

Hiperfosfatasemia transitória benigna na infância

Maria C. N. Melo*

Nádia Bustani Carneiro**

Naser Tolaymat***

Fernanda N. Paes****

Carolina N. Bittencourt*****

Daniel Rui Diniz-Santos*****

Luciana R. Silva*****

Resumo

A hiperfosfatasemia transitória benigna na infância (HTBI) é uma condição pouco conhecida, que se traduz por um estado benigno e de bom prognóstico. A HTBI resulta do aumento súbito e transitório na concentração sérica da fosfatase alcalina (FA) em crianças saudáveis. A sua etiopatogenia é ainda incerta, porém a diminuição do **clearance** da enzima na circulação tem sido considerada o mecanismo mais provável. Para divulgar os conhecimentos atuais acerca do diagnóstico da HTBI, foram selecionados, no **Medline** os artigos de periódicos médicos internacionais mais relevantes desde a descrição inicial desta condição, em 1954. Os critérios para diagnóstico de HTBI são: acometer crianças com idade inferior a cinco anos, ausência de sintomas ou presença de sintomas associados a doenças não relacionadas, sem evidência clínica ou laboratorial de doença óssea ou hepática. A elevação da fosfatase alcalina varia entre 3 e 50 vezes o limite superior do valor para a idade. A análise das isoenzimas mostra elevação das formas óssea e hepática. Os níveis séricos da fosfatase alcalina retornam ao normal em quatro meses. A elevação sérica da fosfatase alcalina foi relatada em patologias como hiperfosfatasemia familiar persistente assintomática e sintomática e hiperfosfatasemia persistente não-familiar. É indispensável que a HTBI seja considerada no diagnóstico diferencial de um aumento considerável dos níveis séricos de fosfatase alcalina em crianças, sem que seja detectada uma causa óbvia, o que evitará procedimentos desnecessários e dispendiosos durante a investigação diagnóstica.

Palavras-chave: Hiperfosfatasemia. Fosfatase alcalina. Crianças.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico de hiperfosfatasemia transitória benigna na infância (HTBI) é estabelecido pelo achado de uma elevação extraordinária e transitória dos níveis séricos de fosfatase alca-

lina na ausência de dados clínicos ou laboratoriais sugestivos de doenças hepáticas ou ósseas. Comumente, os níveis séricos de fosfatase alcalina retornam ao normal em poucos meses.

* Mestre em Assistência Materno-Infantil pela Universidade Federal da Bahia

** Professora Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina. Universidade Federal da Bahia

*** M.D. Medical Professor from West Virginia University, Charleston, USA

**** Estudante da graduação da Faculdade Baiana de Medicina e Saúde Pública

***** Médica residente de Clínica Médica do Hospital Ana Nery. Salvador, Bahia

***** Estudante de graduação da Faculdade de Medicina. Universidade Federal da Bahia

***** Professora Titular de Pediatria e Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica
Centro de Estudos em Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica. Universidade Federal da Bahia
E-mail: lupe.ssa@uol.com.br

Esta condição foi inicialmente descrita por Bach em 1954¹ e, apesar de não ser uma condição freqüente, também não é incomum, havendo muitos casos em crianças e adultos publicados na literatura.

A detecção do aumento nos níveis séricos de fosfatase alcalina é muitas vezes incidental, ocorrendo durante a análise de exames laboratoriais de rotina em crianças sadias ou com doenças diversas. Muitas teorias têm sido sugeridas, porém a etiologia desta elevação continua desconhecida.²

A HTBI tem sido classificada como um fenômeno benigno,³ sendo este um fato fundamental para o reconhecimento da importância de se evitar maiores investigações em procedimentos laboratoriais face a este achado.

