

## Casuïstiek

## Een zeldzaam voorkomende vorm van sterk verhoogde alkalische fosfatase activiteit

J.C.J.M. SWAANENBURG<sup>1</sup>, E.S.J.M. de BONT<sup>2</sup> en W.H.J. van LUYK<sup>2</sup>

Het geconfronteerd worden met onverwachte bevindingen is een aspect, waar eenieder vroeg of laat mee in aanraking komt. Dat dit soms zeer extreme waarden aan kan nemen, blijkt uit de volgende ziektegeschiedenis, waar bij een patiëntje als enig afwijkend resultaat een zeer hoge waarde van de alkalische fosfatase activiteit wordt gevonden.

Trefwoorden: hyperfosfasemie; pediatrie

**Ziektegeschiedenis**

Een 2-jarig meisje wordt door de huisarts ingestuurd in verband met de klacht van slaperigheid en verminderde aanspreekbaarheid. Er is weinig contact met haar te krijgen en haar aandacht is niet vast te houden. Voordien is zij altijd gezond geweest en gevaccineerd volgens schema. Zij gebruikte geen medicijnen en maakte een normale neurologische ontwikkeling door. Bij lichamelijk onderzoek werd een verminderd bewustzijn en een temperatuur van 38,7 °C gevonden. De buik en de extremiteiten waren normaal. Bij oriënterend bloedonderzoek (tabel 1) werd een leucocytose, verhoogde bezinking, alsmede een zeer sterk verhoogde alkalische fosfatase activiteit (2780 U/l) gevonden. Het onderzoek van de liquor cerebrospinalis toonde een lichte celverhoging en een normale glucose- en eiwitconcentratie. De liquorkweken waren negatief. Op grond van het klinisch beeld en het oriënterend laboratoriumonderzoek werd de diagnose (virale) encephalitis gesteld, waarvan zij voorspoedig herstelde.

Opmerkelijk bij het laboratoriumonderzoek was de extreem hoge activiteit van het alkalische fosfatase. Differentiaal diagnostisch moet gedacht worden aan bot- en leverpathologie (hyperparathyreoïdie, osteomalacie, botmaligniteiten, rachitis, (virale) hepatitis, cholestase, excessieve vitamine D intake). De handwortelfoto liet een normale kalkhoudende botstructuur zien.

**Beschouwing**

De opmerkelijke, extreem hoge alkalische fosfatase activiteit bij dit patiëntje is meerdere malen vastgesteld. Patiëntverwisselingen zijn uitgesloten door de

analyse te herhalen, nadat opnieuw bloed was afgenomen. De bepaling is in eerste instantie uitgevoerd met een methodiek (AMP-buffer, 37°C) gebaseerd op de 'droge' chemie (Ektachem 700, Kodak). Om artefacten, die mogelijk het gevolg zijn van het meetprincipe, uit te sluiten, is de bepaling ook uitgevoerd met een methodiek (AMP-buffer, 37°C) gebaseerd op de 'natte' chemie (SMA-C, Bayer). De hoge activiteit is ook bevestigd via iso-enzym elektroforese (agar-gel, figuur 1), waarbij een zeer sterke intensiteit van de banden werd gevonden. De botband was verhoogd t.o.v. normaal bij volwassenen gevonden waarden, maar normaal voor kinderen; de leverband was echter zeer sterk verhoogd. Er werden geen afwijkende patronen geconstateerd in de zin van banden op onverwachte plaatsen. Ernstige primaire en secundaire bot- en leverpathologie zijn uitgesloten (tabel 1).

Differentiaal diagnostisch zijn als mogelijke verklaring voor de hoge alkalische fosfatase activiteit vervolgens diverse mogelijkheden overwogen: een

