

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLGUSUNDA OSTEOMALASI: RENAL OSTEODİSTROFİYE Mİ BAĞLI YA DA BAŞKA SEBEPLER ARAYALIM MI?

Nilgün ERTEN*, Bülent SAKA*, M Akif KARAN*, Cemil TAŞÇIOĞLU*,
Şükrü ÖZTÜRK**, Abdülkadir KAYSI*

ÖZET

Elli altı yaşında kadın hasta kliniğimize son bir yıldır ortaya çıkan halsizlik ve yaygın vücut ağrıları şikayetleri ile başvurdu. Üç yıl önce kronik pyelonefrit sonrası gelişen kronik böbrek yetersizliği ve renal osteodistrofi tanıları konulmuş, oral aktif vitamin D tedavisi başlanmış. Hastanın fizik muayenesinde kayda değer bir bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde, yüksek serum alkalen fosfataz, gamma glutamil transferaz ve karaciğer transaminaz değerleri ile hipofosfatemi, proteinüri ve glikozüri bulundu. Kronik böbrek yetersizliğine rağmen hipofosfatemi saptanması ve hiperglisemi olmadığı halde glikozüri bulunması sonucu Fanconi sendromu düşünüldü. Karaciğer biyopsisinde primer biliyer sirozla (PBS) uyumlu bulgular saptandı. Osteomalasi, aynı hastada birden çok sebeple ortaya çıkabilir. Primer biliyer siroza ikincil gelişen osteomalasi, öncelikle intrahepatik kolestaz ile barsaklardan D vitamini emiliminin bozulması ile, daha nadir olarak ise karaciğer doku hasarı ile 25 hidroksi D vitamini sentezinin azalması ve birlikte olabilecek otoimmün veya tubulointerstitiyel nefrite bağlı ortaya çıkan Fanconi sendromu sonucu gelişebilir. Hastamızdaki serum alkalen fosfataz artışı, hem PBS ile ortaya çıkan intrahepatik kolestaz ve hem de osteomalasi sonucu gelişmiş olabilir.

Anahtar kelimeler: Osteomalasi, primer biliyer siroz

SUMMARY

Osteomalacia in a patient with chronic renal failure: Caused by renal osteodystrophy or is there any need to research other disorders? A 56 years old female patient was admitted to our clinic with the complaints of weakness and diffuse pain along the last year. Three years ago, chronic renal failure secondary to chronic pyelonephritis that was complicated with renal osteodystrophy were diagnosed and active oral vitamin D was given. The patient's physical examination was unremarkable. Laboratory examination revealed increased serum alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase and liver transaminases, together with moderate azotemia, hypophosphatemia, proteinuria and glucosuria. Hypophosphatemia and glucosuria without hyperglycemia and osteomalacia could indicate Fanconi syndrome. On the other hand, liver biopsy was performed due to the elevated serum enzyme levels, which showed findings of primary biliary cirrhosis (PBC). There may be more than one reason for osteomalacia in the same patient. In PBC, malabsorption of vitamin D secondary to cholestasis is the most common cause of osteomalacia followed by other rare conditions such as abnormal 25-hydroxylation of vitamin D due to hepatocyte degeneration and renal tubular losses due to Fanconi syndrome associated with autoimmune and/or tubulointerstitial nephritis secondary to PBC. In our patient, both cirrhosis and osteomalacia could have increased the serum alkaline phosphatase level.

Key words: Osteomalacia, primary biliary cirrhosis

GİRİŞ

Osteomalasi, erişkinlerde kemik ve kırık-dakların anormal mineralizasyonu sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Normal mineralizasyon için gerekli olan serum kalsiyum

ve fosfor düzeyleri, yeterli aktif D vitamini (1, 25 dihidroksi kolekalsiferol) düzeyleri ile sağlanır. Vitamin D aktivasyonu ise vücutta karaciğer ve böbrekte hidroksilasyon yoluyla gerçekleşir. Malnütrisyon ve malabsorpsi-

yon dışında bu organlarda ortaya çıkan fonksiyon bozuklukları sırasında da vitamin D eksikliği, dolayısıyla osteomalasi gelişebilir (4).

VAKA TAKDİMİ

Elli altı yaşında kadın hasta kliniğimize halsizlik ve yaygın vücut ağrıları şikayetleri ile başvurdu. Üç yıl önce kronik pyelonefrite ikincil geliştiği düşünülen kronik böbrek yetersizliği tanısı konulmuş. Laboratuvar incelemelerde intrahepatik kolestaz ile uyumlu bulguların yanısıra osteomalasi saptanmış ve oral aktif D vitamini başlanmış. Son bir yıldır özellikle bel ve bacaklarında ortaya çıkan yaygın vücut ağrıları ve halsizlik şikayetleri ile başvurdu.

