

## Hyperfosfatasemi hos barn

Christer Reigstad Aase<sup>1,2</sup>, Per Børresen<sup>3</sup>, Dag Roness<sup>3</sup>, Robert Bjerknes<sup>2</sup>

<sup>2</sup>Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland sykehus, 5021 Bergen og <sup>3</sup>Barneavdelingen, Fylkessjukehuset i Haugesund, 5500 Haugesund.

### Innledning

Måling av serumkonsentrasjonen av alkalisk fosfatase (ALP) er en laboratorieprøve som bestilles relativt hyppig ved mistanke om sykdom hos barn. Hovedsakelig brukes den i utredning og kontroll av sykdom i lever og galleveier og skjelettsykdom. Funn av en forhøyet serumkonsentrasjon vil som regel føre til omfattende utredning. Vi ønsker derfor å minne om to benigne tilstander hvor ALP er forhøyet, henholdsvis transitorisk hyperfosfatasemi og benign familiær hyperfosfatasemi. Den transitoriske hyperfosfatasemi ses fortrinnsvis hos barn i alderen to måneder til tre år (1). Den familiære hyperfosfatasemi ses i alle aldre (2). Det antas at dette er to helt atskilte tilstander med ulik etiologi. Det som imidlertid karakteriserer dem begge, er at man finner en forhøyet konsentrasjon av ALP uten at barnet har sykdom i lever, galleveier eller skjelett som kan forklare enzymøkningen. Tilstandene er sjeldne, men det er viktig å kjenne til dem som differensialdiagnostiske muligheter ved funn av forhøyet konsentrasjon av ALP hos barn. Begge tilstandene er lette å diagnostisere. Ved å stille diagnosen på et tidlig stadium i utredningen skapes mindre bekymring og usikkerhet, samt at man kan spare barnet for unødvendig og kostbar utredning.

<sup>1</sup>: Korrespondanse til:  
Stud.med. Christer Reigstad Aase  
Vognstølen 18A  
5096 Bergen  
E-post: craase@hotmail.com  
eller  
Professor Robert Bjerknes  
E-post: bjer@haukeland.no

### Kasuistikker

#### Pasient 1

Jente, adoptivbarn fra Kina. Da hun var 14 måneder gammel, ble hun innlagt i sykehus for en operativ ganelukning. Ved preoperativ undersøkelse var hun klinisk frisk, men det ble påvist klart forhøyet serumkonsentrasjon av ALP på 7241 U/L (referanseområdet hos barn 7-24 mnd: 250-1000 U/L). CRP, ALAT, ASAT, urat, karbamid og elektrolytter var normale, og det ble reist spørsmål om barnet hadde rakitt.

Ved gjennomgang av anamnesen kom det fram at piken tidligere hadde vært frisk, bortsett fra enkelte øvre luftveisinfeksjoner. Hun var hepatitt-B vaksinert og hadde etter ankomst til Norge fått jevnlig vitamintilskudd. Hun hadde normal vekt og hadde vist tilfredsstillende vekstutvikling. Prøve på hepatitt-B virus antistoff var forenlig med tidligere gjennomgått vaksinasjon. Prøver på hepatitt-A virus antistoff, hepatitt-B virus antigen, hepatitt-C virus antistoff og HIV-antistoff var negative. Serumnivåene av 25-hydroxyvitamin D og 1,25-dihydroxyvitamin D var normale, og røntgenbildet av venstre hånd viste ingen tegn til rakitt. Dagen etter at det første gang ble påvist forhøyet verdi av ALP, tok man en ny prøve. Konsentrasjonen var da sunket til 6313 U/L.

Ved utskrivning, ni dager etter innleggelsen, var ALP sunket til 2104 U/L, mens etter 6 uker var konsentrasjonen kommet innenfor normalområdet. Man konkluderte med at piken hadde hatt en transitorisk hyperfosfatasemi.

#### Pasient 2

Gutt som tre år gammel ble henvist til poliklinisk vurdering på grunn av dårlig appetitt. Han hadde over en periode på omlag et halvt år utviklet tiltakende appetittløshet, økende grad

av slapphet og redusert aktivitetsnivå. I følge foreldrene hadde gutten nå hyppigere avføring enn før og avføringen var også blitt løsere, imidlertid hadde han vist tilfredsstillende vekt- og lengdeutvikling.

