

Vitamin D bağımlı raşitizm Tip I ve Tip II: Olgu sunumları

Vitamin D dependent rickets type I and II: Case reports

Pamir GÜLEZ, Murat HIZARCIOĞLU

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

İki ender genetik hastalık çocuklarda raşitizme neden olur. Vitamin D bağımlı raşitizm tip 1 ya da diğer adıyla psödo vitamin D eksikliğinde 1 alfa hidroksilaz enzimi kusurludur ve kalsitriol sentezlenemez. Vitamin D bağımlı raşitizm tip 2 ya da herediter vitamin D rezistan riketsde ise vitamin D reseptörleri kusurludur. Ender görülen ve otozomal resesif geçişli olan bu iki hastalık hipokalsemi, artmış parathormon ve alkalin fosfataz değerleri ve besinsel raşitizme benzer klinik bulgular ile karakterizedir. Bu iki hastalığın ayırıcı tanısında serum 1,25(OH)2D değerleri yol göstericidir. Tip 1'de 1,25(OH)2D değeri düşük iken, tip 2'de yüksektir. Bu makalede ender görülen bu iki hastalık birer olgu ile sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Vitamin D bağımlı raşitizm, vitamin D rezistan raşitizm, hipokalsemi

ABSTRACT

Two rare genetic diseases can cause rickets in children. Alpha 1 hydroxylase enzyme is defective, and calcitriol can not be synthesized in vitamin D dependent rickets type 1 or pseudovitamin D deficiency. Vitamin D receptors are defective the disease is known as hereditary vitamin D resistant- rickets or vitamin D dependent rickets type 2. Both diseases are rare autosomal recessive disorders, and characterized with hypocalcemia, elevated parathyroid hormone and alkaline phosphatase levels and similar clinical features as nutritional rickets. The differential diagnosis of these diseases can be made with determination of serum 1.25(OH)2D levels. Patients with type 1 have lower levels of 1.25(OH)2D, but patients with type 2 have increased levels of 1.25 (OH)2D. In this article, these rare genetic diseases are presented with two cases.

Key words: Vitamin D dependent rickets, vitamin D resistant rickets, hypocalcemia

Alındığı tarih: 10.10.2011

Kabul tarihi: 25.10.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Pamir Gülez, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
e-mail: drpgulez@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Vitamin D vücutta kemik mineralizasyonu yanı sıra hücre membran depolarizasyonunda da görev alır. Gerek diyet ile D2 şeklinde alınan, gerekse ciltaltı yağ dokusunda ultraviyole ışınlarının etkisiyle provitamin D3'ten (7-dehidrokolesterol) endojen olarak sentezlenen vitamin D önce karaciğerde bir sitokrom P450 enzimi olan 25-hidroksilaz ile 25-hidroksivitamin D'ye [25(OH)D], daha sonra böbrek

proksimal tubuluslarında bulunan 1- α -hidroksilaz enzimi ile 1,25(OH)2D'ye (kalsitriyol) dönüştürülür. Bu son ürün aktif D vitamini olup, kalsiyum ve fosfor metabolizması ile kemikleşme sürecinde aktif rol oynar^(1,2,3).

Vitamin D metabolizmasının kalıtsal hastalıklarından vitamin D bağımlı raşitizm (VDBR) tip 1'de 1- α -hidroksilaz enzim eksikliği nedeniyle 25(OH) D'nin 1-25(OH)2D'ye dönüşümü gerçekleşemez. Diğer bir kalıtsal hastalık olan VDBR tip 2'de ise,

vitamin D reseptörleri (VDR) 1,25(OH)₂D'ye normal fizyolojik yanıtı veremez. Sonuçta, her iki hastalıkta da kemiklerde mineralizasyon bozuklukları ile raşitizmin klinik bulguları ortaya çıkar. Klinik bulgular besinsel raşitizmde görülen bulgulara çok benzer^(1,2,4).

