

## Olgu

# GEÇİCİ BENİGN HİPERFOSFATAZEMİLİ İKİ OLGU

Esra Akyüz ÖZKAN<sup>1</sup>, Haşim HÜSREVŞAHI<sup>2</sup>, Adem YAŞAR<sup>3</sup>, U. Aliye GEÇİT<sup>4</sup>

### ÖZET

Benign geçici hiperfosfatazemi çoğunlukla 5 yaşından küçük çocuklarda serum alkalin fosfataz düzeyinin karaciğer ve kemik hastalığı olmaksızın normal değerlerin 3-50 kat yükselmesiyle karakterize bir klinik durumdur. Alkalin fosfataz düzeyleri 2-6 ay içinde kendiliğinden normale dönmektedir. Bu yazıda rutin tetkikler sırasında ALP düzeyinde yükseklik saptanan, takiplerinde kendiliğinden normale dönen, karaciğer ve kemik hastalığı bulunmayan ve bu yüksekliğin sebebinin viral enfeksiyonlara bağlı benign geçici hiperfosfatazemi olduğu düşünülen iki olgu sunulmuştur. Benign geçici hiperfosfatazemi benign, geçici ve kendini sınırlayabilen bir durumdur. Klinik ve laboratuvar bulgusu olmadan izole ALP yüksekliği durumunda, geçici hiperfosfatazemi ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır. Bu hastalar gereksiz ve pahalı testlere gerek kalmadan ve ileri bir merkeze sevk edilmeden genel çocuk polikliniklerinde izlenebilirler.

Anahtar kelimeler: Alkalin fosfataz; benign geçici hiperfosfatazemi; çocuk; viral enfeksiyon

### TWO CASES WITH BENIGN TRANSIENT HYPERPHOSPHATEMIA

#### ABSTRACT

Benign transient hyperphosphatasemia is a clinic status seen in children generally youn-

ger than 5 years and characterized by serum alkaline phosphate (ALP) level higher than 3-50 times above the normal without evidence of liver and bone disease. The high alkaline phosphates level turn normal in 2-6 month. This article presents two cases that diagnosed elevated alkaline phosphate levels during routine tests, turn to normal spontaneously and had no liver and bone diseases. It is thought that this high level is due to viral infection. Benign transient hyperphosphatasemia is a condition that benign, transient and self limited. In the event of isolated high levels of ALP without clinical and laboratory findings, transient hyperphosphatasemia should be considered in the differential diagnosis. Patient can also be followed up in general pediatric clinics without referring to another center and performing unnecessary, richer tests.

**Key words:** Alkaline phosphate; benign transient hyperphosphatasemia; child; viral infection

### GİRİŞ

Benign geçici hiperfosfatazemi (BGH) genellikle 5 yaşından küçük çocuklarda serum alkalin fosfataz (ALP) düzeyinin normal değerlerin 3-50 kat yüksekliğiyle karakterize bir durumdur. Genellikle hastalara başka bir nedenle test istenmişken tesadüfî olarak tanı alırlar. Hastalarda ALP yüksekliği olup kara-

1.Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri ABD, Yozgat, e-posta: esra.akyuz@mynet.com

2.Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji ABD, Yozgat, e-posta: husrevsahi@gmail.com

3.Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri ABD, Yozgat, e-posta: aliye\_gecit@hotmail.com

4.Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri ABD, Yozgat, eposta: admysr\_83@hotmail.com

ciğer ya da kemik hastalığı ile ilişkili klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgu saptanmaz<sup>1</sup>. Hastalığa neden olarak viral enfeksiyonlar, akut gastroenterit gibi hastalıklar, ısı değişiklikleri gösterilmiştir. Organ nakli hastalarında ve lenfoma gibi malign hastalıklarda da ALP yüksekliği gösterilmiştir. ALP yüksekliği 12-16 hafta içinde kendiliğinden düzelebilmektedir<sup>2-4</sup>.

BGH tedavisiz kendiliğinden iyileşen klinik bir durumdur ve genel çocuk polikliniklerinde karşılaşıldığında ayırıcı tanısındaki tedavi gerektiren hastalıklar göz önünde bulundurulurken ileri bir merkeze sevk edilmeden genel çocuk polikliniklerinde de izlenebilirler.

