

Vitamin D Bağımlı Rikets Tip I: İki Olgu Sunumu

Vitamin D Dependent Rickets Type I: Two Cases Report

Emel ULUSOY,^a
Korcan DEMİR,^{a,b}
Ayça ALTINCIK,^{a,b}
Gönül ÇATLI,^{a,b}
Ayhan ABACI,^{a,b}
Özlem BEKEM SOYLU,^c
Ece BÖBER^{a,b}

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

^bÇocuk Endokrinolojisi BD,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^cÇocuk Gastroenteroloji Bölümü,
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 17.06.2011

Kabul Tarihi/Accepted: 22.12.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:

Ayhan ABACI
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
ayhanabaci@gmail.com

ÖZET Rikets, büyüme çağındaki çocuklarda kemik matriksinde azalmış mineralizasyon ile karakterize bir hastalık grubudur. En sık nedeni nutrisyonel vitamin D eksikliği olmakla birlikte kalıtsal hastalıklar sonucu da ortaya çıkabilir. Vitamin D bağımlı rikets tip I, 25(OH)D'yi 1,25(OH)2D'ye dönüştüren renal 1 α -hidroksilaz enzimindeki otozomal resesif kalıtsımlı bir bozuluktan kaynaklanır. Bu durum, psödovitamin D eksikliği olarak da adlandırılır. 25(OH)D düzeyi normal, 1,25(OH)2D düzeyi düşük saptanır. Bu çalışmada, farklı şikayetler ile Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine getirilen ve vitamin D bağımlı rikets tip I tanısı alan 15 aylık ve 2 yaşında iki olgunun klinik ve laboratuvar özellikleri sunulmuş ve tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Rikets; kalsitriol; vitamin D

ABSTRACT Rickets is a group of diseases characterized by reduced mineralization of bone matrix in growing children. Although the most common cause is nutritional vitamin D deficiency, it may also appear as the result of hereditary diseases. Vitamin D-dependent rickets type I arises due to an autosomal recessive disturbance in renal 1 α -hydroxylase enzyme which converts 25(OH)D to 1,25(OH)2D. This condition is also called as pseudovitamin D deficiency. 25(OH)D level is normal but 1,25(OH)2D level low. In this study, clinical and laboratory features of two cases aged 15 months and 2 years who were brought to Pediatric Endocrinology Clinic with different complaints and diagnosed with vitamin D-dependent rickets type I are presented and discussed.

Key Words: Rickets; calcitriol; vitamin D

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(6):1786-90

Rikets, büyüyen organizmanın hastalığıdır. Boy kısalığı, fontanel kapanmasında gecikme, kostokondral eklem belirginliği, uzun kemiklerin metafizlerinde genişleme, genu varum veya valgum deformiteleri şeklinde yetersiz kemik mineralizasyonu bulguları ve güçsüzlük, tetani, konvülsiyon şeklinde hipokalsemi belirtileri ile ortaya çıkar.¹ Patolojik kırıklar, diş çıkarmada gecikme, dişlerde çürüme, enamel hipoplazisi, pnömoni de klinik bulgular içinde yer almaktadır. Ülkemizde rikets sıklığının %1,6-19 oranında olduğu bildirilmektedir.² Vitamin D eksikliğine bağlı görülen rikets, en sık sebep olarak karşımıza çıkar. Ancak hayatın ilk yılında rutin vitamin D kullanımı (400 IU/gün) ile rikets görülme sıklığı azalmıştır.¹ Bunun yanı sıra kalıtsal vitamin D, kalsiyum, fosfor me-

tabolizma sorunları veya böbrek patolojilerine ikincil olarak gelişen nadir rikets formları da bulunmaktadır.¹

Vücudumuzda bulunan vitamin D'nin temel kaynağı, deride 7-dehidrokolesterolden ultraviyole ışınları ile sentezlenen formdur. Bunun yanında hayvansal gıdalarla alınan kolekalsiferol (Vitamin D3) ve bitkisel besinler yoluyla alınan ergokalsiferol (Vitamin D2) de bulunmaktadır. Vitamin D'nin hedef dokudaki reseptörlere etkili olabilmesi için önce karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25(OH)D'ye, sonrasında da 1 α -hidroksilaz enzimi ile aktif form olan 1,25(OH)₂D'ye dönüştürülmesi gerekir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1 α -hidroksilaz enzimi açısından zengindir. Bu yolak ile oluşan aktif vitamin D'nin önemli etkileri arasında, bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimi, böbrek tübülünden kalsiyum ve fosforun tekrar emilimi ve kemik mineralizasyonunun sağlanması bulunmaktadır.¹