Bu makale ile hem D vitamini metabolizmasının oldukça ender görülen bu iki hastalığı sunulmuş hem de besinsel raşitizmin çok sık görüldüğü ülkemizde, profilaktik D vitamini tedavisi aldığı halde raşitizmin klinik bulguları saptanan olgularda bu hastalıkların da düşünülmesi gerektiğine dikkat çekilmek istenmiştir.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1: Yirmi aylık erkek hasta yürüyememe yakınması ile başvurdu. Öyküsünden baş tutmasının, desteksiz oturmasının normal gelişim basamaklarında gerçekleştiği, ancak henüz yürüyemediği öğrenildi. Özgeçmişinden miyadında sağlıklı doğduğu, altı ay anne sütü aldığı, daha sonra ek gıdalara başlandığı, 15 günlük iken başlanan D3 vitamin tedavisini



Resim 1. Olgu 1'in genel görünümü.

400 U/gün olarak 2 ay öncesine kadar aldığı öğrenildi. Soygeçmişinden de iki sağlıklı kardeşi olduğu ve anne baba arasında ikinciden dereceden akrabalık bulunduğu bilgisine varıldı.

Yapılan fizik muayenede vücut ağırlığı 8700 g (<3 p), boyu 71 cm (<3 p), baş çevresi 47 cm (25 p) idi, frontal bossing, raşitik tespih, her iki el ve ayak bileklerinde genişleme saptandı (Resim 1), karaciğer 3 cm

Resim 1. Olgu 1'in genel görünümü.

| Laboratuvar tetkiki | Normal değerler | Olgu 1 | Olgu 2 |
|-------------------------------|-----------------|--------|--------|
| Serum kalsiyumu | 8.8-10.8 mg/dl | 6.9 | 7.8 |
| Serum fosforu | 4.5-5.5 mg/dl | 2.9 | 4.0 |
| Magnezyum | 1.6-2.6 mg/dl | 2.04 | 2.3 |
| Alkalen fosfataz (ALP) | 90-350 IU/L | 1622 | 1355 |
| Serum albumini | 3.8-5.4 g/dl | 4.4 | 4.4 |
| Parathormon (PTH) | 15-65 pg/ml | 319.3 | 396.3 |
| Serum 25(OH)D | 10-40 ng/ml | 125 | 22.75 |
| Serum 1.25(OH) ₂ D | 30-60 pg/ml | 25 | 260 |



Resim 2. Olgu 1'in el bilek grafi bulguları.



Resim 3. Olgu 1'in alt ekstremite grafi bulguları.

palpe edildi. Diğer muayene bulguları ve nörolojik muayenesi normal olarak değerlendirildi.

Olgunun laboratuvar tetkiklerinde hemogram, kan şekeri, kan gazı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, idrar pH'sı normal sınırlardaydı. İdrar kalsiyumu 3.5 mg/gün, idrar fosforu 71.2 mg/gün bulundu. Olgunun diğer laboratuvar sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Kemik grafilerinde radius ve ulna (Resim 2) ile femur ve tibia distalinde düzensizlik ve kadehleşme saptandı (Resim 3).

Hastaya öncelikle intravenöz (İV) kalsiyum 4 dozda 30 dk.'lık infüzyonlar şeklinde verildi. Serum kalsiyumunun günlük kontrollerinde üçüncü gün normal değerine ulaştığı görülünce 75 mEq/kg/gün elementer kalsiyum ağızdan vermeye başlandı. Ancak, bir gün sonra serum kalsiyum değeri normalin altında bulununca yine İV kalsiyum tedavisine geçildi. Bu dönemde diğer laboratuvar test sonuçları gelen hastaya VDDBR tip 1 tanısı kondu. Kalsitriyol 1 µg/gün başlandı, kan kalsiyum değeri normal sınırlara çıkana kadar intravenöz kalsiyum verildi. Aralıklı kan kontrolleri ile kalsitriyol 2 µg/gün'e çıkıldığında ağızdan

kalsiyum tedavisine geçildi. Serum kalsiyum, fosfor ve idrar kalsiyum ve idrar fosfor değerleri ile takip edilen olguda bu değerlerin normal sınırlarda kaldığı görüldü ve hasta bu tedavileri kullanmak üzere taburcu edildi. Olgu halen 2 µg/gün kalsitriyol ve 75 mEq/kg/gün elementer kalsiyum almakta ve aralıklı kontrollerinde laboratuvar değerleri normal olarak izlenmektedir.

