

Benign övergående hyperfosfatasemi

En orsak till stegring av alkaliskt fosfatas hos barn

Bestämning av alkaliskt fosfatas i serum ingår ofta som en del i patientutredningar. Stegrade nivåer beror oftast på lever- eller skelettsjukdom. Andra vävnader som innehåller rikligt med alkaliskt fosfatas är placenta, tarm och en del tumörer.

En lätt förhöjning av serumalkaliskt fosfatas hos barn är normalfynd och tillskrivs bennybildning. Kraftig höjning av serumalkaliskt fosfatas hos barn i 2–3-årsåldern med stegring av skelettisoenzym och smärtsam skelettdeformation beror däremot på osteoid proliferation tillsammans med osteopeni.

Hos barn finns det även en form av benign övergående stegring av alkaliskt fosfatas med oklar genes. Denna stegring är inte så välkänd och kan därför orsaka diagnostiska svårigheter. Vi rapporterar här två fall av sannolik benign övergående hyperfosfatasemi för att sprida kunskapen om denna differentaldiagnos. Det är viktigt att känna till denna förklaring till alkaliskt fosfatasstegring för att undvika onödiga utredningar.

Barn under 3 års ålder drabbas oftast

Benign övergående stegring av alkaliskt fosfatas i serum (transient hyperphosphatasemia of infancy) beskrevs först 1954 [1]. Sedan dess har det kommit ytterligare ett antal publikationer där man beskriver totalt ca 100–200 fall av denna sjukdom [2, 3]. Sannolikt är dock antalet fall betydligt större då det är rimligt att anta att huvuddelen av fallen inte rapporteras eftersom stegringen

är av övergående natur och inte medför några men för patienten.

Övergående stegring av serumalkaliskt fosfatas är ett syndrom som främst drabbar barn från 2 månader till 3 års ålder. Det finns ett fåtal rapporter om vuxna patienter, varav en svensk rapport som beskrev en 29-årig man [4] med övergående stegring av serumalkaliskt fosfatas. Syndromet karakteriseras av en kraftig stegring (upp till 60 gånger den övre gränsen för referensvärdet) av serumalkaliskt fosfatas. Stegringen är övergående, och nivåerna normaliseras i regel inom två till tre månader. Bortsett från stegringen av alkaliskt fosfatas finns det inga andra kliniska eller biokemiska tecken på lever- eller skelettsjukdom.

Alkaliskt fosfatas ingår ofta i rutin-diagnostiken, vilket i sin tur medför att man ibland kan hitta oväntat höga nivåer. Fynd av patologiska laboratorieprov kan resultera i kostsamma och för patienten besvärliga utredningar, speciellt om det inte finns någon underliggande sjukdom. Det är därför viktigt att vara medveten om förekomsten av detta syndrom med övergående hyperfosfatasemi och att det oftast drabbar barn under 3 års ålder.

Fall 1 – en 15 månader gammal flicka

Vårt först beskrivna fall är en tidigare frisk 15 månader gammal flicka med hereditet för Mb Crohn. Vid sex månaders ålder utreddes hon för en rektal blödning, vilken visade sig vara orsakad av en slemhinneirritation. När hon var fjorton månader insjuknade hela familjen i magsjuka. Flickan tillfrisknade, men någon vecka efter magsjukan notrades kittfärgad avföring och viss viktstagnation. Alkaliskt fosfatas i serum var då 334 µkat/l (referensvärde för barn under 2 år: 0,5–16,0 µkat/l) men kliniskt status var helt normalt. Den kraftiga stegringen av alkaliskt fosfatas var övergående, och vid kontroll två månader senare hade värdet sjunkit till 18,4 µkat/l. S-γ-glutamyltransferas och övriga leverprov var normala. Ultraljudsundersökning av lever, pankreas och gallvägar visade inget patologiskt. Hemoglobin, vita blodkroppar, trombo-

Sammanfattat

- Man bör beakta möjligheten av en benign övergående hyperfosfatasemi när man finner oväntade stegringar av alkaliskt fosfatas hos barn.
- Hos barn under 3 år, utan kliniska tecken till lever- eller skelettsjukdom, kan man nöja sig med att kontrollera barnet kliniskt och ta serumalkaliskt fosfatas och γ-glutamyltransferas om två till tre veckor.

cyter, kreatinin, natrium, kalium, kalcium, parathormon, fosfat och orosomukoid var också normala för åldern. Flickan hade inga förhöjda inflammatoriska markörer eller IgA-antikroppar mot gliadin eller endomysium. Röntgenundersökning av höger hand och vänster fotled visade inget patologiskt.

Analys av alkaliskt fosfatas, isoenzym, visade atypiskt isoenzymmönster förenligt med förändrad mobilitet av skelett- och leverisoenzymer, vilket talar för benign övergående hyperfosfatasemi.

