

Osteopetrozis ve Raşitizmin Paradoksal Birlikteliği

Dr. Mehtap AKBALIK¹, Dr. Tunç FIŞGIN¹, Dr. Mehtap KILIÇ¹,
Dr. Murat AYDIN¹, Dr. Feride DURU¹, Dr. Davut ALBAYRAK¹,
Dr. Barış DİREN²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları¹ ve Radyoloji²
Anabilim Dalları, SAMSUN

- ✓ İki aylık erkek hasta ateş ve huzursuzluk yakınmaları ile başvurdu. Anne-baba arasında üçüncü dereceden akrabalık öyküsü olan hastanın büyük erkek kardeşinin osteopetrozis tanısı aldığı ve 2 yaşında öldüğü öğrenildi. Laboratuvar incelemesinde hastanın hemoglobini 6.3 gr/dl, beyaz küre sayısı 4150/mm³, trombosit sayısı 120.000/mm³, plazma kalsiyum düzeyi 6.1 mg/ dl, fosfor 2.9 mg/dl ve alkalen fosfataz 1398 IU/L idi. Parathormon düzeyi yüksekliği (295 pg/ml) ve anlamlı derecede azalmış idrar Ca/cre (0.2) ile birlikte 25-OH vitamin D düzeyi normaldi. Kemik grafilerinde, kemik dansitesinde jeneralize artış, radius ve ulna distal epifizlerinde çanaklaşma mevcuttu. Radyografik ve laboratuvar bulguları ile hastada raşitizm ve osteopetrozis birlikteliği düşünüldü. Hastanın takibinde hipokalsemiye bağlı konvülsiyonları gelişti. Parenteral kalsiyum glukonatla (100 mg/ kg/doz) birlikte 2000 IU (düşük doz) vitamin D tedavisi bir hafta süreyle verilip, daha sonra 400 IU günlük D vitamini ile devam edildi. Düşük doz, kısa süreli vitamin D tedavisinden sonra hipokalsemi düzeldi ve ulnada sekonder kalsifikasyon hattı gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Osteopetrozis, rikets, D vitamini

- ✓ **Paradoxical Relation of Osteopetrosis and Rickets**
A 2-month-old boy was presented with fever and restlessness. He was the third child of consanguineous parents and born after a full-term uncomplicated pregnancy. His older brother had been diagnosed as osteopetrosis and died when he was 2 years old. In laboratory findings his hemoglobin was 6.3 gr/dL, white blood count 4150/mm³, platelet count 120.000/mm³, calcium level was 6.1 mg/dL, phosphorus 2.9 mg/dL and alkaline phosphatase 1398 IU/L. Parathormone level was high (295 pg/mL), urine Ca/cre (0.2) was significantly decreased with normal 25 hydroxyvitamin D level. Examination of bones revealed generalized increased bone density, cupping of the distal epiphyses in the radius and ulnae. Radiographic and laboratory findings were compatible with osteopetrosis and rickets. He had seizure because of hypocalcemia. 2000 IU (low dose) vitamin D was given for one week period with parenteral calcium gluconat (100 mg/kg/dose) and thereafter 400 IU vitamin D was continued daily. After treatment of low dose-short period vitamin D, hypocalcemia improved, and secondary calcification was shown in ulnae by X-Ray.

Key words: Osteopetrosis, rickets, vitamin D

Osteopetrozis, osteoklastların kemik rezorpsiyonundaki yetersizliği sonucu ortaya çıkan, kemik dansite artışı ve medüller aralığın daralmasıyla karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır⁽¹⁻⁴⁾. Klinik olarak, infantil malign otozomal resesif, intermediate otozomal resesif ve yetişkin benign otozomal dominant form olmak üzere üç tipi tanımlanmıştır. Hastalığın infantil malign otozomal resesif formu; ciddi kemik iliği yetersizliği ve pansitope-

ni ile seyreden fatal formudur^(1,2). Bu formdaki osteopetroziste, pansitopeniye bağlı enfeksiyon ve kanamalar, hepatosplenomegali, kraniyal sinir basısına bağlı körlük ve sağırılık, merkezi sinir sistemi bulguları, büyüme-gelişme geriliği, radyolojik olarak kemiklerde dansite artışı gözlenir⁽²⁾. Hastaların ölüm nedenleri kanama, anemi ve enfeksiyondur. Hastalığın tek kesin tedavi yöntemi uygun donörden yapılan kemik iliği transplantasyonudur⁽⁵⁾.

