

Göçmen bir hastada nutrisyonel rikets ve nadir klinik yansıması: myelofibrozis

Nutritional rickets in a refuge patient and its rare clinical reflection: myelofibrosis

Doğan Köse, Seher Aydın

Gönderilme tarihi:13.10.2020

Kabul tarihi:23.11.2020

Öz

Rikets; epifizyal büyüme plağının yetersiz mineralizasyonu sonucu oluşan ve nadiren miyelofibroze sebep olabilen bir hastalıktır. Sekiz aylık mülteci bir kız hasta, ateş ve solukluk şikâyeti ile başvurdu. Hastanın; bilateral kreptan ralleri vardı, karaciğeri 2-3 cm, dalağı 7 cm palpe ediliyordu. El bileği kemikleri geniş, kraniotabes ve raşitik rozaryeleri mevcuttu. Lökosit sayısı: 36,000/mm³, hemoglobin: 6 g/dl ve trombosit sayısı: 50,000/mm³ idi. Periferik yaymasında; yaygın normoblastlar ve myeloid seri öncülleri görüldü. Kalsiyumu: 8,8 mg/dl, fosforu: 1,0 mg/dl, alkalin fosfatase: 4099 U/L, D vitamini düzeyi: 5,12 ng/ml ve paratiroid hormonu: 1364 pg/mL idi. Akciğer grafisinde; bilateral parakardiyak infiltrasyonları ve el bilek grafisinde; kadehleşme görüntüsü mevcuttu. Kemik iliği değerlendirmesi; bazı normoblast çekirdeklerinde görülen anormal lobülasyonlar dışında normaldi. Aile onam vermediği için kemik iliği biyopsisi yapılamadı. 4000 IU/gün oral D vitamini ile yaklaşık bir ay sonra hastanın tüm hemogram değerleri ve periferik yayması tamamen düzeldi. Son kalsiyumu: 9,6 mg/dl, fosforu: 4,6 mg/dl, alkalin fosfatase: 487 U/L, 25-hidroksi vitamin D düzeyi: 8,8 ng/ml ve parathormonu: 122 pg/mL idi. Son yıllarda yoğun göç alan ülkemizde rikets vakalarında artış muhtemeldir. Bu vakaların myelofibrozis gibi nadir, hayatı tehdit edebilen ve tedavi ile tamamen geri dönebilen klinik yansımaları ile karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, myelofibrozis, rikets.

Köse D, Aydın S. Göçmen bir hastada nutrisyonel rikets ve nadir klinik yansıması: myelofibrozis. Pam Tıp Derg 2021;14:764-767.

Abstract

Rickets; it is a disease that occurs as a result of insufficient mineralization of the epiphyseal growth plate and can rarely cause myelofibrosis. An eight-month-old refugee girl presented with fever and paleness. She had bilateral crepitant rales, her liver was 2-3 cm and her spleen was 7 cm palpable. Craniotabes, widening of the wrists and rachitic rosaries were prominent. White blood cell was 36.000/mm³, hemoglobin was 6 g/dl and thrombocyte was 50.000/mm³. In peripheral smear; numerous normoblasts and myeloid series precursors were seen. Calcium: 8.8 mg/dl, phosphorus: 1.0 mg/dl, alkaline phosphatase: 4099 U/L, vitamin D level: 5.12 ng/ml and parathyroid hormone: 1364 pg/mL. In chest radiography; bilateral paracardiac infiltrations was noted and wrist radiography showed cupping and fraying of the distal Radius and ulna. Bone marrow assessment; it was normal except for abnormal lobulations seen in some normoblast nuclei. Bone marrow biopsy could not be performed because the family did not give consent. Approximately one month later, with 4000 IU/day oral vitamin D, all hemogram values and peripheral smear of the patient completely recovered. Final calcium: 9.6 mg/dl, phosphorus: 4.6 mg/dl, alkaline phosphatase: 487 U/L, 25-hydroxy vitamin D level: 8.8 ng/ml, and parathyroid hormone: 122 pg/mL. An increase in rickets cases is likely in our country, which has received intense immigration in recent years. It should be kept in mind that these cases may present with rare, life-threatening clinical manifestations such as myelofibrosis, which can be completely reversed with treatment.

Key words: Child, myelofibrosis, rickets.

Köse D, Aydın S. Nutritional rickets in a refuge patient and its rare clinical reflection: myelofibrosis. Pam Med J 2021;14:764-767.