Fall 2 – en 6-månaders pojke

Det andra fallet beskriver en tidigare frisk 6-månaders gosse som i slutet av amningsperioden, vid 4 månaders ålder, flackat av i viktutveckling, men sedan utvecklats normalt. På barnavårdscentralen noterades en gulaktig ton i huden, vilket gav misstanke om ikterus. Patienten remitterades därför till Barnsjukhuset för bedömning. Serumalkaliskt fosfatas var förhöjt till 145 µkat/l. Vid senare kontroll hade värdet sjunkit till 8 µkat/l. Övriga leverprov, inklusive S-γ-glutamyltransferas, och hepatitserologi var normala. Inte heller hos detta barn visade ultraljudsundersökning av lever, pankreas och gallvägar samt röntgen av lungor, höger hand och vänster fotled något patologiskt. Hemoglobin, vita blodkroppar, trombocyter, kreatinin, natrium, kalium, kalcium, fosfat, parathormon, 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ och

Författare

ANDERS LANNERGÅRD

leg läkare, avdelningsläkare, infektionskliniken

ANDERS DANNAEUS

docent, överläkare, Barnmedicin

ANDERS LARSSON

docent, överläkare, avdelningen för klinisk kemi; samtliga vid Akademiska barnsjukhuset, Uppsala.

FAKTARUTA

Orsaker till hyperfosfatasemi

Benigna tillstånd

Bentillväxt

Graviditet

Benign övergående hyperfosfatasemi

Kronisk familjär hyperfosfatasemi (autosomt dominant ärftlighet)

Kronisk icke-familjär hyperfosfatasemi

Patologiska tillstånd

Skelettsjukdomar

Paget's disease

Tumörer i skelettet (primärtumörer eller metastaser)

Osteomalaki

Hyperparatyreoidism

Akromegali

Frakturer

Renal osteodystrofi

Osteodysplasi

Lever sjukdomar

Gallstas

Hepatit

Levercirros

Levertoxiska ämnen

Tumörer i levern

Maligniteter (ektopisk syntes av alkaliskt fosfat)

25-OH-vitamin D3 var samtliga normala. Gossen hade inga tecken på förhöjda inflammationsmarkörer. IgA-antikroppar mot gliadin och endomysium och plasma-aminogram var samtliga normala.

Analys av alkaliskt fosfat, isoenzym, visade fördelning av isoenzymer som vid skelettgenes. Enligt utlåtandet talade dock den höga nivån för benign övergående hyperfosfatasemi.

Många sjukdomar kan ge stegring av alkaliskt fosfat

Stegrade nivåer av alkaliskt fosfat i serum kan bero på många olika typer av sjukdomar (se Faktaruta). Vanligaste orsaken är avflödes hinder i gallgångarna, vilket leder till ökade serumnivåer bl a genom att stasen inducerar syntes av alkaliskt fosfat i gallgångsepitetet. Skelettsjukdomar med ökad osteoblastaktivitet har också ökade nivåer av alkaliskt fosfat. Placenta innehåller alkaliskt fosfat, vilket gör att nivåerna stiger under graviditeten. Vissa tumörer och tarmsjukdomar kan också ge upphov till ökning av tarmfosfat i serum. Det finns också benigna former av stegring av alkaliskt fosfat. Den vanligaste formen är den övergående stegringen av alkaliskt fosfat som beskrivs i detta arbete, men det finns också kroniska former. Det finns både ärftliga och icke-

ärftliga former av kronisk hyperfosfatasemi. Totalt finns det ett 30-tal familjer beskrivna med en autosomt dominant ärftlighet [5]. Orsaken till de höga nivåerna av alkaliskt fosfat är inte känd men skulle kunna vara en mutation i promotorgen som resulterar i en ökad syntes av alkaliskt fosfat. Det finns också fall av kronisk hyperfosfatasemi utan tydlig ärftlighetsgång [6].

Serumalkaliskt fosfat beställs ofta tillsammans med alaninaminotransferas (ALAT) som screening för leverskada och/eller gallstas. Genom att analysen används ofta får man ibland analysresultat som visar höga nivåer utan andra tecken på leverskada. Oftast kompletteras utredningen då med γ -glutamyltransferas som också bör vara stegrad om förändringen beror på lever-/gallsjukdom. Är inte γ -glutamyltransferas stegrad talar det för att fosfatstegringen kommer från någon annan vävnad. En viss ökad frisättning från skelettet kan man normalt förvänta sig hos barn som växer. Kraftigare stegring kan bero på rakit men även på tumörer eller sjukdomar i skelett och tarm. Vid oväntade provresultat bör man alltid överväga om resultatet kan bero på analysfel. De flesta tekniska analysfel ger upphov till falskt låga nivåer av alkaliskt fosfat, och risken att provet skulle förväxlas med ett prov som har så höga alkaliskt fosfatnivåer är sannolikt liten. Förhöjda nivåer av alkaliskt fosfat kan orsakas av makroenzymer. Det mest kända makroenzymet är makroamylasemi, men även alkaliskt fosfat kan bilda högmolekylära komplex [7] med antikroppar eller lipider. Makrofosfatasemi kan diagnostiseras med hjälp av isoenzymbestämning.

