

# Dramatik alkalen fosfataz yüksekliği ile seyreden zararsız bir klinik durum: Çocukluk ağı selim geçici hiperfosfatazemi

## A harmless clinical condition presenting with dramatic elevation of alkaline phosphatase: Benign transient hyperphosphatasemia of childhood

Cahit Barış ERDUR<sup>1</sup>, Cansu KAFES<sup>2</sup>, Erhan ÖZBEK<sup>2</sup>, Ferah GENEL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr. Behçet Uz ocuk Sağlığı ve Hastalıkları ocuk Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ocuk Gastroenterolojisi Bölümü, İzmir

<sup>2</sup>Dr. Behçet Uz ocuk Sağlığı ve Hastalıkları ocuk Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İzmir

### Z

Çocukluk ağı selim geçici hiperfosfatazemi, genellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda görülen, serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyinin normalin 3-50 katı kadar yükseldiği, nedeni tam olarak bilinmeyen, zararsız bir klinik durumdur. Hastalarda kemik ve karaciğer hastalığı bulgusu yoktur. Ancak aşırı yükseklik klinisyenleri ve aileleri tedirgin edebilmektedir. Serum ALP düzeyleri olguların çoğunda 2-6 ay içerisinde kendiliğinden normale döner. Bu makalede akut gastroenterit atağı sırasında rastlantısal olarak serum ALP düzeyinin 2679 UI/L'ye kadar ykseldiği 3,5 yaşında bir erkek olgu sunuyoruz. Olgumuzda, serum ALP düzeyi  hafta ierisinde normale dnd.

**Anahtar kelimeler:** serum alkalen fosfataz yksekliği, geçici, Çocukluk ağı

### ABSTRACT

Benign transient hyperphosphatasemia of childhood is a harmless clinical condition without exactly determined etiology, characterized by 3-50-fold increase in serum alkaline phosphatase (ALP) levels, generally encountered in children under 5 years old. Patients have no evidence of bone or liver disease. However, clinicians and families may feel uneasy about this excessive increase. Increased ALP values spontaneously return to normal levels within 2-6 months in most of the cases. In this report we present a 3,5 year-old boy with serum ALP levels risen up to 2679 IU/L, determined incidentally during an acute episode of gastroenteritis. In our case serum ALP values returned to normal levels within 3 weeks.

**Key words:** serum alkaline phosphatase elevation, transient, childhood

**Alındığı tarih:** 01.12.2015

**Kabul tarihi:** 29.02.2016

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Cahit Barış Erdur, Behçet Uz ocuk Hastanesi, St-2 Servisi, Alsancak-İzmir

**e-mail:** bariserdur@yahoo.com

### GİRİş

Çocukluk ağı selim geçici hiperfosfatazemi, çoğunlukla beş yaşından küçük çocuklarda serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyinin 3-50 kat yükseldiği klinik bir durumdur <sup>(1-3)</sup>. Hastaların çoğu başka bir nedenle tetkik edilirken ya da rutin laboratuvar incelemesi sırasında rastlantısal olarak tanı almaktadır <sup>(4,5)</sup>. Hastalarda ALP yüksekliği dışında karaciğer ya

da kemik hastalığı ile ilişkili klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgu yoktur. Bu klinik duruma sıklıkla akut gastroenteritler, solunum yolu enfeksiyonları, bazı viral enfeksiyonlar (respiratuvar sinsityal virüs, enterovirus, HIV) ve astım eşlik etmektedir <sup>(6-9)</sup>. Benzer tabloya bazen, karaciğer ve böbrek transplantasyonları sonrasında veya lenfoma gibi malign hastalıklarda da rastlanabilmektedir <sup>(10-14)</sup>.

Çocukluk ağı selim geçici hiperfosfatazeminin

patogenezi tam olarak açıklanamamaktadır. Olgularda elektroforetik inceleme yapıldığında, karaciğer ve kemik izoenzimlerinin aynı fraksiyonlarının artış gösterdiği ve bu fraksiyonlarda sialik asitin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak ALP izoenzimlerinin aşırı sializasyon sonucunda klerenslerinin azaldığı ve buna bağlı olarak serum ALP düzeyinin yükseldiği hipotezi kurulmuştur (15-17). Olguların çoğunda karaciğer ve kemik izoenzimleri birlikte artış gösterirken, nadiren intestinal izoenzimler de yükselebilmektedir (18).