Den kliniske undersøkelsen viste normale organforhold, men det ble bemerket at han var noe blek. Blodprøve viste en serumkonsentrasjon av ALP på 6900 U/L (referanseområdet for barn 25 mnd-10 år: 250-800 U/L). Bl.a. på bakgrunn av dette ble gutten lagt inn med spørsmål om rakitt.

Som ledd i utredningen ble det rekvirert en rekke laboratorieprøver: Hb, TPK, LPK, CRP, Ca, PTH, kalsitonin, albumin, ASAT, ALAT, ALP,  $\gamma$ GT, bilirubin, kreatinin, urea, urin-Ca, TSH og fT-4. Bortsett fra den sterkt forhøyede verdien av ALP og en grenseverdi av kalsitonin, var alle prøvene normale. Røntgen total-skjelett, røntgen thoraks, CT-caput og røntgen av venstre hånd viste ikke patologi. Ved isoenzymbestemmelse ble det påvist økt aktivitet av både lever- og skjelettisoformene av ALP, med dominans av skjelettisoformen. Kalsitonin ble kontrollert og funnet normal, mens ultralyd av glandula thyreoidea kun viste en liten kolloid cyste.

Ved utskrivning etter en uke var konsentrasjonen av ALP sunket til 6300 U/L, og etter 7 uker var konsentrasjonen av ALP kommet innenfor normalområdet. Guttens allmenntilstand var da vesentlig bedret med tilnærmet normalisert appetitt og aktivitetsnivå. Man konkluderte med at gutten hadde hatt en transitorisk hyperfosfatosemi.

## Bakgrunn

Alkaliske fosfataser er en gruppe membranbundne enzymer som finnes i praktisk talt alt vev i kroppen, men de forekommer i spesielt høye konsentrasjoner i tarmepitel, nyretubuli, benvev (osteoblaste), lever og placenta (3). Det er påvist flere isoenzymer, hvor de fire viktigste er uspesifikke-, intestinale-, placentale- og placentalliknende alkaliske fosfataser. Det uspesifikke isoenzymet har igjen tre isoformer: Benevnt lever, skjelett og nyre (4). Det aller meste av enzymaktiviteten som finnes i serum kommer fra lever- og skjelettisoformene. Hos barn og ungdom er aktiviteten av skjelettisoformen høyere enn hos voksne. I voksen alder

bidrar lever- og skjelettisoformene omtrent like mye til den totale aktiviteten i serum. Økt enzymaktivitet av leverisoformen er assosiert med sykdom i lever og galleveier, samt ved inntak av enkelte levertoksiske medikamenter (Tabell 1). Økt aktivitet av skjelettisoformen ses bl.a. ved vekst og ved sykdom med økt osteoblastaktivitet. Økning av det placentale isoenzymet er først og fremst knyttet til graviditet, men kan også sees ved ektopisk produksjon i neoplastisk vev.

Det finnes fire ulike genetiske loci som koder for isoenzymene (5). Genet for den uspesifikke formen sitter på kromosom 1, mens genene for den intestinale, den placentale og den placenta-liknende formen sitter på kromosom 2. ALP synes å være fysiologisk aktivt kun når det er bundet til plasmamembraner i vevene. Det foregår hele tiden en utskiftning hvor ALP skilles ut fra sirkulasjonen samtidig som det nydannes i vevene. Man antar at nedbrytningen skjer ved at enzymene tas opp fra sirkulasjonen av hepatocytene.

## Transitorisk hyperfosfatosemi

En benign tilstand med forbigående forhøyet konsentrasjon av ALP i serum hos barn, ble beskrevet første gang av Bach i 1954 (6). Siden da er tilstanden rapportert hos over 400 barn (7). Det karakteristiske for denne tilstanden er en kraftig stigning i serumkonsentrasjonen av ALP, hvor stigningen ikke kan assosieres med sykdom i lever, galleveier eller skjelett. Tilstanden finnes først og fremst hos barn i alderen to måneder til tre år (1). Ved en gjennomgang av 114 tilfeller av transitorisk hyperfosfatosemi, fant Stein et al. (8) at alderen varierte fra to måneder til 4,5 år, med en median alder på 16 måneder. Det er ingen kjønnsforskjell i hyppighet (8). Det er rapportert om noen få tilfeller blant voksne (9, 10). Den totale ALP øker vanligvis opp til mellom fem og 30 ganger øvre referanseverdi for voksne (referanseområde 80-275 U/L) (8). Imidlertid er det i enkelte tilfeller blitt observert betydelig høyere verdier (11). Stigningen er forbigående, og ALP normaliserer seg vanligvis i løpet av 16 uker. I de fleste tilfellene er det observert en økning av både lever- og skjelettisoformene.