Börja med att konstatera om hyperfosfatasemin är benign

Det är viktigt att överväga om hyperfosfatasemin är benign och övergående och i dessa fall avvakta med ytterligare utredningar, som kan vara omfattande och besvärliga, om patienten inte har kliniska fynd eller några symtom som talar för att fosfatstegringen kommer från ett specifikt organ. Patienter med benign hyperfosfatasemi har normala serumnivåer av kalcium och fosfat. Enligt vissa studier skulle isoenzymmönstret vara ett bra diagnostiskt test för benign hyperfosfatasemi då dessa patienter har ett isoenzymmönster med förändrad vandring [2, 8]. Detta har dock inte gått att upprepa i andra studier [9]. En del av patienterna har också stegringar av γ -glutamyltransferas. Skillnaderna i resultat kan bero på att man använt sig av olika tekniker vid isoenzymbestämningarna. Då den beställande doktorn i regel inte vet vilken metod som används vid isoenzymbestäm-

ningen medför detta att en isoenzymanalys har varierande diagnostiskt värde. Det kan också tyda på att hyperfosfatasemin kan ha flera olika ursprung. Barnen har också väldigt varierande symtom, men det är vanligt med infektioner/feber och gastrointestinala störningar. Detta skulle dock kunna bero på att dessa sjukdomar är vanligt förekommande hos barn. Kittfärgad avföring är också ett relativt vanligt fynd hos barn med magsjuka.

Orsaken inte klarlagd

Hur vanlig denna form av stegring av alkaliskt fosfat är, är svårt att uttala sig om. I litteraturen finns endast 100–200 fall beskrivna trots att syndromet sannolikt är relativt vanligt. Asanti och medarbetare [10] rapporterade att 1–2 procent av friska spädbarn hade stegrade nivåer av alkaliskt fosfat. Orsaken till hyperfosfatasemin är inte klarlagd. En möjlig genes kan vara en ökad syntes av alkaliskt fosfat orsakad av vitamin D-metaboliter och en minskad leverelimination på grund av ett ökat innehåll av sialinsyra i enzymet [3].

Hos båda de barn som beskrivits fann vi kraftigt förhöjda nivåer av alkaliskt fosfat som spontant normaliserades under några veckor. Inget av barnen hade några tecken till lever- eller skelettskada. Bara i det ena fallet fann man ett isoenzymmönster med förändrad vandring. Detta är i linje med tidigare publicerade arbeten, där några grupper har rapporterat att patienterna har ett isoenzymmönster med förändrad mobilitet, medan andra grupper inte kunde finna detta.

Sammanfattning

Man bör beakta möjligheten av en benign övergående hyperfosfatasemi när man finner oväntade stegringar av alkaliskt fosfat utan kliniska tecken till lever- eller skelettsjukdom hos barn. Hos barn under 3 år kan man nöja sig med att kontrollera barnet kliniskt och ta om serumalkaliskt fosfat och γ -glutamyltransferas om två till tre veckor. Därigenom kan man undvika onödiga utredningar, vilka kan vara besvärliga för barnet.

Referenser

1. Bach U. Das Verhalten der alkalischen Serum-phosphatase bei frühgeborenen, Rachitern und Spasmophiulen. Z Kinderheilk 1954; 74: 593-609.
2. Kutilek S, Bayer M, Markova D. Prospective follow-up of children with transient hyperphosphatasemia. Clin Pediatr 1997; 36: 491-2.
3. Wolf PL. The significance of transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood to the clinician and clinical pathologist. Arch Pathol Lab Med 1995; 119: 774-5.

4. Onica D, Torssander J, Waldenlind L. Recurrent transient hyperphosphatasemia of infancy in an adult. *Clin Chem* 1992; 38: 1913-5.
5. Crespo-Pena M, Torrijos-Eslava A, Gijón-Banos J. Benign familial hyperphosphatasemia: A report of two families and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 425-31.
6. Asami T, Gomi T, Uchiyama M. Persistent non-familial asymptomatic hyperphosphatasemia: A report on three cases. *Acta Paediatr* 1995; 84: 346-8.
7. Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: Biochemical characterization, clinical significance, and laboratory detection. *Clin Chem* 1989; 35: 2261-70.
8. Weiber H, Fex G, Lindberg T, Skude G. Atypical, anodally migrating alkaline phosphatase isoenzyme in children and its relation to abdominal symptoms. *Clin Chem* 1983; 29: 594-5.
9. 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.
10. 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.