Rikets, epifizlerin açık olduğu dönemde kemik dokusundaki mineralizasyon yetersizliğine bağlıdır. Organizmada D vitamini yetersizliğine bağlı gelişen raşitizmin klinik ve radyolojik bulgularının oluşumuna kadar geçen dönemde hipo/normo kalsemi, hipo/normo fosfatem, alkalin fosfataz yüksekliği, 1,25 (OH)₂ düzeylerinin normal, yüksek ve düşük olma olasılığı vardır. Raşitizme ait biyokimyasal bulgular raşitizmin dönemlerine göre değişmektedir. Raşitizm tanısında genelde radyolojik bulgular tanıyı kolaylaştırmaktadır. Klasik radyolojik bulgular büyüme plağı bölgesinde genişleme, metafizel sınırlarda düzensizlik, fırçalaşma ve çanaklaşma ile genel osteopenidir^(6,7).

Bu makalede, süt çocukluğu döneminde kardeş ölüm öyküsü olan, erken dönemde osteopetrozis tanısı alan ve klinik tablosuna raşitizm eklenen bir olgu D vitamin tedavisindeki zorluklar nedeniyle tartışılmıştır.

OLGU BİLDİRİMİ

İki aylık erkek bebek yüksek ateş ve huzursuzluk yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Hastanın, 25 yaşındaki annenin 3. gebeliğinden 3. canlı doğanı olduğu ve anne-baba arasında üçüncü dereceden akrabalık olduğu öğrenildi. Birinci çocuğun 4 günlükken evde, ikinci çocuğun 2 yaşında iken osteopetrozis nedeniyle eksitus olduğu ve aileye tekrar çocuk yapma planları olduğunda prenatal tanı çalışmasının yapılması gerektiğinin bildirildiği, ancak ailenin herhangi bir girişim yapmadığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı 4200 gr (<%3), boyu 50 cm (<%3), baş çevresi 40 cm (%50) idi. Cilt ve mukozaları soluk görünümde, ön fontanel 4x4 cm açıklıkta, bilateral solunum sesleri kaba, karaciğer kot altında 5 cm, dalak kot altında 2 cm ele geliyordu. Laboratuvar bulgularında; hemoglobin 6.3gr/dl, hematokrit %18,7, lökosit sayısı 4150/mm³, trombosit sayısı 120,000/mm³, MCV 90 fL, periferik yaymasında %40 parçalı, %58 lenfosit, %2 monosit mevcuttu. Periferik yaymada gözyaşı biçiminde eritrositler, normoblastlar, metamiyelositler, miyelositler ile lökoeritroblastik görünüm

mevcuttu. Hastanın biyokimyasal parametrelerinde patolojik bulgu olarak Ca:6.1 gr/dL, P:2.9 mgr/dL, ALP:1398 U/L saptandı. Parathormon düzeyi yüksek (295 pg/ml, N:9-78), 25-OH vit D düzeyi normal (19 ng/ml, N:10-40) ve idrarda kalsiyum/kreatinin atılımı düşük (0,2) bulundu. Diğer biyokimyasal değerleri normal sınırlar içindeydi. Radyolojik olarak kemik grafilinde yaygın radyodansite artışı, osteoskleroz ve kafa grafisinde gözlük manzarası (Şekil 1), radius ve ulna alt ucunda çanaklaşma tespit edildi (Şekil 2). Hastanın göz muayenesinde, orbita ve temporal tomografisinde kranial sinirlere bası gözlenmedi.



Şekil 1. Direkt kafa grafisi.



Şekil 2. El-bilek grafisi.

Hastada laboratuvar ve radyolojik olarak osteopetrozis ve raşitizm bulguları birlikte olduğundan, osteopetrorikets tanısı düşünüldü. Semptomatik hipokalsemi olan hastaya parenteral kalsiyum glukonat ve bir hafta süreyle 2000 U/gün (düşük doz) vit D verildi. Hastanın hipokalsemi düzeldi ve ulnada rekalsifikasyon hattı izlendi. Daha sonraki takibinde 400 U/gün oral vit D ile profilaksi önerildi. Yaşayan kardeşi olmayan hastaya kemik iliği transplantasyonu için HLA uygun donör bulunamadı. Hasta halen destekleyici tedavi ile takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Osteopetroziste, kemik dokusu içinde osteoklastlar tarafından kemik iliği dokusu için yeterli boşluk açılmadığından kemik iliği yetersizliği ortaya çıkar. Yükselen sitokin seviyesi karaciğer ve dalakta hematopoezin aktif hale geçmesine (ekstrameduller hematopoez) neden olur. Hastamızda kemik iliği yetmezliği nedeniyle anemi ve trombositopeni, ekstramedüller hematopoeze bağlı karaciğer ve dalak büyüklüğü ortaya çıktığını düşündük. Hastalığın kesin tedavi şekli normal monositik osteoklast prekürsörlerini sağlamak için kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmasıdır. Hastanın yaşayan kardeşinin olmaması ve anne, babanın da doku gruplarının uygunsuz olması KİT şansını zorlaştırmaktadır.

