

İNFAİTİL HİPOFOSFATAZYA TANISI ALAN İKİ KARDEŞ OLGU SUNUMU

Two Infants With The Diagnosis Of Infantile Hypophosphatasia: Case Report

Nesibe Akyürek¹, Mehmet Emre Atabek¹, Beray Selver Ekliođlu¹,

ÖZET

Hipofosfatazya otozomal resesif geçişli infant, çocukluk ağı veya ergenlerde görülebilen kemik mineralizasyonunda azalma ile karakterize nadir metabolik bir hastalıktır. Dokuya spesifik olmayan alkalin fosfataz (TNSALP) enziminin karaciğer, böbrek ve kemiklerde aktivite kaybına bağlı olarak ortaya çıkar. Kesin tedavisi yoktur. Bu yazıda infant döneminde hiperkalsemi ve büyüme gelişme geriliği ile başvuran ve infantil hipofosfatazya tanısı alan iki kardeş olgu sunularak raşitizme benzer bulguları tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Hipofosfatazya, Alkalin fosfataz*

ABSTRACT

Hypophosphatasia is an autosomal recessive rare metabolic disorder characterized by decreased bone mineralization. It can be seen in infancy, childhood or adolescence. Disease occurs due to the loss of non-specific alkaline phosphatase (TNSALP) activity in liver, kidney and bones. There is no specific treatment. Two infants with hypercalcemia and growth retardation diagnosed as infantile hypophosphatasia are presented.

Key words: *Hypophosphatasia, Alkaline Phosphatase*

¹Pediyatrik Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

Nesibe Akyürek, Uzm. Dr.
Mehmet Emre Atabek, Prof. Dr.
Beray Selver Ekliođlu, Uzm. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Nesibe Akyürek
Selçuk Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi, Pediyatrik
Endokrinoloji ve Diyabet Bilim
Dalı,

Tel: 0332 2236350

e-mail:

n_akyurek@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Hipofosfatazya serum ve alkalin fosfataz (ALP) enzim aktivitesinin eksikliğine bağlı kemik ve diş mineralizasyon bozukluğu ile belirgin olan nadir kalıtsal bir hastalıktır (1). 1p36.1-p34 kromozomu üzerinde bulunan TNSALP geninin kodladığı ALP enziminde aktivite kaybı mevcuttur (2). Bulgular klinik olarak kemiklerde mineralizasyon göstermeyen ölü doğumdan, kemik bulgusu olmaksızın erken diş kaybıyla giden şekle kadar oldukça geniş değişkenlik gösterir. Perinatal letal, infanfil, çocukluk çağı, erişkin, odontohipofosfatazya ve yakın bir dönemde tanımlanan perinatal başlangıç formu olmak üzere altı klinik tipi tanımlanmıştır (1). Çocukluk çağında genellikle raşitizm, büyüme geriliği ve diş problemleri ile ortaya çıkar (3). Bu yazıda, infant döneminde büyüme gelişme geriliği ve raşitizm bulguları ile başvuran ve hipofosfatazya tanısı alan iki kardeş olguyu sunmaktayız.

OLGU SUNUMU

Olgu 1:

Sağlıklı ve eşyle aralarında üçüncü derece akrabalık bulunan annenin takipsiz ikinci gebeliğinden ikinci canlı doğum olarak 39 haftalık, 2900 gr ağırlığında spontan vajinal yolla doğan erkek bebek, 4 aylıkken tartı alamama ve büyüme geriliği nedenleri ile başvurdu. Öyküsünden 11 aylık iken solunum yetmezliği nedeni ile ölen, benzer şikâyetleri olan bir kardeşi olduğu öğrenildi.

Fizik muayenede vücut ağırlığı 2600 gr (3.p), boy 43 cm (<3.p), baş çevresi 35 cm (<3.p) idi. Ön fontanelde genişlik, yüksek damak ve hipotoni mevcuttu. Laboratuar incelemesinde serum kalsiyum 10,4 mgr/dl (8,9-10,3), fosfor 3.1 mgr/dl (2,4-4,7), ALP 55 U/L (145-420), parathormon 20 pg/ml (12-88), 25 OH D vitamini 18 ng/ml (10-55) idi. İdrar kalsiyum kreatinin oranı 0.96 (>0,6) olup yüksek bulundu. Radyografilerinde kranium, humerus, ulna, radius, femur ve tibia kemiklerin mineralizasyonda azalma tespit edildi. Renal ultrasonografisi nefrokalsinosis

ile uyumlu idi. Hasta fizik muayene bulguları, kemik grafileri, serum kalsiyum, fosfor, ALP sonuçları ile değerlendirildiğinde klinik ve biyokimyasal olarak infanfil hipofosfatazya tanısı aldı. Hastanın idrar fosfoetanolamin analizi, yurt dışında yapılması, aileye ekonomik yük getirmesi nedeniyle yapılamadı.

