

X'E BAĞLI HIPOFOSFATEMİDE RADYOLOJİK BULGULAR

RADIOLOGICAL FINDINGS IN X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA

Onur BUĞDAYCI¹ 

¹Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: O.B. 0000-0002-6011-2720

Cite this article as: Bugdayci O. Radiological findings in x-linked hypophosphatemia. J Ist Faculty Med 2020;83(Suppl.1):S21-S5.
doi: 10.26650/IUITFD.2020.0202

ÖZET

X'e bağlı hipofosfatemide radyolojik olarak, daha hafif olmakla birlikte, nütrisyonel raşitizme benzer bulgular izlenir. Grafilerde uzun kemiklerin kemikleşme bölgesinde opak hattın kaybolması, büyüme plağında önce uzun aksta, daha sonra transvers planda genişleme, metafizde "kadehleşme" ve fizis ile metafiz arasında "fırçalaşma" diye tabir edilen düzensizlik izlenir. Bulguların şiddeti bilateral el bilek ve diz anteroposterior grafileri kullanılarak "Rickets Severity Score" (RSS) (Raşitizm Ağırlık Skoru) ile değerlendirilmektedir. RSS tanı ve takipte kullanılabilir. Takipte ayrıca "Radiographic Global Impression of Change Scale" (RGI-C) (Genel Radyografik Değişim Ölçüsü) de kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Grafi, raşitizm, skrolama

ABSTRACT

Radiological findings in X-linked hypophosphatemia are similar to, albeit less severe than, nutritional rickets. Loss of distinctness of the zone of provisional calcification, widening of the growth plate first in the long axis, followed by widening in the short axis, "cupping" of the metaphysis and irregularity (fraying) at the metaphyseal border are seen on X-rays of long bones. The severity of the findings can be assessed from bilateral anteroposterior X-rays of the wrists and knees using the "Rickets Severity Score" (RSS). RSS can be used at the time of diagnosis as well as for assessing response to treatment. The "Radiographic Global Impression of Change Scale" (RGI-C) is another scoring method which can be used during follow-up of patients.

Keywords: X-ray, rickets, scoring

GİRİŞ

Raşitizmin temelinde hipofosfatemide bağlı hipertrofik kondrositlerin kemikleşme bölgesinde (*zone of provisional calcification*) apoptoza uğrayamaması yatar. Bu nedenle kemikleşme gerçekleşemez ve kondrositler birikmeye başlar (1). Bu birikim nedeniyle büyüme plağı uzun ekseninde kalınlaşır ve radyografik olarak ilk bulgu olduğu kabul edilse de, süt çocuklarında olduğu gibi, büyüme plağının her iki tarafında belirgin kemikleşme merkezinin oluşmadığı durumlarda değerlendirmesi zor bir bulgudur. Bu nedenle kemikleşme bölgesindeki keskin ve ince opak hattın kaybolması erken dönemde daha değerlidir (Şekil 1). Zamanla bu hat tümüyle silinir ve büyüme plağı ile metafiz arasında bir sınır ayırt edilemez. Raşitizm ilerle-

dikçe biriken kondrositler uzun eksene dik planda da genişlemeye başlar ve klinik olarak da ayırt edilebilir şekilde kemik uçları şişer. Grafilerde kemik uçlarında kadehleşme görülür. Kıkırdak kütlesi ile metafiz arasındaki sınır düzensiz olduğundan "fırçalaşma" şeklinde tabir edilen girintili çıkıntılı görünüm izlenir (Şekil 2). Raşitizm bulguları en belirgin olarak distal radius ve ulna, distal femur, proksimal ve distal tibia ve kostaların anterior uçları gibi büyümenin en hızlı olduğu yerlerde görülür. Kemik shaftlarında ise osteomalazi ve sekonder hiperparatiroidiye bağlı dansite kaybı, yetmezlik kırıkları ve deformiteler gelişir (2).