Raşitizm, infantil malign osteopetrozisin olası ancak paradoks bir bulgusudur⁽¹⁾. Osteoklast fonksiyonlarında yetersizliğe bağlı total vücut kalsiyumu normal olmasına karşın serum kalsiyum ve fosforu yeni oluşan kemik doku mineralizasyonu için yetersiz kalır ve raşitizm ortaya çıkar^(1,4). Olgumuzda saptadığımız kemik graflerinde jeneralize radyodansite artışı ile osteopetrozis tanısı alan hastamız, hipokalsemi, hipofosfatemi, alkalin fosfataz yüksekliği, parathormon yüksekliği ve radius distalindeki çanaklaşma bulgularının da olması nedenleri ile raşitizm tanısı da aldı. Bu birliktelik literatürde osteopetrorikets olarak isimlendirilmiştir^(1,8,9). Literatürde neonatal dönemde hipokalsemik nöbet nedeniyle baş-

vuran ve osteopetrozis tanısı konan olgular mevcuttur⁽¹²⁾. Ancak hastamızda semptomatik hipokalseminin yanısıra riketse özgü diğer laboratuvar ve radyolojik bulguların olması nedeni ile osteopetrorikets tanısı düşünülmüştür.

Osteopetrorikets tanısı alan hastalarda temel problem semptomatik hipokalsemi geliştiğinde D vitamini kullanımınıdır. Raşitizme yönelik yüksek doz D vitamini tedavisi kemiklerdeki kalsifikasyonu artırırken, osteopetrozisin doğal seyrinde kalsifikasyona bağlı kranial sinirlerin sıkışması sonrası gelişen körlük ve sağırılık oluşumunu da hızlandırabilir. Biz literatüre baktığımızda özellikle maternal raşitizmin osteopetrozis ile birlikteliğinde D vitamini kullanımının yaygın olduğunu, ancak maternal olmayan raşitizme eşlik eden osteopetroziste D vitamini kullanımı konusunda görüş birliği olmadığını saptadık^(1,8,11,12). Bu nedenle hastamıza normalden düşük olan 2000 Ü/gün dozunda D vitamini tedavisini normal süreden daha kısa bir süre olan 7 gün süresince, parenteral Ca glukonat tedavisi ile birlikte uyguladık. Daha sonra da 400 U/gün D vitamini profilaksisine devam ettik. Hastanın kan kalsiyum düzeyinin normal düzeylerde olduğunu ve radius distalinde kalsifikasyon hattının geliştiğini gözlemledik.

Osteopetroziste paradoks bir durum olsa da rikets birlikteliğinin olması ve verdiğimiz D vitamini ile tedaviye iyi yanıt alınması nedeniyle olguyu tartışmayı uygun gördük.

Geliş Tarihi : 02.02.2005

Yayına kabul tarihi : 23.11.2005

Yazışma adresi:

Dr. Mehtap AKBALIK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Kaplan FS, August CS, Fallon MD, et al. Osteopetrorikets. The paradox of plenty. Pathophysiology and treatment. Clin Orthop. 1993; 294: 64-78.
2. Shapiro F. Osteopetrosis. Clin Orthop. 1993; 294: 34-44.

3. Whyte MP. Heritable metabolic and dysplastic bone diseases. *Endocrin Metab Clin North Am.* 1990; 133-173.
4. Özdirim E, Altay Ç, Pınar T. Osteopetrosis with rickets in infancy. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 1981; 23: 211-218.
5. Solh H, Da Cunha AM, Giri N, et al. Bone marrow transplantation for infantile osteopetrosis. *J Pediatr Hematology-Oncology.* 1995; 17: 350-355.
6. Felix R, Hofstetter W, Cecchini MG. Recent developments in the understanding of the pathophysiology of osteopetrosis. *Eur J Endocrinology.* 1996; 134: 143-156.
7. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu A ve ark. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2003; 46: 224-241.
8. Datta V, Prajapati NC, Kamble M, et al. Osteopetrorikets. *Indian Pediatr.* 2000; 37: 98-99.
9. Tahan F, Arslan D. Osteopetrorikets: Olgu sunumu. *Erciyes Tıp Dergisi.* 2001; 23: 187-189.
10. Chen CJ, Lee MY, Hsu ML, et al. Malignant infantile osteopetrosis initially presenting with neonatal hypocalcemia: Case report. *Ann Hematology.* 2003; 82: 64-67.
11. Zamboni G, Cecchetti M, Marradi P, et al. Association of osteopetrosis and vitamin D-resistant rickets. *Helv Acta Pediatr.* 1977; 32: 363.
12. Banco R, Siefert MF, Marks SC, et al. Rickets and osteopetrosis: The osteosclerotic mouse. *Clin Orthop.* 1985; 201: 238.