Doğan Köse, Doç. Dr. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye, e-posta: drdogankose@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-2903-2976>) (Sorumlu Yazar)

Seher Aydın, Arş. Gör. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye, e-posta: seherselin@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-2421-0128>)

Giriş

Rikets; epifiz plakları kapanmadan önce gelişen, defektif kondrosit farklılaşması ve büyüme plağının ve osteoid dokunun yetersiz mineralizasyonu ile karakterize bir hastalıktır [1]. D vitamini, kalsiyum ve fosforun yetersiz alımları, metabolik hastalıklar, malabsorbsiyon, kronik hastalıklar, intoksikasyonlar ve ilaç kullanımları riketse yol açabilir [2]. Ülkemizde nutrisyonel rikets neredeyse tamamen D vitamini eksikliğine bağlıdır [3]. D vitamininin en önemli fonksiyonu; bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak, en uygun kemik mineralizasyonunu sağlamaktır [4].

Riketsin çok nadir bir etkisi de miyelofibroze sebep olmasıdır [5]. Birincil (idiyopatik) miyelofibroze, çocuklarda çok nadir görülür. Sekonder formu ise; akut lösemi, non-hodgkin lenfoma, langerhans hücreli histiositoz, fanconi anemisi, tüberküloz, leşmanya, sistemik lupus eritematozus, juvenil romatoid artrit ve rikets gibi hastalıklara eşlik edebilir [6].

Biz bu yazıda riketsin nadir bir klinik yansıması olarak myelofibroze gelişen mülteci bir hastayı literatür bilgisi ile paylaşmayı amaçladık.

Olgu sunumu

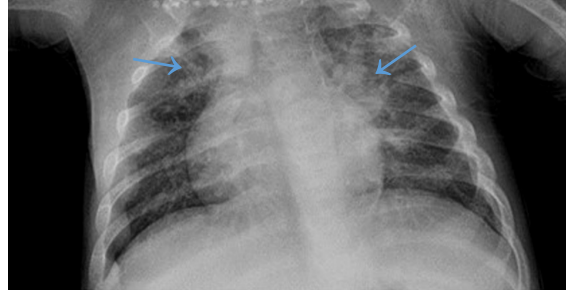
Sekiz aylık mülteci bir kız hasta, ateş, solukluk ve ciltte morarma şikâyeti ile kliniğimize getirildi. Öyküsünden; ateş ile beraber zaman zaman öksürük şikâyetinin olduğu ve verilen antibiyotik tedavilerine geçici cevaplar alındığı öğrenildi. Soy geçmişinde bir özelliği olmayan hastanın özgeçmişinde de yenidoğan döneminde geçirdiği hiperbilirubinemi dışında bir özellik yoktu.

Fizik muayenesinde; genel durumu orta ve cildi soluktu. Ön fontaneli bombe ve pulsatildi. Akciğerlerde bilateral krepitan ralleri mevcuttu. Karaciğeri 2-3 cm ve dalağı yaklaşık 7 cm ele geliyordu. El bileği kemikleri geniş, kraniotabes ve raşitik rozaryeleri mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Yapılan tetkiklerinden; lökosit sayısı: 36000/mm³, nötrofil: 13000/mm³, hemoglobin: 6 g/dl, MCV: 87 fL ve trombosit sayısı: 50000/mm³ idi. Periferik yaymasında; blast görülmedi ancak yaygın normoblastlar ve yaygın myeloid seri öncülleri dikkati çekiyordu. Direk Coombs: (-),

retikülosit: %11,8 idi. Kalsiyum: 8,8 mg/dl, fosfor: 1,0 mg/dl, LDH: 3223 U/L ve alkalen fosfataz: 4099 U/L olan hastanın diğer biyokimyasal tetkikleri ve tam idrar tahlili normaldi. PT: 14, aPTT: 24, TORCH ve EBV (-) idi. 25-hidroksi vitamin D düzeyi: 5,12 ng/ml, paratiroid hormon: 1364 pg/mL, B12: 309 pg/mL, folik asit: 12,5 ng/ml, ferritin: 29,9 ng/ml, C3: 84,7 mg/dL, C4: 23,8 mg/dL, IgG: 907 mg/dL, IgA: 105 mg/dL, IgM: 107 mg/dL, IgD: bakılmadı ve IgE:<5 IU/mL idi.