X'e bağlı hipofosfatemide (X-linked hypophosphatemia - XLH) ise kemik mineralizasyonu nütrisyonel raşitizme göre daha iyi korunmuştur. Üste kıyasla alt ekstremitelerde

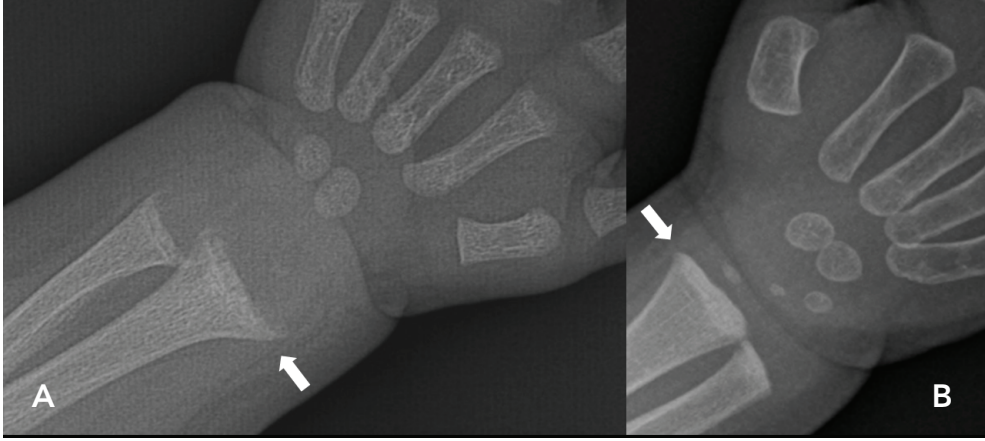
İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: onur.bugdayci@marmara.edu.tr

Başvuru/Submitted: 11.03.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 16.04.2020 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 18.04.2020 • **Kabul/Accepted:** 20.04.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 13.05.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr



Şekil 1: (A) 1 yaşında XLH' li bir olgunun ve (B) 1 yaşında normal bir olgunun el bilek grafileri. Epifiz kemikleşmesi olmadığına raşitizm bulgularını değerlendirmek güç olabilir. Bu durumda kemikleşme bölgesindeki (Zone of Provisional Calcification – ZPC) keskin radyodens hattın kaybolması raşitizm tanısında yardımcıdır (oklar). Olgu Prof. Dr. Serap Turan'ın arşivinden alınmıştır.



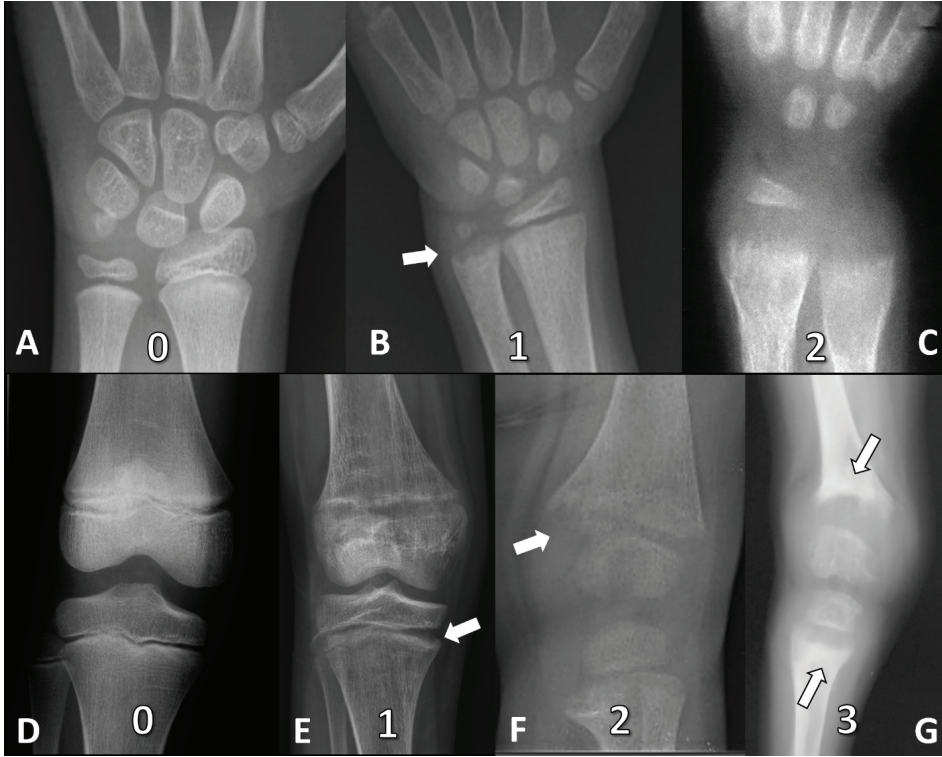
Şekil 2: Dört yaşında nutrisyonel raşitizmlili bir olgunun el bilek grafisi. Radius ve ulnada kemikleşme bölgesi tümüyle silinmiş ve bu bölgede düzensiz fırçalaşmalar mevcut. Metafizler normalden geniş olarak izleniyor. Büyüme plağı normalden geniş. Prof. Dr. Serap Turan'ın arşivinden.