Vitamin D bağımlı rikets tip I, 12q13.3 bölgesinde yer alan 1 α -hidroksilaz enzimi geninde meydana gelen otozomal resesif mutasyonlar neticesinde ortaya çıkan bir rikets tipidir.³⁻⁵ Klasik kemik değişikliklerinin yanı sıra, hipokalsemiye bağlı tetani ve nöbet de görülebilmektedir. Laboratuvar bulguları arasında hipokalsemi, hipofosfatemi, parathormon yüksekliği, yüksek alkalen fosfataz, düşük 1,25(OH)₂D düzeyi ve normal ya da yüksek 25(OH)D düzeyi bulunur.⁶ Bu vaka raporunda, büyüme ve gelişme geriliği nedeniyle değerlendirildiklerinde vitamin D bağımlı rikets tip I tanısı alan iki olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

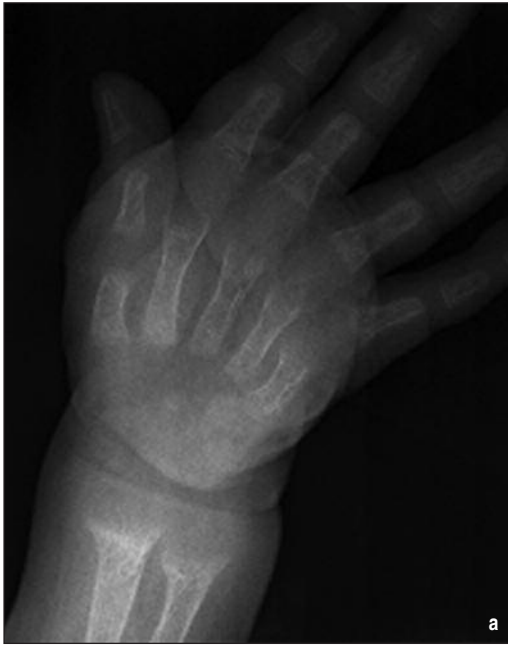
OLGU 1

On beş aylık erkek bebek, ilk kez dört aylıktan fark edilen boy kısalığı sebebi ile Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine getirildi. Otuz iki yaşındaki sağlıklı annenin ikinci gebeliğinden, zamanında, vajinal yol ile, 2750 g ve 45 cm olarak doğan hastanın bir aylıktan itibaren 400 IU/gün vitamin D kullanıldığı, izleminde idrar yolu enfeksiyonu geliştiği ve boy kısalığının bu sebebe bağlandığı, altı aylıktan itibaren oturabildiği ancak emekleyemediği ve

yürüyemediği öğrenildi. Bu şikâyetlerle üç ay önce başvurduğu başka bir merkezde 300 000 IU vitamin D tedavisi ve multivitamin uygulanan hastanın anne babası arasında birinci derece kuzen akrabalığı vardı. Vücut ağırlığı 7,4 kg [<3 p, -3,7 standart sapma skoru (SDS)], boyu 66,2 cm (<3 p, -4,5 SDS), baş çevresi 43 cm (<3 p, -3,2 SDS), boy yaşı 5,5 ay ile uyumlu idi. Ön fontaneli 1x1,5 cm genişliğinde, arka fontaneli kapalı, kraniotabes saptanan ve el bilekleri normalden geniş olan hastanın diğer sistemik muayene bulguları olağandı. Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, transaminaz düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri ve tam idrar tetkiki normaldi. Serum kalsiyum 8,5 mg/dL (8,8-10,8), fosfor 2,2 mg/dL (3,8-6,5), alkalen fosfataz 1609 U/L (145-420), albümin 4,5 g/dL (3,9-5), 25(OH)D 120 nmol/L (32-100), 1,25(OH)₂D 15 pg/mL (15-90), parathormon 262 pg/mL (12-72) olarak saptandı. El bilek grafisinde kemik yaşı takvim yaşı ile uyumlu, radius ve ulna distal uçlarında çanaklaşma ve fırçalaşma izlendi (Resim 1a). Stoss tedavisine yanıt alınmamış olması ve laboratuvar sonuçları ile vitamin D bağımlı rikets tip I düşünülerek 50 ng/kg/gün kalsitriol başlandı. İzleminde hedeflenen kalsiyum düzeyine ulaşamaması nedeniyle kalsitriol dozu 200 ng/kg/gün'e kadar arttırıldı. Tedavi ile hastanın kalsiyum değerleri 8,7-9,4-9,7 mg/dL şeklinde kademeli olarak yükseldi. Aralıklı olarak, spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı ve abdominopelvik ultrasonografi ile nefrokalsinozis açısından değerlendirildi. Tedavinin birinci ayında kalsiyum, 10. ayında fosfor, 20. ayında alkalen fosfataz ve parathormon düzeyleri normale dönen hastanın yaklaşık 11. ayda yürüyebildiği görüldü. Tedavinin 18. ayında el bilek grafisindeki rikets bulgularının gerilediği saptandı (Resim 1b). Hastanın üç yaşında yapılan son kontrolünde vücut ağırlığı 10,7 kg (<3 p, -3,8 SDS), boyu 80,5 cm (<3p, -2,7 SDS) olarak saptandı.