FOSFATASE ALCALINA

A fosfatase alcalina representa um grupo de isoenzimas formado por uma glicoproteína dimérica que contém zinco.² Griffiths e Black estudaram a separação e identificação de isoenzimas e isoformas da fosfatase alcalina no soro de pessoas sadias, encontrando valores de acordo com idade, sexo e gravidez.⁴

O valor sérico normal se eleva durante os primeiros três meses de vida para um nível 1,6 a 2,6 vezes maior do que o que ocorre num adulto sadio. Este padrão mantém-se imutável até a puberdade, quando existe um aumento de até sete vezes, para, no final da adolescência, retornar aos níveis normais do adulto.²

Doze diferentes tecidos foram identificados como fontes de fosfatase alcalina. São eles: canalículo biliar, hepatócito, células endoteliais hepáticas, leito vascular, ossos, tecido pulmonar, neutrófilos, derivado de tecido fetal, placenta (sintroblastos), linfócitos T ativados, rins e intestino.⁴

As isoenzimas da fosfatase alcalina humana são codificadas em quatro *loci* separados e localizados na extremidade do braço curto do cromossomo 1 e na extremidade do braço longo do cromossomo 2.³

A fosfatase alcalina participa de diversos processos bioquímicos, tendo como funções fisiológicas: formação óssea, diferenciação celular e desenvolvimento embrionário, regulação e transporte de lipídios, regulação no transporte de fosfato intestinal e renal, transporte de moléculas de IgG durante a gravidez, regulação pancreática dos canais de cloro e ação em microvasos cerebrais em resposta à hipóxia.⁵ A fosfatase alcalina está, ainda, presente no sinusóide hepático, porém sem uma função definida.

ETIOLOGIA E MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA HTBI

Ainda há questões sem respostas com referência a etiologia, patogenia e mecanismos da hiperfosfatase. O estímulo responsável pelo aumento súbito da liberação da enzima é desconhecido. Entretanto, há três mecanismos principais que expressam sua fisiopatogenia: (1) síntese ou liberação excessiva da enzima do tecido de origem; (2) hiperatividade da enzima circulante (presente em dose normal); (3) diminuição do *clearance* da enzima na circulação. Esta última proposta é o mecanismo mais provavelmente implicado na gênese desta condição.^{6, 7}

Determinadas situações, como a recuperação nutricional e o crescimento rápido na adolescência, provocam o aumento da vitamina D (25- hidroxivitamina), cujo metabólito 1,25 dihidroxivitamina estimula a síntese óssea e, possivelmente, hepática de fosfatase alcalina.⁸ Diversos casos de HTBI foram relatados em crianças sadias após o verão, sugerindo um mecanismo ósseo associado à exposição aumentada ao sol, ou, ainda, devendo-se às infecções virais comuns nesta estação.^{8, 9}

As infecções causam aumento na produção da síntese da fosfatase alcalina hepática como parte da reação da fase aguda.^{10, 11} Já as infecções virais podem levar ao aumento da concentração sérica da enzima pela diminuição no *clearance* hepático e, conseqüentemente, à maior atividade da fosfatase alcalina circulante.^{6, 8}

^{11, 12} Esta diminuição do **clearance** da enzima é causada por uma sialilação anormal da fração da enzima "liver-like".⁶

A razão deste aumento da sialilação da fosfatase alcalina é desconhecida,⁵ mas o alto conteúdo de ácido siálico na fosfatase alcalina pode diminuir o **clearance** hepático independentemente da sua procedência.^{5, 8} Rosalki e Foo confirmaram a presença excessiva de ácido siálico na fosfatase alcalina em casos de HTBI.⁵ Este mecanismo também pode ser exacerbado pelo efeito hepatotóxico de algumas drogas,⁸ como anticonvulsivantes,^{13, 14} valproato de sódio, fenobarbital e sulfametoxazol-trimetoprim.¹⁵

A presença de isoenzima fragmentada ou atípica da fosfatase alcalina^{10,11} conseqüente a determinadas condições pode ser um fator adicional na redução do seu **clearance** sérico. Weiber e colaboradores documentaram o retorno das isoenzimas para o padrão normal durante a recuperação destas patologias.¹⁶ A patogênese multifatorial é defendida por outros autores.⁴

Vários processos fisiológicos e patológicos estão associados a um aumento significativo das isoenzimas da fosfatase alcalina séricas circulantes.