Arka ön akciğer grafisinde; bilateral parakardiyak infiltrasyonları (Resim 1) ve el bilek grafisinde ise; kadehleşme görüntüsü mevcuttu (Resim 2). Batın ultrasonografisinde; karaciğeri yaklaşık 99 mm (N: 68,7-75,4 mm), dalağı yaklaşık 95 mm (N: 59,6-66,5) olarak ölçüldü. Diğer yapıları normaldi. Ayırıcı tanı amacıyla yapılan kemik iliği değerlendirmesi şöyleydi: Normoselüler kemik iliği, tüm serilerden yeteri kadar hücre görüldü. %2 blast sayıldı. Bazı normoblast çekirdeklerinde anormal lobülasyonlar dikkati çekiyordu. Leishmania, depo hücresi ve hemofagosit görülmedi. Megakaryositler sayıca normaldi.



Resim 1. Ön arka akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon



Resim 2. El bilek grafisinde kadehleşme görüntüsü

Hastanın akciğer enfeksiyonuna yönelik uygun antibiyotik tedavisi başlandı. Eritrosit süspansiyonu verildi. Santral sinir sistemi enfeksiyonunu dışlamak için lomber ponksiyon yapıldı, sonuçları normal olarak değerlendirildi. Hastaya endokrinoloji bölümünün önerisi önerisi ile oral kalsiyum ve fosfor eşliğinde günlük ortalama 4000 IU oral D vitamini başlandı. Yaklaşık bir ay sonra hemogram değerleri düzelmeye başladı. Hastanın son bakılan hemogramında; beyaz küre: 13800/mm³, nötrofil: 6700/mm³, hemogloblin: 11,8 g/dl ve trombosit sayısı: 694,000/mm³ idi. Periferik yayması tamamen normaldi. Son bakılan biyokimyasal parametrelerinden kalsiyum: 9,6 mg/dl, fosfor: 4,6 mg/dl, LDH: 272 U/L, alkalen fozfataz: 487 U/L, 25-hidroksi vitamin D düzeyi: 8,8 ng/ml ve parathormon: 122 pg/mL idi. Halen günlük 400 IU D vitaminini kullanmaya devam eden hasta yaklaşık bir yıldır sorunsuz bir şekilde ve herhangi bir akciğer enfeksiyonu atağı olmaksızın takip edilmektedir.

Tartışma

Riketste olduğu gibi kusurlu osteoblastik aktivitenin hematopoezi engellediği bilinmektedir [7]. D vitamini eksikliğinde myelofibrozis oluşması ve rikets tedavisi ile düzelmesi D vitamini ile hematopoetik sistem arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu ilişkiden parathormonu sorumlu tutanlar da vardır [8, 9]. Raşitizmde oluşan myelofibrozisin; monositlerin ve megakaryositlerin olgunlaşmasını kolaylaştıran ve sitokin üretimi yoluyla kollajeni bozan aktif bir vitamin D3 metabolitinin yokluğu veya kemik iliğinde fibröz doku gelişimine sebep olan yüksek parathormon seviyelerinin varlığına bağlı olabileceği öne sürülmüştür [10].

2016 yılında yayınlanan sistemik bir derlemede; literatürde riketsebağlı miyelofibrozis sayısı yalnızca 13 adet vaka bildirim olarak gösterilmiştir. Cinsiyet olarak daha çok erkek olan bu vakaların yaş ortalamaları 6,5 ay olarak tespit edilmiştir [11]. Bizim vakamız kız hastaydı ve başvuru anında 8 aylıktı. Aynı çalışmada bütün vakalarda solukluk, hepatosplenomegali, değişik derecelerde iskelet sistemi bulguları, kalsiyum, fosfor ve D vitamini düzeyi düşüklüğü ve değişik derecelerde parathormon yüksekliği tespit edilmiştir [11]. Benzer şekilde bizim vakamızda da hepatosplenomegali, kalsiyum,

fosfor ve D vitamini düşüklüğü ile parathormon yüksekliği tespit edildi.

Miyelofibrozis; fizik muayenelerinde ekstramedüller hematopoeze bağlı hepatosplenomegali, laboratuvarlarında ise; normositer anemi, trombositopeni, lökositoz ve kemik iliğinde tipik olarak kollajen ve retikülin fiberlerin aşırı birikimi ile karakterize bir hastalıktır [6]. Periferik kan yaymalarında; "yağmur damlası" şeklinde eritrositler ve lökoeritroblastozis tablosu hakimdir [12]. Bizim hastamızın da anemisi, trombositopenisi, lökositozu ve periferik kan yaymasında belirgin bir lökoeritroblastik tablosu mevcuttu. Olası malign bir durumu ekarte etmek için kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Miyelofibrozis açısından biyopsi yapılması planlandı ancak aile biyopsiye onay vermediği için yapılamadı. Aspirat değerlendirmesi; bazı polikromatik normoblast çekirdeklerinde dikkati çeken hafif lobülasyon anomalileri dışında normaldi.