Hastanın genel görünümünde bitkin oluşu dışında belirgin bir özellik dikkati çekmemekteydi. Fizik muayenesinde kayde değer bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemede; kan üre nitrojeni (BUN) 9.3 mmol/L (SI konversiyon katsayısı 0.357, 0-7.14 mmol/L), kreatinin 236.2 µmol/L (SI konversiyon katsayısı 88.4, 61.8-114.9 µmol/L), kalsiyum 2.2 mmol/L (SI konversiyon katsayısı 0.25, 2.15-2.65 mmol/L), fosfor 0.8 mmol/L (SI katsayısı 0.323, 0.6-1.67 mmol/L), ALP 1452 IU/L, GGT 221 IU/L, AST 49 IU/L, ALT 59 IU/L, total bilirubin 8.55 µmol/L (SI katsayısı 17.1, 5-17 µmol/L), direkt bilirubin 6.85 µmol/L ve gamma globulin düzeyi 21 g/L (SI katsayısı 10) bulundu. Tam kan sayımında hafif trombositopeni (Total lökosit 5400/mm³, Hgb 14 g/dL, Htc %39, trombosit 143000/m³) varlığı dikkati çekmekteydi. İdrar tetkikinde proteinüri ve glikozüri gözlendi, ve günlük proteinüri miktarı yaklaşık 1 g bulundu. Batın ultrasonografisinde her iki böbrek boyutları küçük, konturları lobule ve bilateral parankim ekosu artmış bulundu. Direkt grafilerde kemikler osteoporotikti. Uzun kemikler ve falankslarda kompakt kemik incelmişti, her

iki tibia proksimal epifizinde, her iki radius distal epifizinde ve sol femur küçük trokanter düzeyinde radyolüsent bandlar (looser zone) ve bu bantlar etrafında skleroz görüldü. Serum parathormon düzeyi 116 ng/L (SI konversiyon katsayısı [pg/mL'den ng/L'ye] 1.0, 12-72 ng/L) bulundu. Bu bulgularla kronik böbrek yetersizliğine ikincil gelişen renal osteodistrofi, osteomalasi ve sekonder hiperparatiroidizm tanıları konuldu. Glomerül filtrasyon hızı 16 ml/dk, günlük idrar fosfor çıkışı 22.61 mmol (SI konversiyon katsayısı 32.3 [g/24 saat - mmol/24 saat], 12.9-42.0 mmol/24 saat) bulundu. İzoenzim tayininde serum alkalen fosfataz aktivitesinin %55 karaciğer kaynaklı oluşu ve GGT ve transaminaz değerlerinin yüksek bulunması sonucu yapılan batın ultrasonografisinde karaciğer parankim ekusunun heterojen ve granüler karakterde olduğu gözlendi. Serum hepatit B yüzey antijeni ve hepatit C antikoru negatif bulundu. Serum anti-nükleer antikor (ANA) negatif, anti-mitokondriyal antikor (AMA) 1/80 pozitif ve IgM 2370 mg/dl (N: 50-196) bulundu. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde varis görülmedi. Karaciğer biopsisi sonucu septal ve interlobüler safra kanallarını destrükte eden yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu, oblitere kanallar ve portal septal fibrozis saptandı. Bu bulgular ile primer biliyer siroz tanısı konuldu.

TARTIŞMA

Uzun süre kronik böbrek yetersizliği ve renal osteodistrofi tanıları ile aktif D vitamini tedavisi alan hastamızda kalsiyum 2.2 mmol/L, fosfor 0.8 mmol/L ve parathormon değeri 116 ng/L (SI konversiyon katsayısı [pg/mL'den ng/L'ye] 1.0, 12-72 ng/L) bulundu ve bu durum sekonder hiperparatiroidiye bağlandı. Serum kreatinin düzeyi 236.2 µmol/L olmasına rağmen serum fosfor ve ürik asit düzeyinin düşük olması, normoglisemiye rağmen glikozüri oluşu ve proteinüri varlığı Fanconi sendromunu işaret etmekte-

dir. Batın ultrasonografisinde her iki böbrek boyutu küçük, konturları lobule ve parankimin ekosu artmış olarak bulundu. Kemik grafilerinde osteomalasiyi işaret eden radyolüsent bandlar (looser zone) görüldü. Başlangıçta osteomalasinin nedenleri arasında kronik böbrek yetersizliği ve olası Fanconi sendromuna ikincil gelişen hipofosfatemi sorumlu tutulmuştur. İdrarda fosfat çıkışının artmamış olması ise glomerüler filtrasyon hızının %30'un altına inmesine bağlanmıştır. Aktif D vitamini tedavisi aldığı için serum vitamin D düzeyine bakılmamıştır.