Olgu 2: Yirmi altı aylık erkek hasta el ve ayak bileklerinde şişlik, bacaklarda şekil bozukluğu yakınmaları ile başvurdu. Öyküsünden baş tutmasının, desteksiz oturmasının normal gelişim basamaklarında gerçekleştiği, ancak 2 ay öncesine kadar yürümediği öğrenildi. Hastanın 15 günlük iken başlanan D3 vitamin tedavisini 400 U/gün olarak 18 aylık



Resim 4. Olgu 2'nin el bileği görünümü.



Resim 5. Olgu 2'nin ayak bileği görünümü.



Resim 6. Olgu 2'nin el bilek grafisi.

olana kadar aldığı öğrenildi, soygeçmişinde bir özellik saptanmadı.

Yapılan fizik muayenede vücut ağırlığı 10840 g (10-25 p), boyu 83 cm (3-10 p), baş çevresi 49 cm (50 p) idi, raşitik tespiti, her iki el (Resim 4) ve ayak bileklerinde (Resim 5) genişleme ve genu varum saptandı. Diğer muayene bulguları ve nörolojik muayenesi normal olarak değerlendirildi.

Olgunun kan şekeri, kan gazı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, idrar pH'sı normal sınırlardaydı. Olgunun laboratuvar sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Kemik grafilerinde radius ve ulna (Resim 6) ile femur ve tibia distalinde (Resim 7) düzensizlik ve



Resim 7. Olgu 2'nin alt ekstremite grafisi.

kadehleşme saptandı.

Hastada İV kalsiyum tedavisine 4 dozda 30 dk.'lık infüzyon şeklinde başlandı ve bu tedavi ile normal serum kalsiyum değerleri sağlandı. Muayene bulguları ve laboratuvar tetkikleri ile hastaya VDBR tip 2 tanısı kondu. Tanı konulduktan sonra gerek nispeten daha geç başlangıç olması, gerekse alopesinin olmaması hastanın vitamin D reseptörlerinde kısmi bir fonksiyon olabileceğini düşündürdü. Bu nedenlere tedavi olarak ağızdan kalsitriyol 2 µg/gün ve 1000 mg kalsiyum başlandı. Olgunun serum kalsiyum değeri bu dozlarda stabil seyretti ve olgu tedavisine bu dozlarda devam etmek ve kontrollere gelmek üzere taburcu edildi. Olgu halen aralıklı kontrollerle kan kalsiyum ve ALP değerleri normal, fosfor değeri hafif yüksek olarak izlenmektedir. Raşitik bulgularında da düzelme gözlenmektedir.

TARTIŞMA

Aktif vitamin D [kalsitriyol veya 1,25(OH)2D]

normal kalsiyum homeostazı için çok önemlidir. Vitamin D reseptörleri 1,25(OH)2D'nin hedef dokulardaki biyolojik aktivitesini kolaylaştırır⁽¹⁻⁷⁾.