Forekomsten av tilstanden er vanskelig å

anslå, idet forhøyet ALP er påvist også hos en del friske barn uten symptomer, men tilstanden kan synes å forekomme hyppigere enn tidligere antatt (12). Det kliniske bildet varierer sterkt, men det har vist seg at mange av barna har hatt milde gastrointestinale plager som diare og oppkast, samt infeksjoner og andre febertilstander i forkant av påvisningen av høy ALP (8). Lannergård et al. (1) mener at dette trolig skyldes en tilfeldig assosiasjon som er fordi disse symptomene er de hyppigst forekommende sykdommer hos barn.

Etiologien er ukjent, men flere har foreslått at tilstanden kan skyldes et infeksjøs agens, for eksempel virus. Det at så mange av barna hadde gastrointestinale symptomer, førte til at Rosalki og Foo (13) fremsatte hypotesen om at transitorisk hyperfosfatasemi er en respons på

en infeksjon i gastrointestinal-traktus. En av vanskelighetene med denne hypotesen er at man har forhøyede verdier både av lever- og skjelettisoformentene på samme tid. Frank og Kruses kasuistikk fra 1985 (14) støtter imidlertid denne virushypotesen. De beskriver et barn som utviklet en forbigående økning av ALP etter å ha vært i kontakt med et annet barn med transitorisk hyperfosfatasemi. Dette innenfor et tidsrom på fire uker. Det man foreløpig er enige om er at en eller flere av tre mekanismer må være involvert:

- Økt syntese eller frigjøring av enzym fra vevene.
- Aktivering av enzym som normalt forekommer i sirkulasjonen.
- Redusert utskilling av enzym fra sirkulasjonen.

#### Tabell 1

##### Årsaker til hyperfosfatasemi \*)

Transitorisk hyperfosfatasemi
Benign familiær hyperfosfatasemi
Persisterende non-familiær hyperfosfatasemi
Graviditet (økning av placentale isoenzym)
Tilstander i skjelett (økning i skjelettisoforment)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rakitt</li> <li>• Frakturer</li> <li>• Neoplasier i ben</li> <li>• Osteitis deformans (Pagets sykdom)</li> <li>• Osteomalaci</li> <li>• Hyperparathyreoidisme</li> </ul>
Hepatobiliære tilstander (økning i leverisoforment)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitt</li> <li>• Levercirrhose</li> <li>• Hepatotoksisk medikasjon (f.eks. enkelte antikonvulsiva og antibiotika)</li> <li>• Primær levercancer</li> <li>• Levermetastaser</li> <li>• Obstruksjon av galleveiene</li> </ul>
Neoplastisk ektopisk produksjon av ALP (placentale isoenzym)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ovarialcancer</li> </ul>

\*) Modifisert fra referansene (1, 2).

Fordi man ikke har funnet tegn på organskade eller ser økning i konsentrasjonene av andre enzymer blir den første mekanismen lite sannsynlig. På bakgrunn av at tilstanden karakteriseres av en økning i to ulike isoformer, fra to ulike organsystemer, blir også den andre mekanismen lite sannsynlig. Den mest sannsynlige mekanismen synes dermed å være en redusert utskillelse av ALP fra sirkulasjonen (8). Denne teorien støttes av dyrestudier hvor det er funnet støtte for at enkelte virusinfeksjoner kan hemme utskillelsen av enzymer (15).

Ved en oppfølging over en periode på opp til åtte år, er det ikke rapportert om noen form for sekvele etter transitorisk hyperfosfatosemi (16).

## Benign familiær hyperfosfatosemi

Benign familiært forekommende hyperfosfatosemi ble beskrevet første gang i 1979 av Wilson (17). Den tilstanden karakteriseres av en vedvarende forhøyet serumkonsentrasjon av ALP hos to eller flere medlemmer av samme familie. Det skal heller ikke ved denne tilstanden foreligge sykdom i lever, galleveier eller skjelett som kan assosieres til enzymøkningen. Det er ingen spesifikke symptomer forbundet med tilstanden, og den oppdages derfor stort sett tilfeldig (2). Av symptomer som førte til måling av ALP er nevnt blant annet abdominale smerter (17-20), leddplager (2, 21, 22) og irritabel tarm-syndrom (2, 23).