O crescimento ósseo normal em crianças, a atividade física e o crescimento dentário têm sido associados à fase de crescimento rápido da puberdade, e têm início mais tarde e mais intensamente nos meninos do que nas meninas.² A recuperação nutricional,⁸ a gravidez,⁴ as infecções virais^{17,18} — como, por exemplo, citomegalovírus,^{6, 19} herpes,⁶ adenovírus,^{20,21} rotavírus²² e mononucleose¹⁶ —, as infecções bacterianas intestinais²³ e de vias aéreas superiores^{15, 20, 24, 25} e por protozoários²⁶ também têm sido associadas à HTBI.

Outras condições, como doenças hepáticas colestáticas (hepatites, doenças metabólicas, atresia biliar), lesões osteoblásticas benignas ou malignas, infarto pulmonar ou renal, pancreatites, produção neoplásica ectópica por tecidos malignos,³ pós-transplante hepático ou renal na ausência de alteração da função hepática, renal ou óssea,²⁷ período pós-prandial,²⁸ defeitos congênitos, osteogênese imperfeita, doença de Crohn, imunodeficiência,²⁹ quimiotera-

rapia, linfoma durante a consolidação ou na fase de manutenção de terapia e infusão de albumina contaminada com fosfatase alcalina³⁰ também têm sido associados à HTBI.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

A elevação sérica da fosfatase alcalina tem sido descrita clinicamente como:

- hiperfosfataseemia transitória benigna (HTB);
- hiperfosfataseemia familiar persistente assintomática ou sintomática;
- hiperfosfataseemia persistente não-familiar.

O diagnóstico da HTB obedece aos seguintes critérios, sumarizados no Quadro 1:²⁴

- Idade < 5 anos
- Nenhuma evidência clínica ou laboratorial de doença óssea ou hepática
- Elevação da fosfatase alcalina 3-50 vezes acima do limite superior para a idade e o sexo
- Elevação da atividade das formas óssea e hepática da fosfatase alcalina
- Retorno da fosfatase alcalina aos valores normais dentro de quatro meses

Quadro 1 - Critérios diagnósticos de hiperfos-fataseemia benigna transitória

A sintomatologia é muito variável, podendo ocorrer ausência completa de sintomas ou mesmo a manifestação de vários distúrbios não relacionados, incluindo desnutrição, convulsões, diarreia, vômitos, e infecções, especialmente respiratórias ou gastrointestinais.⁸ Quando um aumento transitório dos níveis séricos de fosfatase alcalina está associado a um episódio febril, a doença costuma preceder a elevação da enzima em duas ou três semanas.²⁰ Não há preponderância em relação ao sexo.⁶ Tolaymat e Melo publicaram seis casos que preencheram os crité-

rios diagnósticos, e todos evoluíram com retorno da fosfatase alcalina à normalidade num período máximo de 14 meses.³¹

Em 1979, Wilson²⁹ relatou o caso de um adolescente de 15 anos assintomático com hiperfosfatase familiar. Neste paciente, a desordem foi transmitida pelo pai, num padrão sugestivo de herança autossômica dominante, e ambas as isoenzimas hepática e óssea estavam elevadas nos membros acometidos na família. A presença deste tipo de apresentação clínica e genética foi confirmada por estudos subsequentes publicados sobre outras famílias.

Kruse e colaboradores³² publicaram um caso com apresentação clínica sintomática, com retardo mental. Esses autores acreditam que a ocorrência desta associação em muitos pares de irmãos sugere que a transmissão da herança ocorra de forma autossômica recessiva. Uma possível explicação para a ocorrência do retardo mental é a associação da elevação da fosfatase alcalina cerebral, que é presumivelmente codificada pelo mesmo gene responsável pela síntese das isoenzimas hepática e óssea. A fosfatase alcalina cerebral também é uma sialoglicoproteína, e tem sido implicada no processo vital neural, bem como no desenvolvimento cerebral. A elevação persistente da atividade da fosfatase alcalina pode causar distúrbio no metabolismo cerebral e poderia explicar o retardo mental, anomalias neurológicas e convulsões nos pacientes acometidos.

Asanti, Hultin e Visakorpi³³ relataram três casos de elevação da atividade de FA na ausência de doenças, que persistiu por seis meses a dez anos. Os pacientes não tinham herança genética. A determinação das isoenzimas da fosfatase alcalina revelou origem óssea nos três pacientes. Eles foram diagnosticados como tendo hiperfosfatase assintomática persistente não-familiar.