Olgu 2:

1 aylık kız hasta kilo alamama ve büyüme geriliği nedeniyle başvurdu. Spontan vajinal yol ile 2850 gr olarak doğduğu öğrenildi. Fizik muayenede malnutre görünümde olup vücut ağırlığı 2910 gr (3.p), boyu 58 cm (3-10.p), baş çevresi 36 cm (25.p) olarak ölçüldü. Ön fontaneli 5X3 cm, arka fontaneli 3X3 cm, burun kökü hafif basık, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuar incelemesinde serum kalsiyum 10.2 mg/dl, fosfor 2.8 mg/dl, ALP 44 U/L, idrar kalsiyum kreatinin oranı 1.44 idi. Renal ultrasonografisinde sol renal pelvis içinde 3 mm çapında ekojen kalkül mevcuttu. Kemik grafilerinde humerus, ulna, radius, femur ve tibia kemiklerinin mineralizasyonu düşüktü. Kemiklerinde zayıf mineralizasyon vardı. İdrar fosfoetanolamin düzeyi 18 µmol/L, fosfoetanolamin kreatinin oranı 30 µmol/mmol (< 25) olup yüksek bulundu. Hasta fizik muayene bulguları, kemik grafileri, serum kalsiyum, fosfor, ALP sonuçları ile değerlendirildiğinde klinik ve biyokimyasal olarak infanfil hipofosfatazya tanısı aldı.

TARTIŞMA

Hipofosfatazya ilk olarak 1948 tarihinde Rathbun tarafından tanımlanmış olup bugüne kadar 300'e yakın vaka bildirilmiştir (4,5). Serum ve kemik alkalin fosfataz aktivitesindeki eksiklik ve buna bağlı olarak kemik ve diş mineralizasyonunda azalma ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Doğumdan erişkin döneme kadar uzanan süreçte normal kemik mineralizasyonundan patolojik kemik kırıklarına kadar uzanan geniş bir klinik spektruma sahiptir (1,5).

Bugüne kadar tanımlanmış altı klinik formu vardır. Perinatal letal formunda in utero bozulmuş mineralizasyon mevcuttur. Hastalar hipoplazik akciğer ve raşitik deformiteler nedeniyle birkaç gün yaşasalar da solunum yetmezliğinden kaybedilirler. Perinatal benign formda ilerleyici iskelet deformiteleri ekstremitelerde kısalık ve bowing mevcuttur (1). İnfantil formda hastalar doğumda normal olup klinik ilk altı ayda ortaya çıkar. Fontanelerin açık olmasına rağmen erken kraniosinostoz sık bir bulgudur ve kafa içi basınç artışına neden olabilir. Metafizlerde demineralizasyon ve raşitik değişiklikler görülür. Raşitik deformitelere bağlı solunum problemleri olabilir (6). Çocukluk tipi en heterojen tiptir. Beş yaştan önce kafa grafisinde wormian kemik görüntüsü ve erken diş kaybı, kısa boy, bacaklarda eğilme, kemik ağrısı, metafizde çanaklaşma, sık kırık, yürümede gecikme ve fiziksel gelişim geriliği mevcuttur. Dolikosefali ve intrakranial hipertansiyon vardır. Bulgularda spontan remisyon görülebilse de orta yaşlarda tekrarlayabilir (5). Odontohipofosfazya iskelet sistemiyle ilişkili olmaksızın diş bozuklukları ile karakterizedir. Sıklıkla ön kesici dişlerde dökülme, alveolar kemiklerde kayıp ve köklerde genişleme olur. Laboratuvar bulguları ılımlı hipofosfazya laboratuvar bulguları ile uyumludur (7). Erişkin form orta yaşlarda ortaya çıkar. İlk yakınma metatarslarda stres fraktürüne bağlı ayak ağrısı olabilir. Kondrokalsinosis ve osteoartropati yaşamın ileri döneminde gelişebilir (8).

Bizim her iki olgumuz büyüme gelişme geriliği nedeniyle başvurdu. Her ikisinin fizik muayenesinde geniş ön ve arka fontanel, hipotonisite, kemik grafilerinde mineralizasyonda azalma olması nedeniyle ön tanı olarak raşitizm düşünüldü. Ancak normokalsemi, ALP düşüklüğü, normal parathormon ve D vitamini düzeyleri ile hastalarda hipofosfazya düşünüldü.