Adv Immunol, Adv Parasitol, Adv Virus Res, AIDS, Am J Clin Nutr, Am J Epidemiol, Am J Hum Genet, Am J Obstet Gynecol, Am J Pathol, Am J Physiol, Am J Psychiatry, Am J Respir Cell Mol Biol, Am J Respir Crit, Am J Surg Pathol, Am Trop Med Hyg, Anesth Analg, Anesthesiology, Ann Intern Med, Ann Neurol, Ann Surg, Annu Rev Cell, Annu Rev Immunol, Annu Rev Microbiol, Annu Rev Neurosci, Annu Rev Nutr, Annu Rev Pharmacol, Arch Dermatol, Arch Gen Psychiatry, Arch Ophthalmol, Arch Phys Med Rehabil, Arterioscl Throm Vas Biol, Arthritis Rheum, Behav Brain Sci, Biol Reprod, Blood, Bone Marrow Transplant, Brain, Brain Pathol, CA Cancer J Clin, Cancer Causes Control, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, Cancer Gene Ther, Cancer Res, Cardiovasc Res, Cell, Circ Res, Circulation, Clin Exp Allergy, Clin Microbiol Rev, Clin Oral Implants Res, Clin Pharmacokinetics, Clin Pharmacol Ther, Crit Care Med, Crit Rev Food Sci Nutr, Crit Rev Toxicol, Curr Opin Cell Biol, Dev Dyn, Diabetes, Drug Dev Res, Drugs, Ear Hear, EMBO J, Endocr Rev, Epidemiology, Evol Biol, FASEB J, Fertil Steril, Gastroenterology, Gene Dev, Gut, Gynecol Oncol, Hepatology, Hum Mol Genet, Hum Reprod, Immunity, Immunol Today, Int J Androl, Invest Ophthalmol Vis Sci, J Allergy Clin Immunol, J Am Coll Cardiol, J Am Geriatr Soc, J Am Soc Nephrol, J Androl, J Biol Chem, J Biomed Mater Res, J Bone Joint Surg Am, J Bone Miner Res, J Cell Biol, J Cereb Blood Flow Metab, J Clin Invest, J Clin Oncol, J Clin Psychopharmacol, J Exp Med, J Gen Physiol, J Gerontol, J Infect Dis, J Invest Dermatol, J Investig Med, J Med Chem, J Natl Cancer Inst, J Neuropathol Exp Neurol, J Nucl Med, J Pediatr, J Physiol (London), J Pineal Res, J Thorac Cardiovasc Surg, J Trauma, J Vasc Surg, J Virol, JAMA, Kidney Int, Lancet, Laryngoscope, Magn Reson Med, Magn Reson Quart, Med Decis Making, Med Res Rev, Microbiol Rev, Mol Cell Biol, Mol Cell Endocrinol, Mol Cell Mol Endocrinol, Nature, Nat Genet, Nat Med, Neuron, N Engl J Med, Ophthalmology, Osteoporos Int, Proc Natl Acad Sci U S A (PNAS), Pain, Parasitol Today, Pediatr Res, Pediatr Pharmacol Rev, Physiol Rev, Phys Ther, Prog Retin Eye Res, Psychophysiology, Radiology, Rev Physiol Biochem Pharmacol, Rheum Dis Clin North Am, Science, Stat Med, Trans R Soc Trop Med Hyg, Transplantation, Trends Biochem Sci, Trends Biotechnol, Trends Cardiovasc Med, Trends Cell Biol, Trends Genet, Trends Neurosci, Trends Pharmacol Sci.

Forskare!

Meddela Läkartidningen när Du har fått ett manuskript publicerat i en välrenommerad internationell tidskrift med hög impact-faktor. Vi kommer då att publicera Din egen sammanfattning av arbetet på vår nya nyhetssida.

Definitionen för »tidskrifter med hög impact-faktor!» är att tidskriften finns med på ISI's lista över tidskrifter som har högst impact-faktor inom respektive medicinskt ämnesområde, eller finns med på listan över de 15 tidskrifter som har högst impact-faktor oberoende av ämnesområde. En komplett förteckning finner Du på



www.kib.ki.se/info/pub/journal_se.html

Gör så här: Skriv en kort sammanfattning av arbetet (200 till 300 ord) med tonvikt på resultat och betydelse. Använd formuleringar som kan förstås av alla läkare oberoende av special-