daha belirgin tutulur. Genu varum sık olduğundan dizde medial kesimler daha belirgin etkilenir. Diş gelişimi gecikir ve diş apseleri sıkır (2). Çocukların yaklaşık %60'ında kraniosinostoz (genellikle sagittal) ve %25-50'sinde Chiari Tip 1 malformasyonları görülür (3). Büyük çocuklarda kemik ağrıları, yetmezlik kırıkları ve deformiteler ön plandadır. Çocuklar ve erişkinlerde yapılan çalışmalar XLH'de demineralizasyonun genellikle apendiküler iskelette oldu-

ğunu, aksiyel iskelette ise kemik dansitesinin artabileceğini göstermektedir (2).

XLH'nin tanısında el bilek ve/veya diz ve/veya ayak bilek bölgesinin anteroposterior (AP) grafileri ile görüntülenmesi ve bulguların ağırlığının skorlanması önerilmektedir (3). Raşitik hastalarda radyografik bulguların ağırlığı Thacher tarafından geliştirilen "Rickets Severity Score" (RSS) (Raşitizm Ağırlık Skoru) ile değerlendirilmektedir (Şekil 3) (4). Bu skorlama yönteminin (hafif değişikliklerle) XLH hastalarında validasyonu yine Thacher ve ark. tarafından yapılmıştır (5). Bu skorlama yönteminde hastalığın şiddeti, metafizer kadeleşme, fırçalaşma ve büyüme plağının ne kadarının tutulduğuna bakılarak değerlendirilir. Skorlama için her iki el bilek ve diz AP pozisyonunda görüntülenir. Puanlama daha ağır tarafa göre yapılır. İki bölge, el bilek en fazla 4 puan, diz en fazla 6 puan ve toplamda en fazla 10 puan olacak şekilde ayrı ayrı puanlanır (Tablo 1). Yüksek puanlar daha ağır hastalığa işaret eder. El bilek bölgesinde radius ve ulna ayrı ayrı değerlendirilir ve puanlar toplanarak el bilek puanı belirlenir. Diz bölgesinde de femur ve tibia ayrı değerlendirilir. Burada ayrıca puanlar tek taraf (medial ya da lateral) tutulmuşsa puan 0,5 ile, iki taraf da tutulmuşsa 1 ile çarpılır. Her iki kemiğin puanları toplanarak diz skoru elde edilir (Şekil 4).

Bu skorlamanın ALP seviyesi, kemik dansitesi, ve hastanın kliniği (büyüme hızı, yürüme, ağrı, fiziksel fonksiyon) ile korele olduğu belirtilmektedir. Değerlendirenler arasında (inter-reader) orta dereceli ve değerlendirilenlerin kendi içinde ise (intra-reader) belirgin uyum olduğu belirtilmektedir (5). Çalışmada ayrıca daha önce hipofosfatazya hastalarında validasyonu yapılmış "Radiographic Global Impression of Change Scale" (RGI-C) (Genel Radyografik Değişim Ölçüsü) de (6) RSS ile karşılaştırılmış ve bu ölçüdeki değişimlerin RSS puanındaki değişimler ile benzerlik gösterdiği belirtil-



Şekil 3: Thacher tarafından geliştirilen *Rickets Severity Score* (RSS) (Raşitizm Ağırlık Skoru) (4). XLH' de Tablo 1'de belirtilen eklemler yapılarak kullanılmıştır. Verilmesi gereken puanlar graflerin altında belirtilmiştir. (A) Normal el bilek. (B) Büyüme plağında düzensizlik ve genişleme var, fakat kadehleşme izlenmiyor. (C) Konkav metafizer kadehleşme ve metafizer fırçalaşma. (D) Normal diz. (E) Femur ve tibianın sadece medial metafizleri etkilenmiş. Tibia medialinde kısmi lüsent görünüm izlenmekle birlikte sınırlar net seçilebiliyor (ok). (F) Metafizlerde kısmi lüsent görünüm var fakat sınırlar net seçilemiyor. (G) Kemikleşme bölgesi tümüyle lüsent izleniyor. Epifizler metafizer bölgelerden uzaklaşmış görünümde.