OLGU 2

Yirmi üç aylık erkek hasta yürüyememe sebebi ile Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine getirildi. Yirmi dokuz yaşındaki sağlıklı annenin dördüncü gebeliğinden, zamanında, sezaryen seksiyon ile 3250 g olarak doğmuş olduğu öğrenilen hastanın anne ba-



RESİM 1: a) Ulna ve radius distalinde belirgin metafizyel çanaklaşma, fırçalaşma, genişleme ve metakarpal kemikler ile falanklarda osteopenik görünüm. **b)** Tedaviden 18 ay sonra radius ve ulna distalindeki riketsin iyileşmiş radyolojik görünümü.

bası arasında akrabalık (birinci derece kuzen evliliği) vardı. Altı aylıkken oturabilen, ayağa ilk kez 18 aylıkken kalkabilen hasta, ilk başvurusu sırasında henüz yürüyemiyordu. On beş ay anne sütü alan hastanın son iki ay dışında (400 IU/gün) D vitamini kullanmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 10,8 kg (3-10 p, -1,5 SDS), boyu 77 cm (<3p, -2,8 SDS), baş çevresi 51,8 cm (>95 p, 2,1 SDS) iken 4x4 cm genişliğinde ön fontanel, kaput kuadratum, bozuk diş yapısı, dar göğüs kafesi, Harrison oluğu ve raşitik tesbih görünümü mevcuttu. Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, transaminaz düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri ve tam idrar tetkiki normaldi. Kalsiyum 7,3 mg/dL, fosfor 3,4 mg/dL, alkalen fosfataz 3170 U/L idi. El bilek grafisinde kemik yaşı takvim yaşı ile uyumlu, radius ve ulna distal uçlarında çanaklaşma ve fırçalaşma izlendi (Resim 2). Maddi nedenlerle ek tetkik yapılamayan hastaya nutrisyonel rikets açısından 300 000 IU vitamin D ampul oral yolla uygulandı. Kontrolde bakılan parathormon seviyesi 609 pg/mL, 25(OH)D 140 nmol/L, 1,25(OH)₂D 16 pg/mL idi. Spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı 0,019 (<0,21), tübüler fosfor reabsorpsiyonu %71 (>%85) olarak saptandı. Kalsitriol 80 ng/kg/gün do-



RESİM 2: Ulna ve radius distalinde belirgin metafizyel çanaklaşma, fırçalaşma, genişleme ve metakarpal kemikler ile falanklarda osteopenik görünüm.

zunda başlandı. Tedavinin ikinci ayında yürümeye başlayan ancak sosyal nedenlerle tedaviye ara veren hastaya klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmemesi nedeniyle kalsitriol (80 ng/kg/gün) ve