Bu yazımızda rutin muayene sırasında tetkik edilirken ALP yüksekliği saptanan ve BGH tanısı konan, takiplerinde ALP düzeyi kendiliğinden normale dönen iki olgu sunulmuştur.

### OLGU 1

2 yaş 3 aylık kız hasta, iki gündür süren burun akıntısı, ateş şikâyetiyle başvurduğu hastanede rutin tetkiklerde serum ALP düzeyinin yüksek (2641 IU/L) saptanması üzerine polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde 25 yaşındaki annenin birinci gebeliğinden miad 3200 gr doğduğu, 6 aylıkken ek gıdaya geçildiği, 2 yaşına kadar anne sütü, 1 yaşına kadar da D vitamini profilaksisi aldığı öğrenildi. Fizik muayenede kan basıncı:90/60 mmHg, ateş: 37.1 derece, nabız:110/dk, kilo: 11 (%10p), boy:89 cm (%25-50p) idi. Ön fontanel kapalıydı. Tonsiller hafif hiperemik, organomegalisi yok, kardiyak ve genital muayeneleri normaldi.

Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 13,4 gr/dl, hematokrit %37, MCV 80,6 fl, RDW %15,5, lökosit sayısı 7.800/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 273 000/mm<sup>3</sup>, periferik yaymada %60 lenfosit, %40 nötrofil gözlemlendi, atipik hücre görülmedi. AST 42 IU/L, ALT 17 IU/L, ALP 2641 IU/L, GGT 13 IU/L, LDH 324 IU/L, Ca 11 mg/dl, P 5,6 mg/dl, T.Bil: 0,96 mg/dl, Dbil: 0,48 mg/dl, PTH: 32pg/ml, D Vit düzeyi 21,2ng/ml, EBV VCA IgM ve Ig G negatif, Brucella, CMV, HIV negatif, Hepatit markerları negatif idi. Batın ultrasonu normal olarak bulundu. Hastanın anne ve babasından familiar hiperfosfazemisi açısından bakılan Ca, P ve ALP düzeyleri normal olarak saptandı. Bir gün sonraki kontrolünde serum ALP dü-

zeyi 2518 IU/L geldi. Hastanın öyküsü, fizik incelemesi ve mevcut laboratuvar incelemelerinde karaciğer ya da kemik kaynaklı herhangi bir patoloji düşünülmeydi. Laboratuvarımızda çalışılmadığı için ALP izoenzimlerine bakılmadı. Benign geçici hiperfosfazemisi tanısıyla izleme alınan hastanın klinik izleminin 3. ayında ALP düzeyi tedavisiz 149 IU/L'ye geriledi.

Rutin tetkikleri sırasında normalin 10 katı ALP yüksekliği saptanan 27 aylık olguda, klinik ve laboratuvar bulgularında karaciğer ve kemik ile ilgili patoloji saptanmaması, izleminde herhangi bir tedavi uygulanmadan, 12. haftada ALP seviyesinin yaşına göre normal değerlere dönmesi ile geçici hiperfosfazemisi tanısı kondu.

### OLGU 2

3 yaş 9 aylık erkek hasta ateş, bacaklarda ağrı şikâyetiyle başvurduğu hastanede rutin tetkiklerde serum ALP düzeyinin yüksek (962 IU/L) saptanması üzerine takibe alındı. Fizik muayenede Boy: 96 cm (%10-25p), kilo: 14,5kg (%25p), ateş: 37 derece, tansiyon: 100/60 mmHg idi. Tonsillerde hiperemi dışında anormal bulguya rastlanmadı. Anamnezinde miad 3500 gr doğduğu, 6 ay anne sütü aldığı ve 1 yaşına kadar D vitamini profilaksisi aldığı öğrenildi. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 11,1 gr/dl, hematokrit %34,7, MCV 80,3 fl, RDW %16,8, lökosit sayısı 16.200 /mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 187.000 /mm<sup>3</sup>, AST 181 U/L, ALT 7 IU/L, ALP 962 IU/L, GGT 8 IU/L, LDH 137 IU/L, Ca 9,5 mg/dl, P 4,7 mg/dl, T.bil 0,4 mg/dl, D.bil 0,2 mg/dl, PTH 35 pg/ml,(15-98), Dvit 23 ng/ml (5,2-60,4) olarak bulundu. Batın ultrasonu normal idi. Periferik yaymada Downey hücreleri görülmesi üzerine EBV bakıldı ve EBV VCA Ig M pozitif bulundu Brucella IgM - Brucella IgG - HBSAg negatif, HBEAG negatif, ANTi HBS pozitif, ANTi HCV negatif, ANTi HIV negatif, CMV Ig M ve Ig G negatif idi. Anne ve babanın ALP düzeyleri normaldi. Bir gün sonraki kontrolünde serum ALP düzeyi 681 IU/L gelen olgunun ertesi gün yapılan kontrol tetkiklerde serum ALP düzeyi 465 IU/L geldi. EBV ye bağlı geçici hiperfosfazemisi düşünülerek takibe alındı. Hastanın klinik izleminin 2. ayında kontrol ALP 212 IU/L 'ye geriledi.