Serum ALP enziminin yarılanma ömrü ortalama olarak 5-25 gündür. Çocukluk çağı selim geçici hiperfosfatazemi tedavisiz kendiliğinden düzelen klinik bir durumdur. Serum ALP düzeyi genellikle 2-3 ayda normale döner, ancak bazı olgularda altı aya kadar uzadığı da bildirilmiştir (19). Bu makalede akut gastroenterit sırasında rastlantısal olarak normalin üç kat üzerinde ALP yüksekliği saptanan ve günler içinde artış gösteren, ayırıcı tanı için yapılan tetkiklerinde karaciğer ve kemikle ilgili eşlik eden bir patoloji saptanmayan, klinik izleminin üçüncü haftasında ALP düzeyleri normale dönen 3,5 yaşında bir erkek olgu sunulmuştur.

## OLGU

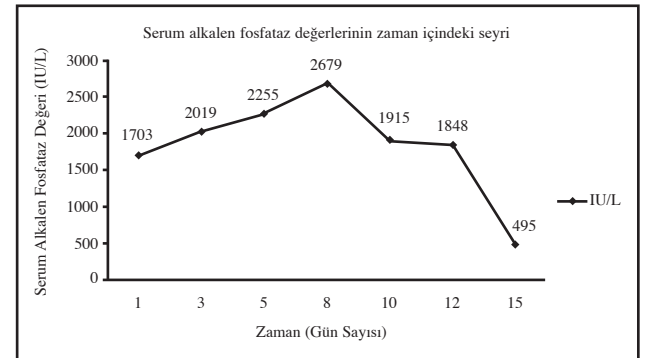
Üç buçuk yaşında erkek hasta, akut gastroenterit nedeniyle başvurusunda serum ALP düzeyinin 1703 IU/L (normal aralık 145-420 IU/L) (21) saptanması ve izleminin üçüncü gününde ALP düzeyi 2109 IU/L düzeyine yükselmesi üzerine hastanemizde tetkik edildi. Öyküsünde bilinen bir özellik ve kronik hastalığı yoktu. Öz ve soygeçmişinde özellik bulunmayan olgunun fizik incelemesinde genel durumu iyi, büyüme ve gelişmesi yaşına uygun olarak normaldi. Bağırsak seslerinde artış dışında patolojik bulguya rastlanmadı. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı normaldi. Biyokimyasal analizlerinde serum ALP düzeyi 1703 IU/L saptanırken, serum transaminazları (ALT ve AST), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), total ve direkt bilirubin, kalsiyum ve fosfor düzeyleri, böbrek fonk-

siyon testleri normal bulundu. Serum parathormon ve 25-Hidroksi D vitamini düzeyleri normaldi (Tablo 1). Hastanın iskelet grafilerinde rikets ve iskelet displazisi bulgularına rastlanmadı. Kemik yıkım belirteci olarak bakılan idrar hidroksiprolin düzeyi düşük saptandı. Hepatobiliyer ultrasonografik inceleme normaldi. Ailesel hiperfosfatazemi ekarte etmek açısından bakılan anne ve babanın serum ALP düzeyleri normal sınırlarda bulundu. (Anne ALP düzeyi 49 IU/L, Baba ALP düzeyi 70 IU/L). Hastanın serum ALP izoenzimlerine bakıldığında kemik izoenzimi 601 IU/L bulundu. Kemik, karaciğer ve bağırsak kökenli izoenzimlerin dengeli olarak yükseldiği görüldü. Aralıklı olarak bakılan serum ALP düzeylerinde artış devam eden ve 2679 IU/L düzeyine yükselen hastada herhangi bir patolojik klinik bulgu olmaması nedeniyle hastada selim geçici hiperfosfatazemi düşünöldü. Klinik izleminin üçüncü haftasında serum ALP düzeyi 485 IU/L saptandı (Grafik 1) ve hastaya çocukluk çağı selim geçici hiperfosfatazemi tanısı konuldu.

**Tablo 1. Hastaya ait bazı laboratuvar değerleri.**

ALP	Ca	P	PTH	25-OH D vit	ALT	AST	GGT	D Bil
2679	9,8	5,2	44	33,9	22	36	14	0,2

ALP: Alkalem Fosfataz (145-420 IU/L), Ca: Kalsiyum (8.8-10.8 mg/dl), P:Fosfor (3.7-5.6 mg/dl), PTH:Parathormon (9-65 pg/ml), 25-OH D vit: 25-Hidroksi D vitamini (7.4-53.3 ng/ml), ALT: Alanin aminotransferaz (5-45 IU/L), AST: Aspartat aminotransferaz (15-55 IU/L), GGT: Gama glutamil transferaz (5-32 U/L), D Bil: Direkt bilirubin (0-0,5 mg/dl)