Çocuklarda ender görülen iki genetik hastalık raşitizme neden olur. Bunlardan ilki VDBR tip 1 diye bilinir. Böbrekteki 1- α -hidroksilaz enzimini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu 1 α hidroksilaz enzimi yapılamaz ve 25(OH)D'nin 1-25(OH)2D'ye dönüşümü gerçekleşemez^(1,4,5). Bu hastalık ilk kez Prader tarafından 1961'de tanımlanmıştır⁽⁸⁾. Otozomal resesif geçişli ender görülen bir hastalıktır. Vitamin D bağımlı raşitizm olguları genellikle yeterli vitamin D3 desteği almalarına karşın besinsel raşitizm klinik belirti ve bulgularıyla gelirler. Hastalar çoğunlukla doğumda normaldir, raşitizm bulguları yaşamın ilk iki yılı içerisinde gelişir. Kas güçsüzlüğü, büyüme geriliği, raşitizme bağlı kemik deformiteleri görülür. Hastaların bazılarında ise konvülsiyon ve tetani gelişir. Serum kalsiyum, fosfor ve 1,25(OH)2D değerleri düşük, 25(OH)D değeri normal veya yüksek, ALP ve PTH değerleri yüksektir. İdrarda kalsiyum atılımı düşük olup, fosfor atılımı artmıştır^(1,4,5). Birinci olgumuz 15 günlük iken başlanan 400 IU/gün D vitamini desteğini 18 ay boyunca almıştı. Raşitizmin klinik bulguları belirgin idi. Serum kalsiyum fosfor ve 1,25(OH)2D değerleri düşük, 25(OH)D, ALP ve PTH değerleri yüksekti, idrarda kalsiyum atılımı düşük, fosfor atılımı artmıştı. VDBR olgularda radyolojik incelemede kemik bulguları besinsel raşitizmin radyolojik bulgularından ayrılamaz. Erken evrede kemik bozuklukları en iyi radius ve ulnanın distal uçlarında gözlenir^(1,4,5). Hastamızda radius, ulna, femur ve tibia distalinde nutrisyonel raşitizmin radyolojik bulgularına benzer bulgular vardı. Hastalığın tedavisinde çok yüksek dozlarda vitamin D (20.000-100.000 IU/gün) verilmesi gerekir. Bunun yanı sıra 1,25(OH)2D (kalsitriyol) 1-4 μ g/gün dozlarında kullanımı ile kalsiyum normale getirilirken, raşitizm de iyileştirilebilir. Başlangıç tedavisinde göz önünde tutulması gereken nokta bu dönemde yeterli kalsiyum desteğinin sağlanmasıdır. Hastanın kalsiyum metabolizması

düzeltildikten sonra kalsitriyol dozu 0.5-2 μ g/gün'e düşülebilir. En uygun doz hastaların düzenli olarak kontrollerinde serum kalsiyum değerlerinin normal sınırlarda ve idrar kalsiyumunun günde 4 mg/kg'dan az olmasına göre ayarlanır^(1,4,5). Hastamızın tedavisinde 2 μ g/gün kalsitriyol ve 75 mEq/ kg/gün elementer kalsiyumu oral kullandık. Hastamız halen normal klinik ve laboratuvar bulgularıyla izlenmektedir.

VDBR tip 2 veya kalıtsal 1,25-dihidroksivitamin D dirençli raşitizm ise, vitamin D reseptörlerini kodlayan gen mutasyonları sonucu vitamin D reseptörlerince 1,25(OH)2D'ye normal fizyolojik yanıtın verilemediği bir hastalıktır. Birçok hastanın ebeveynleri arasında akrabalık vardır^(1,4,5,6). Hastamızın ebeveynleri arasında akrabalık bulunmamaktaydı. Bu hastalıkta klinik bulgular erken sütçocukluğu döneminde ortaya çıkar ve besinsel raşitizme benzerlik gösterir^(1,4,5,6). Hastamız bize 26 aylık olduğunda başvurmuştu ve raşitizmin klinik bulguları mevcuttu. Bu hastalığın daha hafif formlarında vitamin D reseptörlerinin parsiyel fonksiyon bozukluğu söz konusudur ve olgularda erişkin yaşa kadar bulgu görülmediği gibi, hastalığı heterozigot taşıyanlarda kemik bulguları da görülmez. Hastalarda alopesi areatadan total vücut alopesisine (%50-70) kadar değişken bir yelpazede alopesi bulunabilir. Alopesi hastalığın ciddiyetine paralellik gösterir^(1,4,5,6). Hastamızda alopesi bulunmamaktaydı. Bu hastalarda serum kalsiyumu düşük, fosforu normal veya düşük, alkalen fosfataz, PTH ve 1,25(OH)2 D düzeyleri yüksektir^(1,4,5,6). Hastamızda tanıya serum kalsiyumunun ve fosforunun düşük, alkalen fosfataz, parathormon ve 1,25(OH)2 D düzeylerinin yüksek olmasıyla ulaştık. VDBR tip 2, yüksek 1,25(OH)2 D değerleri ile VDBR tip 1'den ayrılır. Bu hastalığın tedavisinde henüz bir standart oluşturulamamıştır. Tedavide önce yüksek doz vitamin D ile birlikte kalsiyum verilir, bu tedaviye yanıt vermeyen hastalarda intravenöz kalsiyum 3-6 ay boyunca verilmelidir. Böylelikle hem serum kalsiyumu normale getirilir hem de raşitizm iyileştirilir^(1,4,7). Hastamıza tanı konulana kadar İV kalsiyum verdik. Ancak, son