## TARTIŞMA

BGH ALP düzeyinin 3-50 kat artması, eşlik eden karaciğer ve kemik hastalığının olmaması ve tedavisiz takibinde 12 hafta içinde normal düzeylere ulaşması olarak tanımlanmıştır<sup>5</sup>. Etkilenen olguların çoğu bebeklik ya da erken çocukluk döneminde dir. Olgularımızın yaşları 2 yıl 3 ay, 3 yıl 9 ay olup yaş kriterlerine uymaktaydılar.

Olgularımızda ALP düzeyinde belirgin artışa rağmen kemik ve karaciğer hastalığını düşündürecek bulguların olmaması, ailesinde ALP yüksekliği olmaması ve kendiliğinden düzeyin gerilemesi nedeniyle BGH düşünül-müştür.

ALP de ergenlikte büyüme hızının artmasına bağlı, gebelikte fetal ve plasental dokulardaki üretime bağlı ve yaşamın ilk 3 ayda yükselme görülebilir<sup>2</sup>. BGH olgularında serum ALP yüksekliği kemik ya da karaciğerle ilişkili olmayan birçok farklı klinik durum ile birlikte olabilir. Behulova ve arkadaşları<sup>6</sup> BGH saptanan hastaların %24'ünde gastrointestinal sistem hastalıkları, %21'ünde solunum sistemi hastalıkları, %10'unda anemi birlikteliğini göstermişlerdir. Suzuki ve ark<sup>7</sup> ise daha çok enfeksiyon hastalıklarıyla ilişkili klinik durumları rapor etmişlerdir. Candemir ve ark ise akut gastroenterit ile başvuran hastada BGH saptamışlardır<sup>3</sup>.

BGH'nin tanı kriterleri şunlardır<sup>8</sup> 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.

Olgularımızda iskelet displazisinin olmaması, ailede ALP düzeyinin normal olması ve ALP yüksekliğinin devam etmemesi nedeniyle ailesel hiperfosfatezemi ve kronik idiopatik hiperfosfatezemi dışlanmıştır. Hastalarımızın 5 yaşından küçük olması, üst solunum yolu semptomlarının varlığı, karaciğer ya da kemik hastalığı ile ilgili bulgu olmaması, ailede ALP düzeylerinin normal olması, 2. ayda ALP düzeylerinin normal seviyelere dönmesi ile BGH düşünül-müştür. BGH ile kronik idiopatik hiperfosfatazemi ve ailesel hiperfosfatazeminin ayırıcı tanısı yapılmalıdır. İskelet displazisi ve serum ALP yüksekliği ile bera-

ber idrar hidroxiprolin düzeyindeki artış kronik idiopatik hiperfosfatezemi tanısını desteklerken, otozomal dominant geçen, ebeveynlerde de ALP yüksekliği olup zamanla normal düzeye dönmeyen hastalar ailesel hiperfosfatazemi düşündürür<sup>9</sup>. İlk olgumuzda gönderilen viral markerlar negatif gelse de klinik viral etiyo lojiyi desteklemekteydi. İkinci hastamızın ise ALP yüksekliği EBV enfeksiyonuna bağlandı.