**Grafik 1. Hastanın serum alkalem fosfataz değerlerinin zaman içindeki seyri.**

## TARTIŞMA

Alkalin fosfataz (ALP), yaşa göre değişkenlik gösteren, kemik, karaciğer, böbrek, intestinal, plesental ve germ hücre kaynaklı olabilen dört farklı izoenzimi bulunan glikopeptid yapıda bir enzimdir<sup>(5)</sup>. Çocukluk çağında osteoblastik aktivitenin artışına bağlı erişkinlere göre 3 kat daha yüksektir. İlk pik 1.-6. ayda, ikinci pik kızlarda erken pubertede (12 yaş), erkeklerde mid-pubertede (14 yaş) olur. Gebelikte herhangi bir patolojiye eşlik etmeksizin normalin 2-3 katı kadar yüksek saptanır<sup>(5)</sup>. Kolestatik karaciğer hastalıklarında karaciğer izoenzimi yükselirken, osteoblastik kemik hastalıkları, Paget hastalığı, osteomalazi, primer kemik tümörleri ve kemik metastazlarında kemik izoenzimi artar<sup>(21)</sup>.

Çocukluk çağı selim geçici hiperfosfatazemi ilk defa 1954'te Bach ve ark.<sup>(22)</sup> tarafından bildirilmiştir. 1977'de Posen ve ark.<sup>(23)</sup> çocuklarda selim geçici hiperfosfatazemi, beş yaş altı çocuklarda serum ALP düzeylerinin 3-50 kat artması, eşlik eden herhangi bir kemik ya da karaciğer patolojisi saptanmaması ve dört ay içinde tedavisiz olarak kendiliğinden normale dönmesi olarak tanımlamışlardır. Kısa süren akut gastroenterit atağı ile başvuran üç buçuk yaşındaki erkek olgumuzda serum ALP düzeyinin 6 kat artış göstermesi, klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak karaciğer ve kemik patolojisi bulunmaması ve izleminin üçüncü haftasında serum ALP düzeyinin kendiliğinden normal değerlere gerilemesi ile çocukluk çağı selim geçici hiperfosfatazemi tanısı konuldu.

Çocukluk çağı selim geçici hiperfosfatazemi insidansı sağlıklı çocuklarda %1,5 olarak bildirilmektedir<sup>(1,15-16)</sup>. Genellikle kız ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü bildirilmişse de erkeklerde biraz daha sık görüldüğüne dair yayınlar mevcuttur<sup>(24,25)</sup>. Geçici hiperfosfatazemi insidansının enfeksiyonların daha sık olarak görüldüğü sonbahar ve kış aylarında arttığı görülmüştür<sup>(4,5,16,25)</sup>. 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,

kalanlarının ise akciğer enfeksiyonu ve viral enfeksiyon geçirdiği bulunmuştur<sup>(4)</sup>. Hastalık insidansının sonbahar ve kış aylarında artması, bildirilen olguların %80'inde enfeksiyon bulgularının gözlenmesi nedeniyle multifaktöryel bir durum olan geçici hiperfosfatazemi enfeksiyonların tetiklediği düşünülmektedir<sup>(4,7)</sup>.

Çocukluk çağı selim geçici hiperfosfatazeminin, kronik idiyopatik hiperfosfatazemi ve selim ailesel hiperfosfatazemi ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Kronik idiyopatik hiperfosfatazemi çocuklarda ender görülen, yaygın, simetrik, ilerleyici kemik deformitelerinin olduğu, serum ALP ve idrar hidroksiprolin düzeylerinde artış saptanan jeneralize bir iskelet displazisidir<sup>(26,27)</sup>. Hastamızda serum ALP yüksekliği dışında bu klinik ve laboratuvar bulgularının hiç birisi yoktu. Selim ailesel hiperfosfatazemi ise otozomal dominant geçiş gösterir ve serum ALP yüksekliğinin devam etmesi ile karakterizedir<sup>(28)</sup>. Hastamızın anne ve babasının ALP değerlerinin normal sınırlarda olması ve serum ALP değerlerinin normal aralığa gerilemesi nedeniyle ailesel hiperfosfatazemi düşünülmüdü.

## SONUÇ

Çocukluk çağı selim geçici hiperfosfatazemi hastanın klinik bulguları ile ilişkisiz, aşırı derecede ALP yüksekliği saptanması nedeniyle hekim ve aileleri endişeye sürükleyebilen ancak tamamen zararsız ve geçici bir durumdur. Bu durumun benign olduğunun bilinmesi klinisyenleri ve aileleri ciddi bir psikolojik stresten kurtaracağı gibi, gereksiz ve pahalı birçok tetkikin yapılmasını önleyecektir.