Tablo 1: XLH ağırlığını değerlendirmekte kullanılan RSS radyografik skorlama yöntemi (5)

Radius ve ulna skorlaması (en fazla 4 puan)

0	Normal büyüme plağı.
0,5	Metafizler kenarda lüseni. Düzensizlik ya da fırçalaşma yok.
1	Genişlemiş büyüme plağı, metafizer kenarda düzensizlik. Kadehleşme yok.
1,5	Kısmi metafizer konkavite veya metafizer kenarda kısmi fırçalaşma.
2	Fırçalaşmanın da görüldüğü metafizer konkavite.

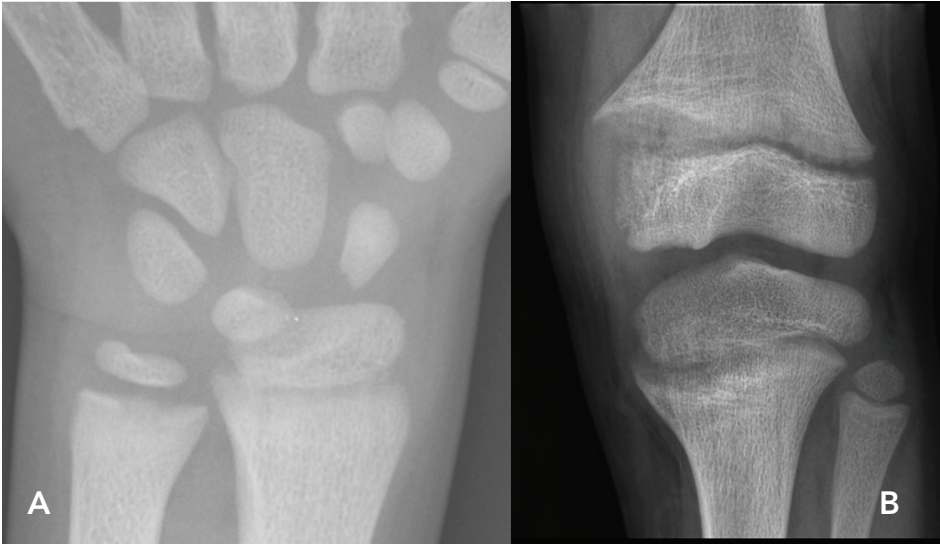
Femur ve tibia skorlaması (en fazla 6 puan)

0	Normal büyüme plağı.
1	Metafizler kısmi lüseni. Metafizlerin düzgün kenarı izlenebiliyor.
2	Metafizler kısmi lüseni. Metafizlerin düzgün kenarı izlenmiyor.
3	Total lüseni. Epifiz ile metafiz birbirinden uzaklaşmış görünüyor.

Çarpın Tek bir kondil ya da plato tutulumu varsa 0,5 ile çarpılır.

Toplam skor (en fazla 10 puan)

El bilek puanı	Radius Puanı + Ulna Puanı
Diz puanı	(Femur Puanı x Çarpın) + (Tibia Puanı x Çarpın)
Toplam	El Bilek Puanı + Diz Puanı



Şekil 4: Sekiz yaşında XLH' li bir olgunun (A) el bilek ve (B) diz AP grafileri. El bileğinde hem radius hem de ulnada kemikleşme hattı silinmiş. Diz grafisinde femur ve tibiada medial kesimde lüsenzi izleniyor ve metafizer kemikleşme hatları silinmiş. Femurda ek olarak lateral kesimde de kemikleşme hattı keskin değil. Bu hastanın RSS skorlamasına göre el bilek puanı 1 (Radius 0,5 + Ulna 0,5), diz puanı 3 (Femur 2x1 + Tibia 2x0,5) ve toplam puanı 4 olacaktır. Prof. Dr. Serap Turan' ın arşivinden.

miştir (5). RGI-C yöntemi iki grafi arasındaki değişimin derecesinin kalitatif olarak değerlendirildiği -3 ile +3 arasında değişen yedi puanlı bir ölçektir. Sıfır herhangi bir değişim olmadığını gösterir. Hafif, orta ve belirgin olmak üzere artı yöndeki puanlar iyileşmeyi, eksi yöndeki puanlar ise kötüleşmeyi belirtir (6). Thacher ve ark. XLH' de skorların nütrisyonel raşitizme göre daha düşük olduğunu ve düşük skorlarda RSS yönteminin çok başarılı olmasa da hastalığın şiddetini değerlendirmede iyi bir yöntem olduğunu ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde RGI-C yönteminin ek olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (5).

