

Tranzitorní hyperfosfatazemie

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.¹, MUDr. Jan Papež¹, MUDr. Zdeňka Ráčilová², MUDr. Tereza Pinkasová¹

¹Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

²Klinika dětské radiologie LF MU a FN Brno

Tranzitorní hyperfosfatazemie (TH) je charakterizována izolovaným zvýšením sérové koncentrace alkalické fosfatázy (ALP-s) při současné absenci klinických a laboratorních nálezů dokládajících onemocnění jater nebo skeletu. TH se nejčastěji popisuje u dětí v průběhu prvních pěti roků života. Zvýšení ALP-s je u TH přechodné a během několika měsíců se koncentrace vrací do normálního rozmezí hodnot. TH nevyžaduje žádnou léčbu. Je uveden klinický průběh TH u batolete a přehled literárních údajů. Dětské lékaři by měli na TH v rámci diferenciálně diagnostických úvah pomýšlet, neboť diagnostika je relativně jednoduchá a děti není nutné zatěžovat některými složitými a náročnými vyšetřovacími analýzami.

Klíčová slova: alkalická fosfatáza, tranzitorní hyperfosfatazemie, dětský věk.

Transient hyperphosphatasemia

Transient hyperphosphatasemia (TH) of infancy and childhood is a temporary and isolated increase of serum alkaline phosphatase (ALP-s) activity occurring without obvious cause usually during the first five years of life. The diagnosis of TH is established after finding of a transient but marked ALP-s elevation in the absence of clinical or laboratory findings of bone or liver disease. ALP-s returns to normal in a few months. TH has not been found to be life-threatening and is classified as a benign phenomenon. We report a clinical case of a toddler with TH and a literature review. This condition should be recognized by pediatricians in order not to put patients through lengthy, expensive and unnecessary investigation.

Key words: alkaline phosphatase, transient hyperphosphatasemia, childhood.

Pediatr. praxi 2012; 13(4): 252–254

Úvod

Současná snadná dostupnost a široký rozsah laboratorních analýz biologického materiálu umožňují poměrně velmi rychlou a precizní diagnostiku různých chorob. Na straně druhé dochází nečistě k tomu, že některé z analýz jsou prostřednictvím příslušných tiskopisů/žádanek požadovány bez uvědomění si, co od výsledku laboratorního vyšetření očekáváme. Za situace, kdy v „seriálu“ zjištěných hodnot je jedna nebo více z nich mimo tzv. normální rozmezí, je nezbytné racionální vysvětlení zjištěných laboratorních odchylek.

Popis případu

U 14měsíčního chlapce došlo z plného zdraví ve večerních hodinách k dušnosti a záchvatům suchého kašle. V regionální nemocnici byla změna zdravotního stavu hodnocena jako akutní laryngitida (Downesovo skóre 3) a dítě bylo přijato k hospitalizaci. Rodinná anamnéza byla bez pozoruhodností. Chlapec se narodil z prvního fyziologicky probíhajícího těhotenství ve 38. týdnu, porod byl spontánní, záhlavím, perinatální patologie nebyla zaznamenána žádná, PH 3400 g, délka 50 cm. Dítě bylo plně kojeno 6 měsíců, poté dostávalo smíšenou kojeneckou stravu, ale současně až do konce prvního roku života bylo v kojení pokračováno. Dosavadní duševní a pohybový vývoj chlapce byl zcela normální, měl obvyklou profylaxi křivice a rozvoj

dentice byl bez odchylek; také nebyval častěji nemocen a neužíval žádné léky. Dítě mělo provedena všechna pravidelná očkování, vč. aplikace vakcín Rotarix a Prevenar.