Fanconi sendromu, proksimal renal tübüler hasar ile gelişen geri emilim bozukluğu sonucu idrarda aminoasit, glikoz, bikarbonat, kalsiyum, fosfor, potasyum ve diğer iyonların aşırı kaybı ile seyredir. Çoğunlukla genetik geçişli sistemik hastalıklarla (sistinozis, tirozinemi, galaktozemi, Wilson hastalığı, fruktoz intoleransı) ilişkilidir. Alta yatan herhangi bir sebep olmadığında primer veya idiyopatik kabul edilir. Bazı hastalarda ise burada olduğu gibi çeşitli hastalıklar seyrinde edinilmiş Fanconi sendromu gelişebilir. Bu vakada Fanconi sendromunun, kronik pyelonefrit ve sekonder hiperparatiroidi sonucunda ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Sekonder hiperparatiroidi sonrası Fanconi sendromu daha önce genellikle hepatobiliyer hastalıkla seyreden yenidoğanlarda rapor edilmiştir. Bu hastalarda parathormon değerleri her zaman yüksek bulunmuştur (1).

Üç yıldan beri ALP ve GGT değerlerinin normalin 3-4 misli yüksek olması, karaciğer transaminaz düzeylerinin hafif artmış bulunması ve hipergammaglobulinemi varlığı intrahepatik kolestaza yol açabilecek bir kronik karaciğer hastalığını, tam kan sayımında trombositopeni saptanması ise birlikte portal hipertansiyonun varlığını düşündürdü. Ayırıcı tanıda ilk sırada primer biliyer siroz düşünüldü ve bu tanı AMA pozitifliği, yüksek serum IgM değeri ve histopatolojik inceleme ile doğrulandı.

Primer biliyer siroz (PBS), safra yollarının immunolojik yolla ilerleyici harabiyeti sonucu ortaya çıkan kronik kolestatik karaciğer hastalığıdır. İntrahepatik kolestaz sırasında barsaklarda vitamin D ve dolayısı ile kalsiyum emilim kusuru gelişmesi sonucunda çeşitli metabolik kemik hastalıkları ortaya çıkabilir. Osteopeni ve osteoporozun sık görülmesine karşın osteomalasinin daha nadir olduğu anlaşılmıştır. Primer biliyer sirozda metabolik kemik hastalıklarının gelişmesine neden olabilecek bir diğer sebep, otoimmün veya tubulointersitisyel nefrite bağlı gelişebilen proksimal veya distal renal tubuler asidozudur. PBS ile renal tubuler asidoz varlığında osteomalasi bulguları gözden kaçabilir (3). Primer biliyer siroz sırasında ortaya çıkan hepatosellüler hasar ile normalde karaciğerde gerçekleşen vitamin D 25 hidroksilasyonu bozulabilir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda ileri evre hastalarda dahi ciddi vitamin D 25 hidroksilasyon bozukluğu saptanmazken (2), osteomalasinin eşlik ettiği PBS'de parenteral vitamin D tedavisi ile metabolik kemik değişikliklerine ait bulguların karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, tedaviye rağmen bir grup hastada bulguların devam ettiği anlaşılmış ve sebep 25 hidroksilasyon bozukluğuna bağlanmıştır (6). Bu tip hastalarla yapılan bir çok çalışmada, oral vitamin D tedavisinin kemik bulgularını geriletmediği, bu bulguların çoğunlukla parenteral vitamin D ile düzelebildiği gösterilmiştir (5).

Sonuç olarak bu vakada osteomalasi nedenlerinin renal osteodistrofi ve primer biliyer siroz olduğu anlaşılmıştır. Kronik pyelonefrit ve sekonder hiperparatiroidi sonrası ortaya çıktığı düşünülen Fanconi sendromu osteomalasiye katkıda bulunmuştur. Primer biliyer sirozlu hastalarda serum alkalin fosfataz değerlerindeki artışın en önemli sebebinin intrahepatik kolestaz olmasına rağmen osteomalasi olasılığının unutulmaması ve her hastada araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chesney RW, Novello AC: Defects of renal tubular transport. Edt. Massry SG, Glasscock RJ. Textbook of Nephrology 2nd edition, volume 1, Williams & Wilkins, Baltimore, (1989), 453-7.
2. Danielsson A, Lorentzon R, Larsson SE: Intestinal absorption and 25-hydroxylation of vitamin D in patients with primary biliary cirrhosis. Scand J Gastroenterol; 17:349 (1982).
3. Davidson BKS, Haslock I: Osteomalacia secondary to renal tubular acidosis masquerading as primary biliary cirrhosis. Rheumatol; 39: 1428 (2000).
4. Drezner MK: Metabolic Bone Disease. Kelley WN, Textbook of Internal Medicine, 3rd Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia (1997); 2258-62.
5. Matloff DS, Kaplan MM, Neer RM, Goldberg MJ, Bitman W, Wolfe HJ: Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxyvitamin D3 treatment. Gastroenterology; 83:97 (1982).
6. Wagonfeld JB, Bolt M, Boyer JL, Nemchausky BA, Horst JV, Rosenberg IH: Comparison of vitamin D and 25-hydroxyvitamin D in the therapy of primary biliary cirrhosis. Lancet, 2: 391 (1976).