elementer kalsiyum (60 mg/kg/gün) tekrar başlandı. Bu tedavinin birinci ayında kalsiyum, ikinci ayında fosfor düzeylerinde düzelme, beşinci ayında alkalin fosfataz düzeyinde düşüş saptandı. Hastanın beş yaşında iken yapılan son kontrolünde, vücut ağırlığının 17,2 kg (10-25 p, -0,6 SDS), boyunun 98 cm (<3p, -2,4 SDS) ile uyumlu olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Kalıtımsal vitamin D metabolizma bozuklukları diğer rikets tiplerinde olduğu gibi erken bulgu verir. Renal 1α -hidroksilaz eksikliğinin sebep olduğu vitamin D bağımlı rikets tip I, sıklıkla iki yaş altında klinik bulgu veren bir hastalıktır. Burada sunulan her iki olgu da hayatlarının ilk iki yılı içerisinde bulgu vermiştir. İlk hasta boy kısalığı, ikinci hasta ise yürüyememe şikâyeti ile kliniğe getirilmiştir. Rikets tipleri benzer klinik bulgulara sahip olsalar da fizyopatolojik mekanizmaların ayrı olması nedeniyle bazı farklılıklar mevcuttur. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye hedef organ direnci ile karakterize vitamin D bağımlı rikets tip II'li olgular tip I'e göre daha erken yaşta başvururken, vakaların çoğunda alopesi bulunmaktadır. Diş değişiklikleri familial hipofosfatemik riketsde diğer tiplere göre daha sıktır. Kas güçsüzlüğü ise hipokalsemik riketsin yanı sıra hiperkalsüri ile giden kalıtımsal hipofosfatemik riketste görülür.^{3,6} Najada ve ark. yaş ortalamaları 8 ay olan 443 riketsli vakadaki en sık üç bulguyu raşitik tesbih (%93), el bilek mesafesinde genişlik (%55) ve kraniotabes (%42) olarak bildirmişlerdir.⁷ Thacher ve ark. ise 18 aydan büyük riketsli 736 vakadan oluşan serilerinde, el bileklerinde genişleme ve raşitik tesbih görünümünün en duyarlı fizik muayene bulgu birlikteliği olduğunu belirtmişlerdir.⁸ Bu açıdan bakıldığında, birinci olguda el bilek mesafesinde genişleme ve kraniotabes bulunurken, ikinci olguda raşitik tesbih bulunmaktaydı. Her iki olguda da boy kısalığı, büyüme ve gelişme geriliği vardı. Yirmi üç aylıkken yürüyememe nedeni ile getirilen ikinci olguda kaput kuadratum, dar göğüs kafesi, bozuk diş yapısı ile daha ağır bir klinik tablo mevcuttu. Görülebilen diğer bulgular olan pnömoni, ateletazi, patolojik kırıklar, hipokalsemiye bağlı konvülsiyon, tetani ve hipotoni hastalarımızda yoktu.

Klinik bulgularla rikets düşünülen bir hastada, biyokimyasal ve radyolojik bulgular ayırıcı tanıda yardımcı olur. İki hastamızda da kan kalsiyum ve fosfor düzeyi düşüklüğü, alkalin fosfataz yüksekliği saptandı. Parathormon düzeyi yüksek, $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi yüksek ancak $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeyi düşük bulundu. Normal şartlar altında hipokalsemi, artan parathormon ve hipofosfatemik böbrekte 1α -hidroksilaz enzimini aktive ederek $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezini arttırması gerekir. Nutrisyonel rikets tanısında laboratuvar olarak $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi düşük beklenirken, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeyi normal aralıktadır. Nutrisyonel riketsin bu özelliği nedeniyle, tedavi öncesinde ilk olguda $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi normal iken, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeyinin düşük olması ve stoss tedavisine yanıt alınamaması nedeniyle nutrisyonel rikets tanısından uzaklaşmıştır. İkinci vakada, başvuru anında $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ve $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyleri maddi olanaklar nedeniyle çalışılmamıştır. Fakat tedaviden tanıya gidilmesi amaçlandığı için bu vakada öncelikli olarak nutrisyonel rikets düşünülerek stoss tedavisi verilmiştir. Ancak izleminde stoss tedavisine klinik yanıt alınamaması nedeniyle bakılan $25(\text{OH})\text{D}$ normal ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamin düzeyinin düşük saptanması üzerine, nutrisyonel rikets tanısından uzaklaşarak ikinci vakada da vitamin D bağımlı rikets tip I düşünülmüştür. Vakalarımızda hipofosfatemik ile eş zamanlı parathormon yüksekliklerinin gözlemlenmesi ve izlemde kalsitriol tedavisine yanıt vermesi nedeniyle hipofosfatemik riketsin alt tipleri düşünülmemiştir.