Tilstanden synes å nedarves autosomt dominant, og det er ingen kjønnsforskjeller. Prevalensen er svært lav. Ved en gjennomgang av litteraturen er det omtalt 31 familier til nå (2). Til forskjell fra den transitoriske varianten, forekommer den i alle aldre. Ved isoenzymanalyse, finner man ulike isoenzymmønstre i de ulike familier, men naturlig nok er mønstret det samme hos alle familiemedlemmer. Hyppigst forekommende er økning av det intestinale isoenzymet (11 familier), etterfulgt av økning av skjelettisoforment (8 familier). I flere tilfeller er det registrert en stigning i det intestinale isoenzymet og i lever- og skjelettisoformene på samme tid.

Etiologien er også her ukjent. En hypotese er at det foreligger en mutasjon i et gen som er involvert i syntesen av glykosylfosfatidylinositol (24).

Det er dette fosfolipidet som fester ALP til plasmamembranen. Alternativt kan det tenkes en mutasjon i det genet som koder for den fosfolipasen som spalter glykosylfosfatidylinositol. En økning av dette fosfolipidet ville kunne gi en økt frigjøring av ALP til sirkulasjonen (24).

Det er også beskrevet tre tilfeller av non-familiær persisterende hyperfosfatosemi i litteraturen (25).

## Diskusjon

Dersom man finner en forhøyet serumkonsentrasjon av ALP hos et barn, vil dette oftest skyldes sykdomstilstander i lever, galleveier eller skjelett. Utredningen bør starte på vanlig måte, med en nøyaktig anamnese og en målrettet klinisk undersøkelse. Det er viktig å gjøre en fullstendig medikamentanamnese og inkludere eventuelle vitamintilskudd, da rakitt vil være en aktuell differensialdiagnose. Etterfølges den kliniske undersøkelse av laboratorieprøver (ALAT, ASAT,  $\gamma$ GT, s-Ca, s-P, s-PTH og vitamin D-status), eventuelt supplert med røntgen av skjelett, vil man ha dekket de fleste aktuelle tilstandene (7, 26). Man bør også undersøke om resultatet kan skyldes analysefeil.

I de tilfeller hvor man ikke finner noen forklaring på den observerte enzymøkningen, bør man imidlertid tenke på differensialdiagnosene transitorisk hyperfosfatosemi og benign familiær hyperfosfatosemi. I denne diagnostikken kan man ha nytte av isoenzymbestemmelse. Ved transitorisk hyperfosfatosemi er det i de fleste tilfeller funnet en økning i både leverisoforment og skjelettisoforment. Ved kromatografi har man for leverisoforment funnet en økt anodal mobilitet. Dette sees som et bånd i posisjonen til alfa1/alfa2-globulin. I følge Stein et al. (8) er dette et så karakteristisk funn ved denne tilstanden at det kan brukes som et diagnostisk kriterium. Bakgrunnen for det er at dette isoenzymmønstret aldri er blitt observert ved andre tilstander enn ved transitorisk hyperfosfatosemi. Crofton (12) mener også med at diagnosen transitorisk hyperfosfatosemi kan stilles ut fra kun en enkelt serumprøve, gitt at man finner en økt elektroforetisk mobilitet for leverisoforment.

Dersom både lever- og skjelettisoformene er forhøyede og mobiliteten er økt, kan man derfor med stor sikkerhet si at man står overfor et

tilfelle av transitorisk hyperfosfatase. Man avventer da i om lag 1-3 uker med ny måling av serumkonsentrasjonen av ALP (1,26). Dersom verdien er synkende, gjøres ingen videre diagnostisk utredning. Det gjøres senere målinger med 1-3 ukers mellomrom inntil normalisering. Dersom isoenzymbestemmelse ikke gir det karakteristiske bildet eller ALP-verdiene ikke faller, bør utredningen gjentas. I tillegg undersøker man da om barnet kan ha benign familiær hyperfosfatase. For å oppdage den familiære typen, er det tilstrekkelig med en måling av serumkonsentrasjonen av ALP hos foreldrene og av eventuelle søsken. Dersom denne er forhøyet hos en eller flere, vil man med stor grad av sikkerhet kunne konkludere med diagnosen benign familiær hyperfosfatase. For å bekref-

te dette, tas en isoenzymbestemmelse. Barnet skal da ha samme isoenzymmønster som det man finner hos de andre i familien.