DIAGNÓSTICO E EVOLUÇÃO

Rotineiramente, as frações da fosfatase alcalina são identificadas por eletroforese, isolando-se as isoformas hepática, óssea, placentária

e intestinal.³ Ainda não foi estabelecida uma rotina laboratorial com um método simples, que tenha técnicas reprodutíveis e de custo acessível e que ofereça informações clínicas sobre as isoenzimas da fosfatase alcalina em relação aos órgãos específicos, células ou organelas envolvidos neste processo clínico.

A identificação laboratorial das isoenzimas comprometidas favorecerá o aparecimento de novas associações da elevação da fosfatase alcalina sérica com outros processos fisiológicos e patológicos assim como a confirmação de dados publicados na literatura, possivelmente reforçando o caráter benigno deste fenômeno.

É importante considerar a HTBI no diagnóstico diferencial quando o aumento da atividade da fosfatase alcalina for encontrado em uma criança menor de cinco anos, sem que uma causa plausível seja detectada. Dessa maneira, investigações longas, caras e desnecessárias podem ser evitadas. O acompanhamento deverá ser feito dois a três meses depois do diagnóstico. Apesar de esta condição parecer benigna, e enquanto a etiologia e possíveis seqüelas tardias estiverem incertas, é recomendado um acompanhamento prolongado das crianças acometidas.⁶

Uma vez diante de um paciente com atividade da fosfatase alcalina elevada acima do limite superior normal para a idade e o sexo, na ausência de doença óssea ou hepática, cálcio e fósforo com níveis séricos normais, e ausência de uso de drogas, a determinação dos níveis séricos de fosfatase alcalina deve ser repetida após um ou dois meses. Nenhuma investigação subsequente poderá ser necessária, se os valores de fosfatase alcalina sérica alcançarem a normalidade neste período de tempo.³⁰ Se a fosfatase alcalina permanecer em valores séricos altos por mais de dois meses, a fonte da elevação da enzima deve ser investigada. Um estudo familiar poderá ser indicado, para investigar a presença da hiperfosfatase familiar.¹⁰

Anormalidades bioquímicas adicionais geralmente estão ausentes. Cálcio plasmático, fosfato inorgânico,²¹ excreção urinária de hidroxiprolina,³⁴ osteocalcina³⁴ e 25-hidroxivitamina D³⁵ estão dentro da normalidade, assim como outros testes do perfil hepático (AST,

ALT e Gama-glutamyltransferase)^{23, 33, 36}, que, ocasionalmente, podem apresentar um discreto aumento. Posen e colaboradores³⁷ e Dodds³⁸ relataram casos isolados de aumento na excreção de catecolamina urinária.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a HTBI é um processo de etiologia não estabelecida. Investigações bioquímicas da HTBI têm demonstrado que a fonte da elevação da fosfatase alcalina está no aumen-

to das isoenzimas hepática e óssea, apesar de não serem observadas anormalidades laboratoriais e radiológicas destes órgãos. Os dados também sugerem que a HTBI é um estado benigno e de bom prognóstico. Isto é importante para que pediatras e clínicos considerem a HTBI no diagnóstico diferencial, quando for observado aumento considerável dos níveis séricos de fosfatase alcalina em crianças, sem que, contudo, uma causa seja detectada. Um maior grau de suspeição a esta entidade evitará procedimentos desnecessários e excessivos na investigação diagnóstica.

Benign transient hyperphosphatasemia in childhood

Abstract

Benign transient hyperphosphatasemia of childhood (BTHC) is a rather unknown condition that is associated with a benign state and a good prognosis. BTHC is defined by a sudden and transitory elevation of serum concentration of alkaline phosphatase in healthy children. The etiology of this disorder remains unclear; however the impaired clearance of the enzyme in the circulation seems to be a possible mechanism. To make the current knowledge about BTHC well known, the most relevant papers published since the first description of this condition, in 1954, were selected in Medline database. The diagnostic criteria of BTHC are: being younger than five years, absence of symptoms or presence of symptoms associated with unrelated diseases, without clinic or biochemical evidence of bone or liver diseases. Alkaline phosphatase elevation ranges from 3 to 50 times the upper normal value for age. The isoenzyme analysis shows an elevation in bone and/or liver fractions. Serum alkaline phosphatase levels return to normal in four months. Elevation in serum levels of alkaline phosphatase has also been found in disorders such as asymptomatic and symptomatic persistent familial hyperphosphatasemia and persistent nonfamilial hyperphosphatasemia. Taking into consideration the BTHC is essential in the distinct diagnosis of serum alkaline phosphatase elevation in children when no reasonable cause is detected, thus avoiding unnecessary and expensive procedures during the diagnostic investigation.