Během 3denního pobytu na lůžku projevy laryngitidy při symptomatické léčbě rychle ustoupily a při propuštění byla u dítěte doporučena další kontrola u PLDD, a to nejen pro zhodnocení zdravotního stavu po proběhlé laryngitidě, ale zejména pro rozhodnutí dalšího postupu. U chlapce totiž byla v rámci provedených laboratorních vyšetření zaznamenána jediná odchylka, a to zvýšená aktivita alkalické fosfatázy v séru (ALP-s; 19,05 μ kat/l, normální rozmezí: 1,35–7,5). Při kontrole v ordinaci PLDD maminka uvedla, že se jí zdá, že dítě při stožení poněkud vrávorá. Praktický dětský lékař však tak výraznou abnormitu při vyšetření nezaznamenal a celkový fyzikální nálezní hodnotil jako zcela normální. Podobně normální byly také hodnoty provedených laboratorních vyšetření (krevní obraz s diferenciálním rozpočtem; sérum – Na, K, Cl, Ca, celkový bilirubin, ALT, AST, amyláza, TSH, fT4, Fe; moč + sediment); jedinou abnormální hodnotou byla opět ALP-s (117,89 μ kat/l), a dítě bylo proto odesláno k dalšímu vyšetření na pracoviště autorů sdělení.

Také zde nebyl při klinickém vyšetření na chlapci zjištěn žádný abnormální nálezní (tělesná hmotnost 9720 g [relace hmotnost k výšce 21 perc., SDS-0,82], délka 78 cm [25 perc., SDS-

0,6], obvod hlavy 47,5 cm). S respektováním dvou předchozích výsledků zvýšené aktivity ALP-s byla provedena některá další doplňující vyšetření (sérum – Na, K, Cl, Ca, P, Mg, urea, kreatinin, ALT, AST, GGT, celková LD, kys. močová, CK, parathormon; moč – jednorázový vzorek na kalcii a fosfáturií), jejichž výsledky byly zcela v normálním rozmezí. Také parametry acidobazické rovnováhy byly v normě (pH 7,44, st. bikarbonát 24 mmol/l, BE +1). Přetrvávající biochemickou abnormitou byla elevace ALP-s (108,8 μ kat/l). Zobrazovací vyšetření (rtg snímek zápěstí a ultrasonografie dutiny břišní a ledvin) neprokázala žádný patologický nálezní (obrázek 1 se vztahuje k našemu pacientovi, pro srovnání uvádíme obrázek 2 jiného dítěte s typickým rtg nálezem při křivici).

Po iniciálním vyšetření byl chlapec dále sledován pouze ambulantní formou a jeho celkový zdravotní stav byl bez odchylky. Dynamika změn ALP-s (graf 1) a chybění jakýchkoli přímých či nepřímých známek jiného onemocnění nás vedla k diagnostickému závěru: tranzitorní hyperfosfatazemie (TH).

Diskuze

Alkalická fosfatáza je membránový metaloenzym (obsahuje ve své molekule zinek); v intermediárním metabolismu svým působením odstraňuje fosfátovou skupinu např. u proteinů, nukleotidů nebo alkaloidů. U člověka má alka-

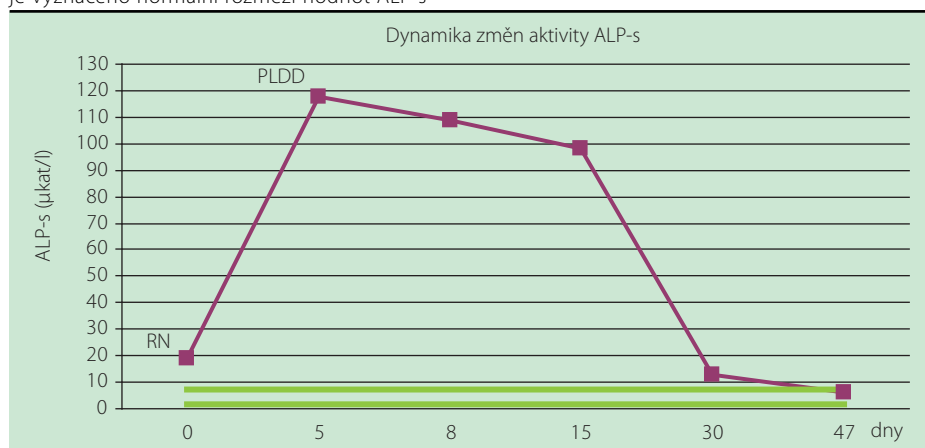
Obrázek 1. Rtg pravého zápěstí demonstrovánoho pacienta. Transverzálně je zobrazena část skeletu ruky dospělé osoby, která dítě při snímkování přidržovala



