

Nütrisyonel Vitamin D Eksikliğine Bağlı Raşitizm ile İlişkili Miyelofibrozis ve B₁₂ Vitamini Eksikliği Birlikteliği

Association of Nutritional Vitamin D Deficiency Rickets Related Myelofibrosis and Vitamin B₁₂ Deficiency: Case Report

Dr. Haşım OLGUN,^a
Dr. Sedat İŞIKAY,^a
Dr. Sare ŞİPAL,^b
Dr. Mehmet KARACAN,^a
Dr. Zuhal YILDIRIM,^a
Dr. Hakan DÖNERAY^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bPatoloji AD,
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Erzurum

Geliş Tarihi/Received: 03.12.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 05.02.2009

Bu çalışma, 52. Milli Pediatri Kongresi (12-16 Kasım 2008, Antalya)'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Haşım OLGUN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Erzurum,
TÜRKİYE/TURKEY
drholgun@hotmail.com

ÖZET Büyüyen kemiğin mineralizasyon yetersizliği olan nütrisyonel vitamin D eksikliğine bağlı raşitizm, gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık sorunudur. Vitamin D eksikliği kalsiyum ve fosforun yetersiz emilimine neden olmaktadır. Riketsli olgularda anemi sık görülmektedir ve neden sıklıkla demir eksikliğidir. Bununla birlikte raşitizme bağlı olarak nadiren miyelofibrozis gelişmekte ve bu durum anemiye yol açabilmektedir. DNA sentezinde eksiklik olması sonucu ortaya çıkan ve sıklıkla vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliğinin neden olduğu megaloblastik anemi, çocukluk çağında görülen önemli bir anemi nedenidir. Raşitizme bağlı miyelofibrozis ve B₁₂ vitamin eksikliği birlikteliği oldukça nadirdir. Bu çalışmada hepatosplenomegali ve anemi nedeni ile tetkik edilirken, raşitizm ve B₁₂ vitamin eksikliği birlikteliği ve kemik iliği biyopsisinde miyelofibrozis saptanan bir çocuk olgu sunulmuştur. Sonuç olarak, raşitizm ile birlikte anemi saptandığında B₁₂ vitamin eksikliğinin de hatırlanması gerektiği vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Megaloblastik anemi; miyelofibrozis; raşitizm

ABSTRACT Nutritional vitamin D deficiency rickets is a mineralization defect of growing bone and is still a public health problem in developing countries. In these patients vitamin D deficiency causes insufficient absorption of calcium and phosphorus. Anemia is frequently observed in rickets patients and iron deficiency is the most common reason. Myelofibrosis can rarely occur in rickets, and this situation also can result in anemia. Megaloblastic anemia develops as a result of defective DNA synthesis. It frequently occurs due to folic acid and vitamin B₁₂ deficiency, and is also an important anemia reason in childhood. Association of rickets related myelofibrosis and vitamin B₁₂ deficiency is rare. In this paper we report a case in whom association of rickets related myelofibrosis and vitamin B₁₂ deficiency was detected during investigation of hepatosplenomegaly and anemia. In conclusion in children with nutritional vitamin D deficiency rickets, vitamin B₁₂ deficiency should also be taken into account in etiological evaluation of anemia.

Key Words: Megaloblastic anemia; myelofibrosis; rickets

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(2):183-6

Vitamin D eksikliğine bağlı raşitizm (nütrisyonel raşitizm), gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık sorunudur. Raşitizm; kıkırdak epifizyal büyüme plağında yetersiz mineralizasyon ile sonuçlanan çocukluk çağı kemik hastalığıdır. D vitamini eksikliği, kalsiyum ve fosforun bağırsaklardan yetersiz emilimine neden olmaktadır. Anne sütü alan ve D vitamini desteği yapılmayan çocuklarda D vitamini eksikliği görülebilmektedir.¹ Raşitizm, iskelet sisteminin yanı sıra diğer sistemleri de etkileyebilen sistemik bir hastalıktır. Bu bağlamda süt çocuklarında ağır he-

matolojik sorunlara neden olabilmektedir. Miyelofibrozis, raşitizmlili çocuklarda nadir görülen durumlardan biridir.²⁻⁶