Radyolojik bulgular arasında metafizde genişleme, metafizyel sınırda düzensizlik, fırçalaşma, çanaklaşma ve genel osteopeni yer alır. Osteopeni ile kortekste incelleme ve yine buna bağlı olarak uzun kemiklerde eğilmeler, kırıklar, kostokondral bileşmelerde genişlemeler (raşitik tesbih) radyolojik olarak değerlendirilebilir. Süt çocuklarında erken bulgu distal ulna bölgesinde belirgindir.⁹ Boy kısalığı ve yürüyememe şikâyeti ile başvuran her iki olgunun el bilek filmlerinde osteopenik görünüm, radius ve ulna distal uçlarında çanaklaşma, fırçalaşma ve genişleme gözlemlendi (Resim 1a ve Resim 2).

Riketsin bu alt tipi otozomal resesif geçişli olan genetik bir hastalıktır. Renal 1α -hidroksilaz geni

12q13.3 bölgesinde yer almaktadır.^{3,4} Dokuz ekson ve sekiz introndan oluşan CYP27B1 geninde gözlenen mutasyonlar arasında missense mutasyon, delesyon, duplikasyon ve kırılma noktası değişiklikleri bulunmaktadır.^{5,10} Mutasyonlar içerisinde ikisi diğerlerine göre daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan birincisi Fransız asıllı Kanadalı 20 olguda saptanan transkripsiyon başlama noktasındaki guanin delesyonu (958delG), diğeri ise ekson 8'deki 7 nükleotid duplikasyon/insersiyonudur.⁵ Ancak hastalarımızda genetik analiz yapılamadığı için hangi tip mutasyon bulunduğu bilinmemektedir.

Vitamin D bağımlı rikets tanısı alan hastaların tedavisindeki amaç; klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulguların düzeltilmesi ve takipte normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasıdır. Vitamin D eksikliğinde uygulanan stoss tedavisinin aksine, vitamin D bağımlı rikets tip I tanılı hastaların teda-

visinde kalsitriol 0,25-2 µg/gün (10-400 ng/kg/gün) dozunda önerilmektedir.¹¹ Düşük-normal serum kalsiyumu, yüksek-normal serum parathormon düzeyleri ile hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis önlenmeye çalışılmalıdır.⁶ Kalsitriol yerine yüksek dozlarda alfakalsidiol (150-200 ng/kg/gün) tedavisi de kullanılabilir.¹² Nutrisyonel riketste kan kalsiyum düzeyi 6-10 günde düzelerken, parathormonun düzelmesi 1-2 ay, radyolojik düzelleme 3-6 ayı bulmaktadır.¹³ Her iki olguda klinik ve laboratuvar bulgularının normale dönmesi nutrisyonel riketse göre daha uzun zaman almıştır.

Sonuç olarak, sunulan olgularda da görüldüğü üzere, rikets tablosunu ortaya çıkaran sebepler çeşitlilik göstermektedir. Özellikle nutrisyonel rikets tedavisine yeterli yanıt alınmadığı durumlarda, ülkemizdeki yüksek akraba evliliği oranı nedeniyle genetik geçişi olan dirençli rikets tiplerinin akla gelmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Greenbaum LA. Rickets and hypervitaminosis D. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin A, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Pennsylvania: WB Saunders; 2007. p.253-63.
- Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS, Özkan B. [Vitamin D deficiency and nutritional rickets today]. *Turkish Pediatric Journal* 2003;46(3): 224-41.
- Miller WL, Portale AA. Genetics of vitamin D biosynthesis and its disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15(1):95-109.
- Wang JT, Lin CJ, Burrige SM, Fu GK, Labuda M, Portale AA, et al. Genetics of vitamin D 1alpha-hydroxylase deficiency in 17 families. *Am J Hum Genet* 1998;63(6):1694-702.
- Kim CJ, Kaplan LE, Perwad F, Huang N, Sharma A, Choi Y, et al. Vitamin D 1alpha-hydroxylase gene mutations in patients with 1alpha-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):3177-82.
- Darendeliler F, Baş F, Hançerli S. [Vitamin D dependent rickets type I and II]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4(5):51-5.
- Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004;50(6):364-8.
- Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. The usefulness of clinical features to identify active rickets. *Ann Trop Paediatr* 2002;22(3): 229-37.
- Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362(9393):1389-400.
- Malloy PJ, Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin d action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):333-46, table of contents.
- Portale AA, Miller WL. Hereditary defects in vitamin D metabolism and function. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Pediatric Endocrinology. Mechanisms, Manifestations, and Management*. 1st ed. New York: Lipincott Williams and Wilkins; 2004. p.641-54.
- Allgrove J. The parathyroid and disorders of calcium and bone disorders. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, eds. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2009. p.374-427.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8): 2062-72.