Obrázek 2. Rtg pravého zápěstí 22měsíčního dítěte s vitamin D deficitní rachitidou: nepravidelnost a rozštěpení zóny provizorního zvápenatění a výrazný pohárkovitý tvar distální metafýzy ulny a radia



Graf 1. Aktivita alkalické fosfatázy v séru (ALP-s) byla stanovena v regionální nemocnici (RN) a v ordinaci dětského lékaře (PLDD); další hodnoty bez označení jsou z laboratoře Pediatrické kliniky. Zeleně je vyznačeno normální rozmezí hodnot ALP-s



lická fosfatáza čtyři isoenzymy, z nichž jeden je tkáňově nespecifický (má izoformu kostní, jaterní a renální) a tři jsou tkáňově specifické (izoformy střevní, placentární a placentárnímu podobná „placenta-like“). Každý z isoenzymů je geneticky samostatně kódován, jeden lokus je na chromozomu 1 a zbývající tři lokusy na chromozomu 2. Celkovou aktivitu ALP-s představují zejména izoformy jaterní a kostní. V dětském věku rozhodující podíl (80–90%) přísluší izoformě kostní, která odráží vysokou aktivitu osteoblastů v období růstu (kojenecké období, puberta).

V klinické praxi je stanovení aktivity ALP-s využíváno jako ukazatele postižení jater nebo skeletu, a to v korelaci s nálezem klinickým a výsledky dalších laboratorních analýz. Požadavek na stanovení ALP-s v podmínkách běžné praxe může být cílený a zvýšená hodnota většinou „signalizuje“ některou z chorob jater nebo kostí. Není však žádnou výjimkou, že ALP-s bývá

stanovována rutinně-automaticky v rámci tzv. jaterního souboru/jaterního panelu společně s hodnotami celkového bilirubinu, ALT, AST a GGT. Při nálezů zvýšené ALP-s a při absenci dokladů onemocnění jater nebo kostí je pak nezbytné zvolit další pomocná vyšetření, která by měla dát jasnou odpověď, co je příčinou elevace ALP-s. Některé z chorob dětského věku provázené zvýšením ALP-s uvádí tabulka 1.

TH (označovaná také benigní tranzitorní hyperfosfatazémie) byla poprvé literárně uvedena v r. 1954 (1). V r. 1985 byla publikována kritéria TH, která jsou sice uváděna doposud, ale naprosto univerzálně akceptována nejsou (2). Patří k nim: a) věk dítěte < 5 roků, b) chybějící klinické příznaky nebo laboratorní parametry, které by svědčily pro onemocnění jater nebo kostí, c) 3–50násobné zvýšení ALP-s, e) zvýšení kostního a/nebo jaterního isoenzymu, f) normalizace ALP-s během 4 měsíců. Literárně jsou publikovány i zna-

Tabulka 1. Některé nemoci dětí provázené zvýšením alkalické fosfatázy v séru

Onemocnění jater

Cholestáza – obstrukce žlučových cest
Hepatitidy
Cirhóza

Onemocnění skeletu

Křivice
Infantilní kortikální hyperostóza
Hyperparatyreóza
Renální osteodystrofie
Osteosarkom
Osteogenesis imperfecta
Kostní metastázy

Jiné choroby

m. Hodgkin
Ulcerózní kolitida
Chronické selhání ledvin
Hypertyreóza
Malabsorpce
Sarkoidóza
Dědičná hyperfosfatazie
Primární hypofosfatemie

Hyperfosfatazémie

Tranzitorní
Familiární
Perzistující nefamiliární asymptomatická

ně početné soubory dětí s TH retrospektivně hodnotící vybrané klinické a laboratorní údaje; přitom je potěšitelné, že mezi autory, byť anglicky uvedených sdělení, jsou zastoupeni čeští/slovenští kolegové (3, 4, 5). Také na stránkách tohoto časopisu byla v minulosti uvedena kauzistika dítěte s TH (6). Všechny literární odkazy mimo jiné spojuje fakt, že etiopatogeneze TH nebyla dosud objasněna. Nejčastěji se uvádí, že TH je důsledkem snížení clearance ALP-s, a to vlivem interkurentně probíhajícího onemocnění (virového?) dýchacího nebo gastrointestinálního traktu (7, 8, 9). Tak tomu bylo nejspíše i u našeho pacienta, který od počátku laboratorních analýz neměl žádné symptomy nebo biochemické doklady onemocnění skeletu nebo jater a iniciační hodnota ALP-s byla stanovena právě v průběhu akutního zánětu horních dýchacích cest v rámci tzv. jaterního souboru.