## Konklusjon

Ved økning av serumkonsentrasjonen av ALP hos barn, bør man i tillegg til sykdom i lever, galleveier og skjelett, tenke på differensialdiagnosene transitorisk hyperfosfatase og benign familiær hyperfosfatase. Begge tilstandene er lette å diagnostisere, og isoenzymbestemmelse kan være av nytte i utredningen. Ved å stille diagnosen på et tidlig stadium skapes mindre bekymring og usikkerhet, samt at man kan spare barnet for unødvendig og kostbar utredning.

## Referanser

1. Lannergård A, Dannaeus A, Larsson A. Benign transitorisk hyperfosfatase. *Läkartidningen* 2000; 97:1550-2.
2. Crespo-Pena M, Torrijos-Eslava A, Gijon-Banos J. Benign familial hyperphosphatasemia: A report of two families and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15:425-31.
3. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd edition, W.B. Saunders Company 1994; 830-2.
4. Stakkestad JA, Åsberg A. Brukerhåndbok i klinisk kjemi, Akademisk fagforlag AS, 1996; 61-5.
5. Wolf P. The significance of transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood to the clinician and clinical pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:774-5.
6. Bach U. Das Verhalten der alkalischen Serumphosphatase bei Frühgeborenen, Rachitikern und Spasmophilen. *Z Kinderheilk* 1954; 74:593-609.
7. Kutilek S, Bayer M. Transient hyperphosphatasemia - where do we stand? *The Turkish Journal of Pediatrics* 1999; 41:151-60.
8. Stein P, Rosalki SB, Foo Y, Hjelm M. Transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood. Clinical and biochemical features of 21 cases and a literature review. *Clin Chem* 1987; 33:313-8.
9. Rosalki SB, Foo AY, Went J et al. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood in an adult. *Clin Chem* 1991; 37:1137-8.
10. Onica D, Torssander J, Waldenlind L. Recurrent transient hyperphosphatasemia of infancy in an adult. *Clin Chem* 1992; 38:1913-5.
11. Posen S, Lee C, Vines R, et al. Transient hyperphosphatasemia of infancy - an insufficiently recognized syndrome. *Clin Chem* 1977; 23:292-4.
12. Crofton P. What is the cause of benign transient hyperphosphatasemia? A study of 35 cases. *Clin Chem* 1988; 34:335-40.
13. Rosalki SB, Foo Y. Transient hyperphosphatasemia of infancy: Four new cases and a suggested etiology. *Clin Chem* 1980; 26:1109-10.
14. Frank U, Kruse K. Evidence for infectious origin of isolated transient hyperphosphatasemia. *Eur J Pediatr* 1985; 143:323-4.
15. Mahy BWJ, Rowson KEK, Parr CW. Studies on the mechanism of action of Riley virus. *J Exp Med* 1967; 125:277-88.
16. Kutilek S, Bayer M, Markova D. Prospective follow-up of children with transient hyperphosphatasemia. *Clin Pediatr* 1997; 36:491-2.
17. Wilson JW. Inherited elevation of alkaline phosphatase activity in the absence of disease. *N Engl J Med* 1979; 301:983-4.
18. McEvoy M, Skrabanek P, Wright E, Powell D, McDonagh B. Family with rai-

- sed serum alkaline phosphatase activity in the absence of disease. *BMJ* 1981; 282:1272.
19. Kruse K. Inherited isolated hyperphosphatasemia. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72:833-5.
  20. Abassi V, Colon AR, Schwartz RH. Benign elevation of serum alkaline phosphatase, transient and persistent variety. *Clin Pediatr* 1984; 59:996-7.
  21. Onica D, Rosendahl K, Waldenlind L. Inherited occurrence of a heat stable alkaline phosphatase in the absence of malignant disease. *Clin Chim Acta* 1989; 180:23-34.
  22. Alvarez-Coca J, Lopez-Herce J, Garcia De Frias E. Hiperfosfatemia familiar benigna. *An Esp Pediatr* 1992; 37:331.
  23. Day AP. Benign familial hyperphosphatasemia. *J Clin Pathol* 1994; 47:187-8.
  24. Siraganian PA, Mulvihill JJ, Mulivor RA, Miller RW. Benign familial hyperphosphatasemia. *JAMA* 1989; 261:1310-2.
  25. Asami T, Gomi T, Uchiyama M. Persistent non-familial asymptomatic hyperphosphatasemia: A report on three cases. *Acta Paediatr* 1995; 84:346-8.
  26. Schönau E, Herzog KH, Böhles HJ. Transient hyperphosphatasemia of infancy. *Eur J Pediatr* 1988; 148:264-6.