D vitamini eksikliğine ikincil gelişen kemik iliği fibrozuna bağlı şiddetli pansitopeni sonrası sepsis ve sepsise bağlı ölüm raporları bildirilmiştir [13]. Vitamin D eksikliğine bağlı oluşan myelofibrozis vitamin D tedavisi ile geriye dönebilmektedir [5]. Bizim hastamızda saptadığımız anormal laboratuvar bulguları oral D vitamini, kalsiyum ve fosfor desteği ile yaklaşık bir ay içerisinde düzelmeye başladı. Periferik kan yayması tamamen düzeldi. Takiplerinde karaciğer 1-2 cm palpe edilmekte, dalak ise palpe edilmemektedir. İskelet sistemi bulguları da hemen tamamen kayboldu. Takip süresi içerisinde hastamızda bir daha raşitik pnömopati atağı da gelişmedi.

Sonuç olarak; son yıllarda yoğun bir göç dalgasına maruz kalan ülkemizde göç ve zorlu yaşam koşulları nedeniyle yeterli gıdaya ulaşamayan çocuk sayısı artmıştır. Bu nedenle gelişebilecek rikets ve riketse bağlı komplikasyonlar açısından dikkatli olunması hayat kurtarıcı olacaktır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Özkan B. Nutritional rickets in Turkey. Eurasian J Med 2010;42:86-91. <https://doi.org/10.5152/eajm.2010.24>
2. Özkan B. Rickets. J Curr Pediatr 2007;5:34-41.

3. Özkan B. Nutritional rickets-review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:137-143. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v2i4.137>
4. Gökçay G. Avitaminoz ve hipervitaminozlar. In: Neyzi O, ed. *Pediyatri*. 4rd ed. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2010;265-276.
5. Yetgin S, Ozsoylu S, Ruacan S, Tekinalp G, Sarialioğlu F. Vitamin D-deficiency rickets and myelofibrosis. *J Pediatr* 1989;114:213-217. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(89\)80785-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(89)80785-1)
6. Naithani R, Tyagi S, Choudhry VP. Secondary myelofibrosis in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:196-198. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318161a9b8>
7. Visnjic D, Kalajic Z, Rowe DW, Katavic V, Lorenzo J, Aguila HL. Hematopoiesis is severely altered in mice with an induced osteoblasts deficiency. *Blood* 2004;103:3258-3264. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-11-4011>
8. Burnand B, Sloutskis D, Gionali F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in Swiss population. *Am J Clin Nutr* 1992;56:537-542. <https://doi.org/10.1093/ajcn/56.3.537>
9. Stéphan JL, Galambrun C, Dutour A, Freycon F. Myelofibrosis: an unusual presentation of vitamin D-deficient rickets. *Eur J Pediatr* 1999;158:828-829. <https://doi.org/10.1007/s004310051215>
10. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993;328:171-175. <https://doi.org/10.1056/NEJM199301213280304>
11. Elidrissy ATH. Myelofibrosis associated with rickets, is it hyperparathyroidism, the triggering agent or vitamin D and hypocalcemia or hypophosphatemia. *Int J Clin Endocrinol Metab* 2016;2:19-23. <https://doi.org/10.17352/ijcem.000017>
12. Yönel I, Sargın FD. Primer miyelofibrozis: patogenezi, teşhis ve tedavide güncel bilgiler. *İst Tıp Fak Derg* 2014;77:67-77.
13. Balasubramanian S, Varadharajan R, Ganesh R, Shivbalan S. Myelofibrosis and vitamin D deficient rickets--a rare association. *Indian Pediatr* 2005;42:482-484.

Bilgilendirilmiş onam: Yazılı gönüllü onam aileden alınmıştır.

Yazarların makaleye katkıları

K.D. Çalışmanın ana fikrini ve hipotezini oluşturdu, tartışma bölümünü yazdı. A.S. Olgu sunumu kısmındaki verileri değerlendirip yazdı. Tüm yazarlar tüm çalışmayı tartıştı ve son halini onayladı.