V některých případech však může být zdánlivá jednoduchost určení diagnózy TH komplikovanější. Zejména je tomu u dětí léčených pro nejasné hepatopatie, nádorová onemocnění, metabolické kostní choroby nebo po transplantaci (10). Vysoká ALP-s může být v těchto případech mylně považována za projev relapsu nebo za doklad špatné kompenzace základního onemocnění. Z praktického hlediska je tedy vhodné při nálezů zvýšení ALP-s u dítěte mladšího 5 roků a při chybění klinických a laboratorních parametrů svědčících pro onemocnění

jater nebo kostí nijak nezasahovat. Ani léčbou, ani úpravou stravy (11). Důležité je však alespoň 2–3měsíční sledování a hodnocení dynamiky (1x měsíčně) změn ALP-s.

Závěr

Jednou z příčin i výrazně zvýšených hodnot ALP-s může být TH. Pro diagnózu TH svědčí izolované zvýšení ALP-s a současné chybění klinických a laboratorních dokladů onemocnění jater nebo kostí. Dítě s TH nevyžaduje žádnou léčbu, je však důležité je několik týdnů pravidelně sledovat a hodnotit dynamiku změn ALP-s.

Publikace byla vypracována s podporou výzkumného záměru: CZ 1.07/2.2.00/15.0187 „Inovace studijního programu všeobecného lékařství s rozšířenou výukou pediatrie na LF MU“.

Literatura

1. Bach U. Das Verhalten der alkalischen Serumphosphatase bei Frühgeborenen, Rachitern und Spasmophilen. Z Kinderheilk 1954; 74: 593–609.
2. Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR, et al. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. Ten new cases and review of the literature. Am J Dis Child 1985; 139: 736–740.
3. Kutilek S, Bayer M, Markova D. Prospective follow-up of children with transient hyperphosphatasemia. Clin Pediatr 1997; 36: 491–492.
4. Behulova D, Bzduch V, Holesova D, et al. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood: study of 194 cases. Clin Chem 2000; 46: 1868–1869.
5. Kutilek S, Bayer M. Transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood – clinical and laboratory data of 52 patients. J Paediatr Child Health 2003; 39: 157.
6. Kolský A, Kutilek Š. Tranzitorní hyperfosfatazémie u chlapce s ADHD. Pediatrie pro praxi 2002; 3: 245–246.
7. Eboriadou M, Skouli G, Panagopoulou P, et al. Acute laryngotracheobronchitis and associated transient hyperphosphatasemia: a new case of transient hyperphosphatasemia in early childhood. J Paediatr Child Health 2006; 42: 149–150.

8. Suzuki M, Okazaki T, Nagai T, et al. Viral infection of infants and children with benign transient hyperphosphatasemia. FEMS Immunol Med Microbiol 2002; 33: 215–218.
9. Huh SY, Feldman HA, Cox JE, et al. Prevalence of transient hyperphosphatasemia among healthy infants and toddlers. Pediatrics 2009; 124: 703–709.
10. Kutilek S, Skálová S, Vethamuthu J, et al. Transient hyperphosphatasemia in pediatric renal transplant patients – is there a need for concern and when? Pediatr Transplant 2012; 16: E5–9.
11. Teitelbaum JE, Laskowski A, Barrows FP. Benign transient hyperphosphatasemia in infants and children: a prospective cohort. J Pediatr Endocrinol Metab 2011; 24: 351–353.

Článek doručen redakci: 2. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 23. 4. 2012

prof. MUDr. Zdeněk Doležal, CSc.

Pediatrická klinika LF MU a FN Brno
Černopolní 9, 625 00 Brno
zdoleze@fnbrno.cz