XLH'nin tanısında ayrıca alt ekstremitte AP ortoröntgenogramı ve nefrokalsinozis için renal ultrasonografi (US) önerilmektedir. Klinik ihtiyaca göre dental panoramik röntgenogram ve kraniosinostoz bulguları ya da nörolojik semptomlar bulunması halinde ayrıca beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilmektedir (3).

İzlemede ise grafi şu durumlarda önerilmektedir (3):

- Tedaviye yanıt vermeyen ya da deformitesi artan hastalarda sol el bilek ve/veya diz grafisi
- Ortopedik cerrahi ihtiyacı olan hastalarda
- Açıklanamayan kemik ağrısı olan hastalarda
- Erişkin takibine geçiş yapacak hastalarda deformitenin değerlendirilmesi amacıyla (alt ekstremitte ortoröntgenogram)

Hastalığın izleminde ayrıca Burosumab tedavisi alan hastalarda nefrokalsinozis yoksa iki yılda bir, bilinen nefro-

kalsinozisi/hiperkalsiüri olan hastalarda ise yıllık USG önerilmektedir. Kraniosinostozu düşündürür morfoloji gelişiminde ya da nörolojik semptomlar ortaya çıkarsa beyin MRG önerilmektedir. Beş yaşında bazal dental panoramik röntgenogram yapılması ve klinik gerekliliğe göre tekrar edilmesi önerilmektedir. Uzun süren yüksek tansiyonda (95. persentilin üzeri) ekokardiyografi de önerilir. Kemik yoğunluğu ölçümleri ise XLH hastalarında önerilmemektedir (3).

Teşekkür: Desteklerinden ötürü Prof. Dr. Feyza Darendeliler, Prof. Dr. Bilgin Yüksel, Prof. Dr. Damla Gökşen, Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü, Doç. Dr. Halil İbrahim Balcı, Prof. Dr. Hüseyin Onay, Prof. Dr. Leyla Tümer, Doç. Dr. Mehmet Nuri Özbek, Prof. Dr. Serap Turan, Prof. Dr. Şükran Darcan ve Prof. Dr. Zehra Aycan'a teşekkür ederim.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- O.B.; Veri Toplama- O.B.; Veri Analizi/Yorumlama- O.B.; Yazı Taslağı- O.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- O.B.; Son Onay ve Sorumluluk- O.B.; Malzeme ve Teknik Destek- O.B.; Süpervizyon- O.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Acknowledgement: I thank Prof. Dr. Feyza Darendeliler, Prof. Dr. Bilgin Yüksel, Prof. Dr. Damla Gökşen, Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü, Assoc. Prof. Dr. Halil İbrahim Balcı, Prof. Dr. Hüseyin Onay, Prof. Dr. Leyla Tümer, Assoc. Prof. Dr. Mehmet Nuri Özbek,

Prof. Dr. Serap Turan, Prof. Dr. Şükran Darcan and Prof. Dr. Zehra Aycan for their support.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- O.B.; Data Acquisition- O.B.; Data Analysis/Interpretation- O.B.; Drafting Manuscript- O.B.; Critical Revision of Manuscript- O.B.; Final Approval and Accountability- O.B.; Technical or Material Support- O.B.; Supervision- O.B.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Brian J, Choi D, Moore M. The Primary Physis. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, 2018;22;95-103. [\[CrossRef\]](#)
2. Shore RM, Chesney, RW. Rickets: Part II. *Pediatric Radiology* 2013;43:152-72. [\[CrossRef\]](#)
3. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nature Reviews Nephrology* 2019;15:435-55. [\[CrossRef\]](#)
4. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic Scoring Method for the Assessment of the Severity of Nutritional Rickets. *Journal of Tropical Pediatrics* 2000;46;132-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, Creo AL, Skrinar A, Mao M, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. *Bone* 2019;122:76-81. [\[CrossRef\]](#)
6. Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, Thompson DD, McAlister WH. Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Newborns, Infants, and Children: The Radiographic Global Impression of Change Scale. *Journal of Bone and Mineral Research* 2018;33:868-74. [\[CrossRef\]](#)