Keywords: *Hyperphosphatasemia. Alkaline phosphatase. Children.*

REFERÊNCIAS

- 1 BACH, U. Das Verhalten der alkalischen serumphosphatase bei Frühgeborenen, Rachitikern und Spasmophilen. Z. Kinderheilk., Berlin, v.74, p.593-609, 1954.
- 2 AL-HERZ, W.; GONZALEZ-MENDOZA, L. Benign transient hyperphosphatasemia. Int. Pediatr., Miami, v.3, p. 155-157, 1998.
- 3 WOLF, P. L. The significance of transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood to the clinician and clinical pathologist. Arch. Pathol. Lab. Med., Northfield, v.119, p.774-775, 1995.
- 4 GRIFFITHS, J.; BLACK, J. Separation and identification of alkaline phosphatase

- isoenzymes and isoforms and the serum of healthy persons by iso-electric focusing. *Clin. Chem., Baltimore*, v.32, p.2171-2177, 1987.
- 5 ROSALKI, S. B.; FOO, A. Y. More on transient hyperphosphatasemia of infancy. *Clin. Chem., Baltimore*, v.27, p.723, 1983.
- 6 STEIN, P. et al. Transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood: clinical and biochemical features of 21 cases and literature review. *Clin. Chem., Baltimore*, v.33, p.313-318, 1987.
- 7 KRUSE, K.; REISS, I.; INDERRIEDEN, D. Biochemical markers of bone turnover in diseases of extracellular CALCIUM and phosphate metabolism. In: SCHONAU, E. (Ed.). *Paediatric osteology: new developments in diagnostics and therapy*. Amsterdam: Elsevier, 1996. p.203-220.
- 8 CROFTON, P. M. What is the cause of benign transient hyperphosphatasemia?: a study of 35 cases. *Clin. Chem., Baltimore*, v.34, p.335-340, 1988.
- 9 VAN HOOFF, V. O.; DE BROE, M. E. Interpretation and clinical significance of alkaline phosphatase isoenzyme patterns. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., Boca Raton*, v.31, p.197-297, 1994.
- 10 GARTY, B. Z.; NITZAN, M. Benign transient hyperphosphatasemia. *Isr. J. Med. Sci., Jerusalem*, v.30, p.66-69, 1994.
- 11 SCHOENAU, E.; HERZOG, K. H.; BOEHLES, H. J. "Fragmented" isoenzymes of alkaline phosphatase in the diagnosis of transient hyperphosphatasemia. *Clin. Chem., Baltimore*, v.32, p.2211-2213, 1986.
- 12 MAHY, B. W. J.; ROWSON, K. E. K.; PARR, C. W. Studies on the mechanism of action of Riley virus. *J. Exp. Med., New York*, v.125, p.277-288, 1967.
- 13 SKILLEN, A. W.; PIERIDES, A. M. Serum gamma glutamyl transferase and alkaline phosphatase activities in epileptics receiving anticonvulsant therapy. *Clin. Chim. Acta, Amsterdam*, v.72, p.245-251, 1976.
- 14 KRUSE, K.; BARTELS, H.; GUNTHER, H. Serum alkaline phosphatase isoenzyme in epileptic children receiving anticonvulsant. *Eur. J. Pediatr., Berlin*, v.126, p.237-242, 1977.
- 15 DE VITO, G. A. Transient elevation of alkaline phosphatase possible related to trimethoprim-sulfamethoxazole therapy. *J. Pediatr., St. Louis*, v.100, p.998-999, 1982.
- 16 WEIBER, H. et al. Atypical, anodally migrating alkaline phosphatase isoenzyme in children and its relation to abdominal symptoms. *Clin. Chem., Baltimore*, v.29, p.593-595, 1983.
- 17 FRANK, U.; KRUSE, K. Evidence for infectious origin of isolated transient hyperphosphatasemia. *Eur. J. Pediatr., Berlin*, v.143, p.323-324, 1985.
- 18 SUZUKI, M. et al. Viral infection of infants and children with benign transient hyperphosphatasemia. *FEMS Immunol. Med. Microbiol., Amsterdam*, v.33, p.215-218, 2002.
- 19 SOBEL, J. D.; FARANOFF, A. A. Cytomegalovirus infection with raised alkaline phosphatase. *Lancet, London*, v.2, p.689, 1968.
- 20 ARTHUR, L. J. H.; HILL, P. G.; ATTENBURROW, A. A. Transient hyperphosphatasemia. *Arch. Dis. Child., London*, v.59, p.996-997, 1984.
- 21 NATHAN, E. Transient hyperphosphatasemia of infancy. *Acta Paediatr. Scand., Stockholm*, v.69, p.235-238, 1990.
- 22 HOLT, P. A.; STEEL, A. E.; ARMSTRONG, A. M. Transient hyperphosphatasemia of infancy following rotavirus infection. *J. Infect., Kent*, v.9, p.283-285, 1984.
- 23 WIEME, R. G. More on transient hyperphosphatasemia in infancy: an insufficiently recognized syndrome. *Clin. Chem., Baltimore*, v.24, p.520-522, 1978.