Hipofosfazya tanısı raşitizm bulguları ile başvuran her hastada ALP düzeyi düşük tespit edildiğinde akla gelmelidir. Ancak ALP enziminin düzeyi yaş ve cinsiyete göre değişkenlik gösterebileceği gibi gebelik, ilaç kullanımı, hipotiroidi ve anemi gibi durumlarda da düşük olabilir.

Tanıda idrar fosfoetonamin düzeyi yol göstericidir; ancak patognomonik değildir. Birçok metabolik kemik hastalığında yüksek olabileceği gibi bazı hipofosfazyalı hastalarda da normal bulunabilir (9). Bizim 2. olgumuzda destekleyici şekilde idrar fosfoetonamin düzeyi yüksek bulundu.

Hipofosfazyanın küratif tedavisi bulunmamaktadır, semptomatik tedaviler kullanılabilir. Çocukluk hipofosfazyasında kemik ağrılarında nonsteroid antiinflamatuarlar ilaçlar önerilmektedir. D vitamini ve metabolitlerinin uygulanması ile hiperkalsemi gelişebileceğinden tedavide önerilmemektedir. Çinko ve magnezyum gibi eser elementlerin hastanın durumuna ek bir katkı sağladığı gösterilmemiştir. Diyetle fosfor kısıtlamasının yardımcı olabileceğine dair çalışmalar vardır (1).

1997 de Whyte ve ark. tarafından 8 aylık bir olguda kök hücre nakli denenmiştir (10).

Cahil ve ark. 9 aylık hipofosfazya tanısı alan bir hastayı kemik fragmanları ve kültür osteoblastları ile tedavi etmiş ve hastanın 7 yıl sonraki takiplerinde ılımlı fenotip gelişimi gösterdiği görülmüştür (11). Gelecek yıllarda enzim replasman tedavileri ümit vaat etmektedir (1).

Henüz kesin bir tedavisi olmayan hipofosfazyanın tanısı fetal ultrasonografi, amniyotik ve koryonik hücre kültürü ALP aktivite ölçümü gibi yöntemlerle konulabileceğinden prenatal tanı önemlidir. Her iki olgumuzda hipofosfazyanın benzer klinik ve laboratuvar bulguları ile ortaya çıkması nedeniyle ikinci olguda prenatal tanı yapılmasının gerekliliği aşikârdır. Sonuç olarak raşitizm tablosu ile başvuran olgularda ALP düşüklüğü tespit edildiğinde nadir görülen bir hastalık olan hipofosfazyanın hatırlanması, izleminin öneminin vurgulanması amacıyla bu vakalar sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Mornet E. Hypophosphatasia. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22:113-27.
2. Brenton DP, Krywawych S. Hypophosphatasia. Clin Rheum Dis 1986;12:771-89.
3. Moulin P, Vaysse F, Bieth E et al. Hypophosphatasia may lead to bone fragility: don't miss it. Eur J Pediatr 2009;168:783-8.
4. Rathbun JC. Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. Am J Dis Child 1948;75(6):822-31.
5. Whyte MP. Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. Endocr Rev 1994;15:439-61.
6. Whyte MP, Magill HL, Fallon MD, Herrod HG J Pediatr. Infantile hypophosphatasia: normalization of circulating bone alkaline phosphatase activity followed by skeletal remineralization. Evidence for an intact structural gene for tissue nonspecific alkaline phosphatase. J Pediatr 1986 ;108:82- 8.
7. Cole DEC. Hypophosphatasia. In Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H, eds. Pediatric bone: biology and disease . Amsterdam; Academic Press; 2003; 651–78.
8. Whyte MP, Teitelbaum SL, Murphy WA, Bergfeld MA, Avioli LV. Adult hypophosphatasia. Clinical, laboratory, and genetic investigation of a large kindred with review of the literature. Medicine (Baltimore) 1979; 58: 329-47.
9. D Rasmussen K. Phosphorylethanolamine and hypophosphatasia. Dan Med Bull 1968;15:111-2.
10. Whyte MP, Kurtzberg J, McAlister WH et al. Marrow cell transplantation for infantile hypophosphatasia. J Bone Miner Res 2003; 18: 624-36.
11. Cahill RA, Wenkert D, Perlman SA et al. Infantile hypophosphatasia: transplantation therapy trial using bone fragments and cultured osteoblasts. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2923-30.