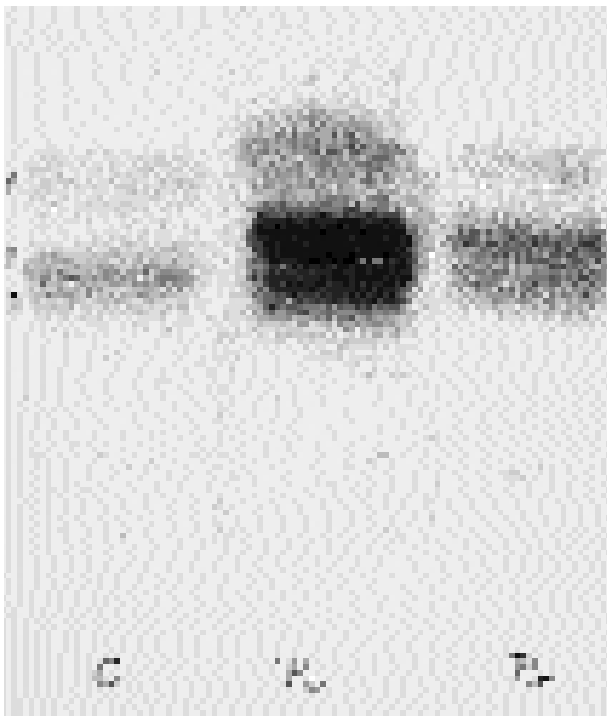
**Tabel 1.** Resultaten van het laboratoriumonderzoek

Naam bepaling	waarde patiëntje	referentiewaarden	
<i>Bloed:</i>			
Leucocyten	14,6	4,0-11,0	10 <sup>9</sup> /l
Hemoglobine	7,5	7,4-9,9	mmol/l
Hematocriet	0,36	0,37-0,47	l/l
Trombocyten	505	150-350	10 <sup>9</sup> /l
Bezinking	30	10	mm/h
Natrium	137	132-144	mmol/l
Kalium	4,6	3,6-4,8	mmol/l
Chloor	102	98-107	mmol/l
Ureum	2,6	3,3-6,7	mmol/l
Kreatinine	38	25-60	µmol/l
Alkalische Fosfatase	2780	90-250	U/l
ASAT	27	0-40	U/l
ALAT	21	0-30	U/l
Calcium	2,44	2,25-2,75	mmol/l
Anorg. Fosfaat	1,43	1,25-1,75	mmol/l
Totaal Eiwit	73	63-79	g/l
Albumine	43	34-47	g/l
gamma GT	10	0-45	U/l
Cholinesterase	2310	1900-3800	U/l
Glucose	4,8	4,0-5,4	mmol/l
<i>Liquor cerebrospinalis:</i>			
Kleur	GB		
Helderheid	GB		
Leucocyten	162/3	/3.10 <sup>6</sup> /l	
Erythrocyten	0	/3.10 <sup>6</sup> /l	
Eiwit	0,23	g/l	
Glucose	3,3	mmol/l	

Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium<sup>1</sup> en Beatrix Kinderkliniek<sup>2</sup>, Academisch Ziekenhuis Groningen

Correspondentie: Drs. J.C.J.M. Swaanenburg, Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis Groningen, Oostersingel 59, 9713 EZ Groningen.

Ingekomen: 02.01.95



**Figuur 1.** Resultaten van de iso-enzym elektroforese. De banden ter hoogte van 1,2,3 betreffen resp. albumine, lever- en botband. C, P<sub>0</sub> en P<sub>5</sub> betreffen de controle, het patiënteserum onverdund en het patiënteserum 5x verdund.

familiaire benigne hyperfosfatase, een alkalische fosfatase macro-enzym en een zeldzaam voorkomende "transient hyperfosfatase of infancy" (3). De familiale benigne hyperfosfatase is een aandoening, die autosomaal dominant overerft, geen verdere diagnostiek behoeft en voor zover momenteel bekend is geen (klinische) consequenties heeft.

Het onderzoek van de familie (vader, moeder en broertje van 5 jaar) leverde geen afwijkende bevindingen op. In het serum van de vader werd een activiteit van 74 U/l gevonden (referentie waarde tot 120 U/l), in het serum van de moeder een activiteit van 58 U/l en in dat van het broertje van 161 U/l. Op grond van deze resultaten werd de familiale benigne hyperfosfatase uitgesloten.

In de literatuur worden verschillende vormen van alkalische fosfatase macro-enzymen beschreven. De meest voorkomende is die van het enzym gebonden aan immunoglobuline G. Daarnaast is er de mogelijkheid van binding aan andere immunoglobulinen en complexering als gevolg van binding aan membraan fragmenten of lipoproteïne X (4). Het bestaan van alkalische fosfatase macro-enzymen kon niet aannemelijk worden gemaakt via metingen in het supernatant na menging van patiënteserum en PEG-oplossingen tot een eindconcentratie van 6 gram per liter. Als controle zijn sera van patiënten met normale en verhoogde alkalische fosfatase activiteiten op dezelfde wijze behandeld.