EBV enfeksiyonları yaygın şekilde görülen ve toplumumuzda erişkin yaş grubunda % 80-86 oranında seropozitifliğe neden olabilen ajanlardır. EBV enfeksiyonun tanısı klinik ve laboratuvar bulguların yanı sıra pozitif EBV spesifik antikorları olan Viral Capsid Antijen (VCA), (Erken antijen (EA) ve Epstein-Barr nükleer antijen (EBNA) ve Monospot test ve/veya Heterofil antikor testi ile konur. VCA'ne karşı oluşan IgM cinsi antikorlar (anti VCA IGM) klinik belirtilerle birlikte pozitif-leşir ve 4-8 hafta pozitif kalarak kaybolur<sup>10</sup>. İkinci olgumuzda klinik bulgular ve EBV VCA IgM pozitif saptanması ile akut EBV enfeksiyonu düşün-ülmüştür.

CMV, Hepatit A, B, C ve HIV virüsleri ve brucella enfeksiyonları EBV'nin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken enfeksiyonlar olup özellikle CMV, enfeksiyöz mononükleoz tablosuna neden olabilir. Enfeksiyöz mononükleozun %79 EBV ve %21 CMV kaynaklı olduğu bilinmektedir. EBV ve CMV'e bağlı enfeksiyöz mononükleozu ayırt etmek güçtür. CMV enfeksiyonu daha çok transfüzyon sonrasında ortaya çıkar ve daha az oranda farengit ve LAP a neden olur. Kesin ayırım için daha sıklıkla her iki etkene ait serolojik testlere gerek duyulur<sup>11</sup>. Hastaların çoğu 2-3 hafta içinde kendiliğinden iyileşir. Enfeksiyöz mononükleoza bağlı ölüm çok ender olup, nörolojik komplikasyonlar, dalak rüptürü, solunum yolu obstrüksiyonu ve hepatit en fazla ölüm nedenidir. Tedavisi büyük ölçüde destekleyici tedavi şeklindedir. Ağır EBV hepatit olgularında steroidler ve antiviral ilaçlar (asiklovir ve gansiklovir gibi) kullanılabilir<sup>10</sup>.

Sonuç olarak, geçici hiperfosfatezemi, 5 yaş altı çocuklarda görülebilen, rutin tetkikler sırasında saptanan, benign, geçici ve kendini sınırlayabilen bir durumdur. Klinik ve laboratuvar bulgusu olmayan, izole ALP yüksekliği durumunda, geçici hiperfosfatezemi ayırıcı tanıda akılda tutulmalı, gereksiz ve pahalı testlerden kaçınılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Crofton PM. What is the cause of benign transient hyperphosphatasemia ? A study of 35 cases. Clin Chem 1988;34(2):335-40.
2. Tolaymat N, de Melo MC. Benign transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. South Med J 2000;93(12): 1162-4.
3. Candemir M, Özdemir MA, Ergin H. [A Case of Benign Transient Hyperphosphatasemia]. Fırat Tıp Derg 2008;13(1):74-6.
4. Hranjec T, Bonatti H, Roman AL, Sifri C, Borowitz SM, Barnes BH, et al. Benign transient hyperphosphatasemia associated with Epstein-Barr virus enteritis in a pediatric liver transplant patient: a case report. Transplant Proc 2008;40(5):1780-2.
5. Posen S, Lee C, Vines R, Kilham H, Latham S, Keefe JF. Transient hyperphosphatasemia of infancy--an insufficiently recognized syndrome. Clin Chem 1977;23(2 PT. 1):292-4.
6. Behulova D, Bzduch V, Holesova D, Vasilenkova A, Ponec J. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood: study of 194 cases. Clin Chem 2000;46(11): 1868-9.
7. Suzuki M, Okazaki T, Nagai T, Toro K, Setonyi P. Viral infection of infants and children with benign transient hyperphosphatasemia. FEMS Immunol Med Microbiol 2002;33(3): 215-8.
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(7):736-40.
9. Chesney WR. Metabolic bone disease In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. Nelson Textbook of Pediatrics 17 th edition. WB. Saunders Company, Philadelphia USA 2004: 2341-8.
10. Arman D. [İnfeksiyöz Mononükleoz]. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri. 7nd Ed. İstanbul, 2008, 696-701.
11. Watanabe S, Arima K, Nishioka M, Yoshino S, Hasui H, Fujikawa M. Comparison between sporadic cytomegalovirus hepatitis and Epstein-Barr virus hepatitis in previously healthy adults. Liver 1997;17(2):63-9.