- 24 KRAUT, J. R. et al. Isoenzymes studies in transient hyperphosphatasemia of infancy: ten new cases and a review of the literature. *Am. J. Dis. Child.*, Chicago, v.139, p.736-740, 1985.
- 25 VICHYANOND, P. Transient alkaline phosphatase elevation in children. *Kans. Med.*, Topeka, v.86, p.326-331, 1985.
- 26 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.*, Northfield, v.119, p.784-789, 1995.
- 27 RANCHIN, B. et al. Transient hyperphosphatasemia after organ transplantation in children. *Pediatr. Transplant.*, Copenhagen, v.6, p.308-312, 2002.
- 28 WOLF, P. L. Clinical significance of an increase or decrease serum alkaline phosphatase. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, Northfield, v.102, p.497-501, 1978.
- 29 WILSON, J. W. Inherited elevation of alkaline phosphatases activity in the absence of disease. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.301, p.983-984, 1979.
- 30 NEALE, F. C.; CLUBB, J. S.; POSEN, S. Artificial elevation of serum alkaline phosphatase concentration. *Med. J. Aust.*, Pyrmont, v.50, p.684, 1963.
- 31 TOLAYMAT, N.; MELO, M. C. N. de. Benign transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. *South. Med. J.*, Birmingham, v.93, p.1162-1164, 2000.
- 32 KRUSE, K. et al. Hyperphosphatasia with mental retardation. *J. Pediatr.*, St. Louis, v.112, p.436-439, 1988.
- 33 ASANTI, R.; HULTIN, H.; VISAKORPI, J. K. Serum alkaline phosphatase in healthy infants: occurrence of abnormally high values without known cause. *Ann. Paediatr.*, Helsinki, v.12, p.139-142, 1966.
- 34 KRUSE, K. Normal bone turnover in isolated hyperphosphatasemia. *J. Pediatr.*, St. Louis, v.106, p.946-948, 1985.
- 35 ABASSI, V.; COLON, A. R.; SCWARTZ, R. H. Benign elevation of serum alkaline phosphatase, transient and persistent variety. *Clin. Pediatr.*, Glen Head, v.23, p.336-337, 1984.
- 36 GUEDEKE, M. Bestaat er hyperphosphatasemie van voorbijgaande aard. *Maandschr. Kindergeneesk.*, Leiden, v.40, p.46-58, 1972.
- 37 POSEN, S. et al. Transient hyperphosphatasemia of infancy: an insufficiently recognized syndrome. *Clin. Chem.*, Baltimore, v.23, p.292-294, 1977.
- 38 DODDS, R. Unexplained elevation of serum alkaline phosphatase levels. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, Chicago, v.253, p.2645-2646, 1985.