Bij uitsluiting van de familiale aandoening en de alkalische fosfatase macro-enzymen werd geconcludeerd, dat hier sprake leek te zijn van een "transient hyperfosfatase of infancy". In 1977 hebben Posen et al. (5) een ziektebeeld beschreven met een solitair verhoogd alkalische fosfatase en de naam 'transient hyperphos-

phatasemia of infancy' gegeven. De waarden van de alkalische fosfatase activiteit kunnen in de orde van grootte van 20 maal verhoogd zijn (3,5,6). De leeftijd van de beschreven kinderen ligt tussen de 5 maanden en 3 jaar (3). Bij sommige kinderen is een hoog alkalische fosfatase een toevallsbevinding, sommigen komen bij een kinderarts i.v.m. 'failure to thrive' (5,6). Over het uitlokkend moment van de 'transient hyperfosfatase' bestaan slechts speculaties, zoals een virale infectie o.a. van het maagdarmkanaal.

De mogelijke oorzaken van de hoge activiteit kunnen worden onderverdeeld in een hoge release vanuit de lever als gevolg van overstimulatie (enzym inductie), een verminderde klaring, of een combinatie van beide effecten. Een overstimulatie van de lever lijkt de meest waarschijnlijke (7).

Het alkalische fosfatase dient na ca. 2-3 maanden nogmaals gecontroleerd te worden (8). Als de activiteit dan nog steeds verhoogd is, moet toch gedacht worden aan familiale benigne hyperfosfatase (1,2).

Bij poliklinische controle 5 maanden later bleek de alkalische fosfatase activiteit in het bloed van het patiëntje genormaliseerd (216 U/l) te zijn. Het is dus inderdaad aannemelijk, dat er hier sprake is geweest van een "transient hyperfosfatase of infancy".

#### Literatuur

1. Wilson JW. Inherited elevation of alkaline phosphatase activity in the absence of disease. *N Eng J Med* 1979; 18: 983-984.
2. McEvoy M, Skrabanek P, Wright E, Powell D, McDonagh B. Family with raised serum alkaline phosphatase activity in the absence of disease. *BMJ* 1981; 282: 1272.
3. Nathan E. Transient hyperphosphatasemia of infancy. *Acta paediatr scand* 1980; 69: 235-238.
4. Sturk A, Sanders GTB. Macro Enzymes: Prevalence, Composition, Detection and Clinical Relevance. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 65-81.
5. Posen S, Lee C, Vines R, Kilham H, Lalham S, Keele JF. Transient hyperphosphatasemia of infancy - an insufficiently recognized syndrome. *Clin Chem* 1977; 23: 292-294.
6. Lockitch G, Pudek MR, Halstead AC. Isolated elevation of serum alkaline phosphatase. *J Pediatr* 1984; 105: 773-775.
7. Tietz NW. *Textbook of Clinical Chemistry*. WB Saunders Company, 1994.
8. Eckhardt PG, Heymans HSA, Kneepkens CMF. Passagere hyperfosfatase bij zuigelingen en peuters. *Tijdschr Kindergeneesk* 1986; 54: 12-15.

#### Summary

*An anomalous form of raised alkaline phosphatase activity. Swaanenburg JCJM, Bont ESJM de, Luyk WHJ van. Ned Tijdschr Klin Chem 1995; 20: 217-218.*

Remarkable from a two-year old girl suffering of a viral encephalitis was a solely extreme raised alkaline phosphatase activity. With different analytical techniques the exceptional activity was confirmed. Several causes as hyperparathyroidism, osteomalacia, tumors of the bones, rachitis, (viral) hepatitis, cholestase, excessive vitamin D intake, familial benign hyperphosphatasemia and alkaline phosphatase macro-enzyme were considered and excluded. The final diagnosis was 'transient hyperphosphatasemia of infancy'. The pathophysiology is unknown. After 2-3 months the alkaline phosphatase activity should be returned to normal ranges.

*Key-words: alkaline phosphatase; transient hyperphosphatasemia of infancy*