MC. Benign transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. *South Med J* 2000;93:1162-4.
5. Eymann A, Cacchiarelli N, Alonso G, Llera J. Benign transient hyperphosphatasemia of infancy. A common benign scenario, a big concern for a pediatrician. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:927-30.
6. Arıkan Ç, Arslan M, Tümgör G, Çakır M, Aydoğdu S. Çocukluk çağı benign geçici hiperfosfatazemi. *Güncel Pediat* 2007;5:96-8.
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. 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.
10. Eboriadou M, Skouli G, Panagopoulou P, Haidopoulou K, Makedou A, Varlamis G. Acute laryngotracheobronchitis and associated transient hyperphosphatasemia: A new case of transient hyperphosphatasemia in early childhood. *J Paediatr Child Health* 2006;42:149-50.
11. 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;33:215-8.
12. Crofton PM. What is the cause of benign transient hyperphosphatasemia? A study of 35 cases. *Clin Chem* 1988;34:335-40.
13. 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.
14. Carrol AJ and Coakley JC. Transient hyperphosphatasemia: An important condition to recognize. *J Paediatr Child Health* 2001;37:359-362.
15. Behulova D, Bzduch V, Holesova D, Vasilenkova A, Ponec J. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood: study of 194 cases. *Clin Chem* 2000;46:1868-1869.
16. 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.
17. Antoniadou K, Karakasis D, Kapetanios G, Lasaridis N, Tzarou V. Chronic idiopathic hyperphosphatasemia. Case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:200-204.
18. Dundar B, Turedi A, Comak E. Selim geçici hiperfosfatazemili bir vaka. *Çocuk Dergisi* 2005;5:66-67.
19. Siraganian PA, Mulvihill JJ, Mulivor RA, Miller RW. Benign familial hyperphosphatasemia. *JAMA* 1989;261:1310-1312.