## KAYNAKLAR

1. Arıkan C, Arslan MT, Tumgor G, Cakir M, Aydogdu S. Çocukluk çağı benign geçici hiperfosfatazemi. *J Curr Pediatr* 2007;5:96-98.
2. Gualco G, Lava SA, Garzoni L, Simonetti GD, Bettinelli A, Milani GP, et al. Transient benign hyperphosphatasemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:167-171. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182922807>
3. Rosalki SB, Foo Y. Transient benign hyperphosphatasemia of infancy: four new cases, and a suggested etiology. *Clin Chem*

- 1980;26:1109-1110.
4. Garty BZ, Nitzan M. Benign transient hyperphosphatasemia. *Isr J Med Sci* 1994;30:66-69.
  5. Tolaymat N, de Melo MC. Benign transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. *South Med J* 2000;93:1162-1164.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00007611-200093120-00004>
  6. Crofton PM. What is the cause of benign transient hyperphosphatasemia? A study of 35 cases. *Clin Chem* 1988;34:335-340.
  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;33:215-218.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-695X.2002.tb00593.x>
  8. Lin CW, Yin PL, Cheng KS. Incidence and clinical manifestations of Campylobacter enteritis in central Taiwan. *Chin Med J* 1998;61:339-345.
  9. 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 Nut* 1998;27:488.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00005176-199810000-00119>
  10. Posen S, Lee C, Vines R, Kilham H, Latham S, Keefe JF. Transient hyperphosphatasemia of infancy - an insufficiently recognized syndrome. *Clin Chem* 1977;23:292-294.
  11. 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;40:1780-1782.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.04.011>
  12. O'Riordan S, Baker AJ, Sherwood RA. Isoenzyme characterization in isolated elevation of alkaline phosphatase after liver transplantation in children. *Transplantation* 2002;74:1030-1034.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200210150-00023>
  13. Ranchin B, Villard F, Andre JL, Canterino I, Said MH, Boisson RC, et al. Transient hyperphosphatasemia after organ transplantation in children. *Pediatr Transplantation* 2002;6:308-312.  
<http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3046.2002.02016.x>
  14. Arıkan C, Arslan MT, Kılıç M, Aydoğdu S. Transient Hyperphosphatasemia After Pediatric Liver Transplantation. *Pediatr Int* 2006;48:390-392.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2006.02226.x>
  15. 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;33:313-318.
  16. Crofton PM. What is the cause of benign transient hyperphosphatasemia? A study of 35 cases. *Clin Chem* 1988;34:335-340.
  17. Morell AG, Gregoriadis A, Scheinberg IH, Hickman J, Ashwell G. The role of sialic acid in determining the survival of glycoproteins in the circulation. *J Biol Chem* 1971;246:1461-1467.
  18. 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;139:736-740.  
<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140090098042>
  19. Kruse K, Kracht U. Isolated elevation of serum alkaline phosphatase. *Dtsch Med Wochenschr* 1985;110:669-674.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1068885>
  20. Nicholson JF, Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures. In Behrman RE, Kliegman MD, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Saunders; 2004. p: 2411.
  21. Fleisher GA, Eickelberg ES, Elveback LR. Alkaline phosphatase activity in the plasma of children and adolescents. *Clin Chem* 1977;23:469+472.
  22. Bach U. Behavior of serum alkaline phosphatase in prematurity, rickets and spasmophilia. *Z Kinderheilkd* 1954;74:593-609.  
<http://dx.doi.org/10.1007/BF00436256>
  23. Posen S, Kilham H, Latham S, Lee R, Keefe JF. Transient hyperphosphatasemia of infancy an insufficiently recognized syndrome. *Clin Chem* 1977;23:292-294.
  24. Carrol AJ and Coakley JC. Transient hyperphosphatasemia: An important condition to recognize. *J Paediatr Child Health* 2001;37:359-362.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1754.2001.00686.x>
  25. 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.
  26. Antoniadis K, Karakasis D, Kapetanos G, Lasaridis N, Tzarou V. Chronic idiopathic hyperphosphatasemia. Case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:200-204.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0030-4220\(93\)90205-I](http://dx.doi.org/10.1016/0030-4220(93)90205-I)
  27. Dundar B, Turedi A, Comak E. Selim gecici hiperfosfatazemili bir vaka. *Çocuk Dergisi* 2005;5:66-67.
  28. Siraganian PA, Mulvihill JJ, Mulivor RA, Miller RW. Benign familial hyperphosphatasemia. *JAMA* 1989;261:1310-1312.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1989.03420090074034>