Megaloblastik anemi, DNA sentezinde bozulma sonucunda ortaya çıkan klinik bir tablodur. Megaloblastik aneminin en sık nedeni, DNA sentezi için gerekli temel vitaminler olan vitamin B₁₂ (kobalamin) ve folik asidin hücre düzeyindeki eksikliğidir. B₁₂ vitamini yetersiz olan annelerin bebekleri yetersiz kobalamin depolarıyla doğar ve anne sütünden de yetersiz B₁₂ alındığından megaloblastik anemi oluşur.⁷

Bu çalışmada, sadece anne sütü ile beslenen, B₁₂ vitamini eksikliği ve raşitizm birlikteliği olan, kemik iliği biyopsisinde miyelofibrozis tespit edilen, tedavi sonrası klinik bulguları düzelen yedi aylık bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yedi aylık erkek olgu periyodik muayene esnasında solukluk ve splenomegali tespit edilmesine kliniğimize ileri tetkik ve tedavi için gönderilmiş. Öz geçmişinden; miadında normal spontan vajinal yolla 3.500 g olarak doğduğu, sadece anne sütü ile beslendiği ve D vitamini desteği yapılmadığı öğrenildi. Soy geçmişinden annenin vejetaryen olduğu öğrenildi.

Fizik muayenede olgu huzursuz, deri ve konjunktivalarda solukluk vardı. Ön fontanel 4 x 5 cm, frontal "bossing" ve kraniotabesi olan olgunun raşitik rozarileri mevcuttu. Karaciğer midklaviküler hatta 3 cm; dalak midklaviküler hatta 5 cm kadar keskin kenarlı olarak ele geliyordu ve traube alanı kapalı idi. Psikomotor gelişimi ve diğer sistem muayeneleri normaldi.

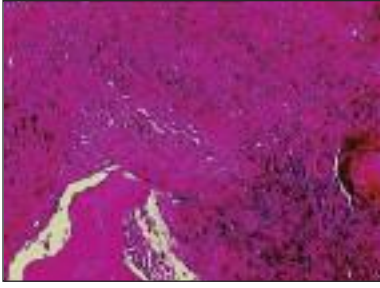
Vücut ısısı normal olan olgunun vital bulguları stabil; vücut ölçümleri yaşitlarına göre normal yüzdelik dilimde idi. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 6.2 g/dL, lökosit 6.300/mm³, MCV: 82 fl, MCH: 26.4 pg, RDW: %21.5, trombosit sayısı: 74.000/mm³, periferik kan yaymasında %20 nötrofil, %70 lenfosit, %8 monosit, %2 eozinofil saptandı. Ayrıca nötrofiller hipersegmente, bazofilik noktalanma, anizositoz, poikilositoz, makroovalositoz mevcuttu. Retikülosit %2.4, C-reaktif protein

(CRP) negatif, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) normal, alkalen fosfataz (ALP): 893 U/L, kalsiyum: 8.5 mg/dL, fosfor 1.2 mg/dL, parathormon: 140 pg/mL (15-65 pg/mL), 25-hidroksikolekalsiferol: 8 ng/kg (10-40 ng/mL), vitamin B₁₂: 75 pg/mL (160-800), folik asit: 19 ng/mL (3-17), demir: 35 µg/mL (37-145), demir bağlama kapasitesi: 215 µg/mL (228-448), ferritin: 70 ng/mL (15-148) bulundu. Tam idrar tetkiki, tiroit fonksiyon testleri normaldi. Parvo virüs B19 serolojisi negatifti. El bilek grafisinde radius ve ulnada metafizlerde yoğun düzensizlik, çanaklaşma mevcuttu (Resim 1). Abdominal ultrasonografide splenomegali tespit edildi. Kemik iliği aspirasyonundan yeterli materyal alınamadığı için olguya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsisi miyelofibrozisle uyumlu olarak bulundu (Resim 2 a, b, c). Annenin serum vitamin B₁₂ düzeyi 117 pg/mL ile normalden düşük idi.