yıllarda oral kalsiyum kullanımı ile tedavi edilen az sayıda olgudan da söz edilmektedir ⁽⁷⁾. Özellikle alopesisi olmayan hastalar gibi bazı hafif formlar çok yüksek doz vitamin D2, 25-D veya 1,25 (OH)2D tedavilerine yanıt verir. Bu yanıt VDR'lerin parsiyel fonksiyon göstermelerine bağlanır. Bu hastalarda 1,25 (OH)2D'nin başlangıç dozu 2 µg/gün olmalı, klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre doz arttırımında bulunulmalıdır. Hastamıza tanının konulmasını takiben, alopesi de olmadığından hafif bir form olabileceği düşüncesiyle kalsitiol 2µg/gün ve oral 1000 mg kalsiyum tedavisi başladık. Bu tedavi ile serum kalsiyumu normal sınırlarda seyretti. Bunu da hastamızın vitamin D reseptörlerinde parsiyel fonksiyon kaybı olabileceği şeklinde yorumladık. Bazı VDBR tip 2 hastalarında ise 1,25 (OH)2D gereksinimi 50-60 µg/gün gibi yüksek olabilir. Bu hastalara beraberinde kalsiyum 1000-3000 mg/gün olarak verilmelidir ⁽¹⁾. Hastamızda başlangıç dozu ile klinik ve laboratuvar yanıtı sağladık. Bu nedenle daha yüksek kalsitriyol ve kalsiyum dozlarına gereksinim olmadı.

Sonuç olarak, bu makale ile besinsel raşitizmin çok sık görüldüğü ülkemizde, profilaktik D vitamini tedavisi aldığı halde hipokalsemi ve raşitizmin klinik

bulguları saptanan veya hipokalseminin oral vitamin D3 ve kalsiyum tedavilerine yanıt vermediği olgularda bu hastalıkların da düşünülmesi, bu olgularda kalsitriyol tedavisine başlamadan önce etiyolojinin aydınlatılması gerektiğine dikkat çekilmek istenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Greenbaum LA. Rickets and Hypervitaminosis D. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF (editors). Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. WB Saunders, Philadelphia, 2007. p.253-259.
2. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D vitamini metabolizması ve rikets hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi 2008;4:1-7.
3. Bereket A. Kalsiyum ve D vitamini metabolizması. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006;2:47-55.
4. Darendeliler F, Baş F, Hançerli S. Vitamin D bağımlı rahitis Tip I ve Tip II. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2008;4:51-5.
5. Malloy PJ, Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin D action. Endocrinol Metab Clin North Am 2010;39:333-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.004>
6. Koren R. Vitamin D receptor defects: the story of hereditary resistance to vitamin D. Pediatr Endocrinol Rev 2006;3:470-5. PMID:17551468
7. Ma NS, Malloy PJ, Pitukcheewanont P, Dreimane D, Geffner ME, Feldman D. Hereditary vitamin D resistant rickets: Identification of a novel splice site mutation in the vitamin D receptor gene and successful treatment with oral calcium therapy. Bone 2009;45:743-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2009.06.003> PMID:19523546 PMCID:2782671
8. Prader A, Illig R, Heierli E. An unusual form of primary vitamin D-resistant rickets with hypocalcemia and autosomal dominant transmission: hereditary pseudo-deficiency rickets. Helv Paediatry Acta 1961;16:452-68.