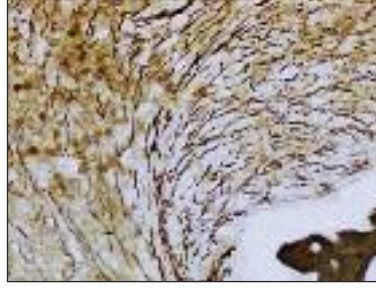
Olguda raşitizme bağlı miyelofibrozis ve buna eşlik eden B₁₂ vitamini eksikliği düşünüldü. Vitamin D₃ 300.000 IU kas içi olarak yapıldı ve olguya parenteral B₁₂ vitamin başlandı. Annesi de B₁₂ vitamini eksikliği yönünden araştırılmak üzere dahiliye polikliniğine yönlendirildi. Hastanın dört hafta sonraki kontrol değerlendirilmesinde; hemoglobin: 9 g/dL, lökosit 12.600/mm³, trombosit sayısı:



RESİM 1: El-el bileği grafisinde radius ve ulnada metafizlerde yoğun düzensizleşme ve çanaklaşma.



RESİM 2a: Kemik iliğinde eritroid, miyeloid ve megakaryoblastik seride belirgin azalma ve fibrozis (H&E, x100).



RESİM 2b: Retiküler liflerde artış grade 4 (Retikülün, x100).



RESİM 2c: Grade 1 kollajen lif artışı (Massons trichrome, x100).

173.000/mm³, ALP: 820 U/L bulundu. Olgu daha sonraki kontrollerine gelmeyerek takipten çıktı.

TARTIŞMA

Kalsiyum ve D vitamininin besinsel eksikliği veya organizmada kalsiyum ve D vitamini metabolizmasını bozan faktör ve durumlar en fazla çocukluk yaş grubunu etkilemektedir.⁸ Bu etkilenmeler sonucu ortaya çıkan klinik tablolardan biri olan raşitizm, büyüyen kemiğin mineralizasyonundaki yetersizliğini tanımlar. Raşitizm; D vitamini, kalsiyum ve fosforun yetersiz alımlarına ya da birincil metabolik defektlere bağlı gelişebileceği gibi, malabsorpsiyonlar, kronik hastalıklar, intoksikasyonlar ve ilaç kullanımları da raşitizme neden olabilir. Fizyopatolojik olarak kalsiyopenik ve fosfopenik olarak iki ana grupta toplanan raşitizmin klinikte en sık görülen şekli nütrisyonel D vitamini eksikliğine bağlı gelişen kalsiyopenik raşitizmdir. Tüm gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de nütrisyonel raşitizm önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte, sıklığının ise %1.67-19 arasında değiştiği bildirilmektedir.¹⁻³

Günümüzde gelişmiş ülkelerden bildirilen raşitizm olgularının çoğu; sosyo kültürel nedenlerle örtünen, yaşamlarının büyük bölümünü hava kirliliği olan kentlerde ve ev içinde geçiren, kış aylarında yüksek rakımlarda yaşayan ve dolayısıyla güneş ışığından yeterince faydalanamayan ve sonuçta vitamin D depoları yetersiz siyahi veya koyu renkli annelerin sadece anne sütü ile beslenen bebeklerinde sıklıkla görülmektedir.¹

Çok nadir de olsa ağır nütrisyonel raşitizm olgularında miyelofibroze bağlı hepatosplenomegali olabileceği bilinmektedir.^{2,9,10} Miyelofibrozis, kemik iliğinde aşırı retikülün depolanması olarak tanımlanmaktadır. Olgumuzun da fizik muayenesinde raşitizm bulguları, hepatosplenomegali ve anemi saptanmıştır. Kemik iliği biyopsisi miyelofibrozisle uyumlu olarak rapor edilmiştir.

Birincil (idiyopatik) miyelofibrozis, çocuklarda çok nadir görülen; görünüşte bir nedenin varlığının ortaya konulmadığı kemik iliği fibrozisi ile karakterizedir. Akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi, akut megakaryositik lösemi, Hodgkin dışı lenfoma gibi neoplastik ve vitamin D eksikliğine bağlı raşitizm, hiperparatiroidi, renal osteodistrofi, sistemik lupus eritematozis, Fanconi anemisi gibi neoplastik kaynaklı olmayan nedenlere ikincil olarak gelişebilmektedir.^{3,11}

Olgumuzda, klinik ve laboratuvar bulgularıyla D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm düşünülmüştür. Vitamin D eksikliğine sekonder olarak gelişen raşitizm, ikincil miyelofibrozin nadir bir nedenidir. Vitamin D eksikliğine bağlı raşitizmde miyelofibroze neden olan ikincil hiperparatiroidi tablosu vardır.¹²

Bebeklik döneminde B₁₂ vitamini eksikliğinin en önemli nedeni, anne sütüyle beslenen bebeklerin annelerindeki B₁₂ vitamini eksikliğidir. Normalde, bir çocuk birinci yaşının sonuna kadar yetecek miktarda B₁₂ vitaminine sahip olarak doğar. Bununla birlikte, annesinde B₁₂ vitamini eksikliği bulunan bebeklerin doğum sırasındaki B₁₂

vitamini depoları önemli derecede düşüktür. Anne sütündeki B₁₂ vitamini düzeyleri serumdaki düzeyleri ile paralel olduğundan, bu annelerin sütlerindeki B₁₂ vitamini konsantrasyonu da düşüktür. Bu bebekler sadece annelerinin sütüyle beslendiklerinde eksiklik daha da ağırlaşır ve eksiklik bulgularını 3-4 aylık iken ortaya çıkabilir.⁷ Olgumuz sadece anne sütüyle besleniyordu ve annenin serum B₁₂ düzeyi düşüktü.

Çocuklarda miyelofibrozis raşitizmin çok nadir bir bulgusudur. Raşitizme bağlı miyelofibrozis gelişmiş olgularda hepatosplenomegali, anemi, tipik kemik iliği bulguları saptanmaktadır.²⁻⁶ Miye-

lofibrozisin raşitizmin nadir bir geliş şekli olması ve B₁₂ vitamini eksikliği ile birlikteliği oldukça nadir görülmektedir.

Sonuç olarak; raşitizimli olgularda demir eksikliği anemisinin sık görüldüğü bilinmektedir. Bu nedenle anemi ile başvuran raşitizimli olgularda sıklıkla demir eksikliği anemisi düşünülmektedir. Anemi ve raşitizm birlikteliği durumunda demir eksikliği anemisinin yanı sıra megaloblastik anemi de olabileceği hatırlanmalıdır. Periferik yayma megaloblastik anemi ile uyumlu olmasa bile bu tip hastalarda serum B₁₂ düzeyi bakılması tanı açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Özkan B. [Rickets]. *The Journal of Current Pediatrics* 2007;5(1):34-41.
2. Cooperberg AA, Singer OP. Reversible myelofibrosis due to vitamin D deficiency rickets. *Can Med Assoc J* 1966;94(8):392-5.
3. Balasubramanian S, Varadharajan R, Ganesh R, Shivbalan S. Myelofibrosis and vitamin D deficient rickets—a rare association. *Indian Pediatrics* 2005;42(5):482-4.
4. Rao SP, Gheissary M, Stanek A. Reversible myelofibrosis in an infant with rickets. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983;5(2):209-13.
5. Yetgin S, Ozsoylu S, Ruacan S, Tekinalp G, Sarialioğlu F. Vitamin D-deficiency rickets and myelofibrosis. *J Pediatr* 1989;114(2):213-7.
6. Atiq M, Fadoo Z, Naz F, Khurshid M. Myelofibrosis in severe vitamin D deficiency rickets. *J Pak Med Assoc* 1999;49(7):174-7.
7. Koç A. [Vitamin B12 deficiency in childhood]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1(3):16-27.
8. Bereket A. [Calcium and vitamin D metabolism]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006;2(11):47-55.
9. Gruner BA, DeNapoli TS, Elshihabi S, Britton HA, Langevin AM, Thomas PJ, et al. Anemia and hepatosplenomegaly as presenting features in a child with rickets and secondary myelofibrosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(10):813-5.
10. Balkan C, Ersoy B, Nese N. Myelofibrosis associated with severe vitamin D deficiency rickets. *J Int Med Res* 2005;33(3): 356-9.
11. Ozsoylu S. Rickets related myelofibrosis. *Eur J Pediatr* 2000;159(12):931.
12. Stéphan JL, Galambrun C, Doutour A, Freycon F. Myelofibrosis: an unusual presentation of vitamin D-deficient rickets. *Eur J Pediatr* 1999;158(10):828-9.