

Renal Tübüler Asidoz ve İntrakranial Kalsifikasyon Birlikteliği Olan Osteopetrozis Olgusu (Guilbaud-Vainsel Sendromu)

ASSOCIATION OF OSTEOPETROSIS, RENAL TUBULAR ACIDOSIS AND INTRACRANIAL CALCIFICATIONS (GUILBAUD-VAINSEL SYNDROME)

Dr. Zehra AYCAN,^{a,c} Dr. Kutay SEL,^c Dr. Ergun ÇETİNKAYA,^{a,c} Dr. Sadi VİDİNLİSAN,^{a,c} Dr. Nermin AKKÖK^{b,c}

^aEndokrinoloji Bölümü, ^bNefroloji Bölümü, ^cSB Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Osteopetrozis, renal tübüler asidoz ve intrakraniyal kalsifikasyon birlikteliği karbonik anhidraz II (KA II) enzim eksikliğinin neden olduğu, otozomal resesif kalıtılan nadir bir sendromdur.

4^{8/12} yaşında erkek hasta sık tekrarlayan kemik kırıkları şikayeti ile başvurdu. Kemik grafilinde kemik dansitesinde artış mevcuttu. Vertebral L₂-L₄ seviyesinde kemik mineral dansitesi; 0.880 gr/cm², Z skoru +6.1 SD olarak tespit edildi. Gelişme geriliği de olan hastada sistemik asidoz anında idrar pH'sını 5.5'in altına düşürememesi distal tip renal tübüler asidoz tanısı koydurdu. Bilgisayarlı beyin tomografisinde özellikle bazal ganglionlarda kalsifikasyonlar görüldü.

Anahtar Kelimeler: Osteopetrozis, renal tübüler asidoz, intrakraniyal kalsifikasyon, karbonik asit anhidraz II eksikliği

Abstract

The syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification, inherited as an autosomal recessive disorder is described. The primary defect in this rare syndrome is deficiency of carbonic anhydrase II.

Our patient is a 4^{8/12} years old boy presented with a history of multiple bone fractures. Skeletal roentgenograms revealed generalized increase in bone density and vertebral bone mineral density (0.880 gr/cm²) Z-score at the L₂-L₄ level was +6.1 SD. Failure to acidify his urine below pH 5.5 during systemic acidosis confirmed the diagnosis of distal type of renal tubular acidosis (RTA). Computerized tomography of the brain revealed intracranial calcifications, particularly in the basal ganglia.

Key Words: Osteopetrosis, renal tubular acidosis, intracranial calcification, carbonic acid anhydrase II deficiency

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14:213-216

Osteopetrozis kemik rezorbsiyonunda yeter-sizlikle seyreden nadir bir hastalıktır. Çeşitli formlarından biri de; renal tübüler asidoz (RTA) ve intrakranial kalsifikasyonlarla birlikte görülen formudur ki, "marble brain disease" (mermer beyin hastalığı) olarak da adlandırılır. Bu olgularda mental retardasyon, gelişme geriliği ve fasiyal dismorfizm de görülmektedir. Karbonik anhidraz II (KA II) eksikliği sonucu oluşan ve otozomal resesif geçişli bu forma daha nadir rastlanmaktadır.^{1,2} Kar-

bonik anhidrazlar çinkolu metalloenzimlerdenidir ve CO₂'in hidrasyonunu katalize eder. KA II yedi solubl izoenzimden biridir, böbrek, kemik, beyin ve akciğerlerde sentezlenir. Osteoklast fonksiyonunda ve kemik rezorbsiyonunda, üriner asidifikasyon ve bikarbonat rezorbsiyonunda rolü vardır.³ Osteopetrozis ile RTA birlikteliği ilk kez 1972 yılında tanımlanmıştır.⁴ İntrakranial kalsifikasyonların sendromun bir parçası olduğu 1980 yılında anlaşılmıştır, 1983'te ise bu hastalarda KA II eksikliği olduğu gösterilmiştir ve sorumlu genin 8. kromozomda olduğu tespit edilmiştir.⁵⁻⁷ Bildirilen olguların yarısından fazlası Suudi Arabistan, Kuveyt ve Kuzey Afrika'dandır.^{8,9} Türkiye'den de ilk kez 2001 yılında Öcal ve ark. KA II eksikliğine bağlı osteopetrozis, RTA ve intrakranial kalsifikasyonları olan 3 erkek kardeş tanımlamışlardır.¹⁰

Geliş Tarihi/Received: 02.07.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 01.02.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Zehra AYCAN
SB Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Endokrinoloji Bölümü, ANKARA
zehraaycan67@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Burada enzim düzeyi saptanamamakla birlikte klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularıyla KA II eksikliği olabileceği düşünülen RTA ve intrakranial kalsifikasyonların eşlik ettiği bir osteopetrozis olgusu sunulacaktır.

Olgu Sunumu

4^{8/12} yaşında erkek hasta sık tekrarlayan kemik kırıkları ve büyüme gelişme geriliği şikayetleri ile başvurdu. Özgeçmişinde 2.5 yaşında yürümeye başladığı, sonrasında hafif travmalarla kol ve bacaklarında 4 kez kırık olduğu öğrenildi. Anne-baba arasında akrabalık yoktu. Fizik incelemede vücut ağırlığı 10.5 kg (< 3p), boy 89 cm (< 3p), baş çevresi 46 cm, boy standart sapması; -3.77 SD, relatif vücut kitle indeksi; 87 olarak bulundu. Vital bulguları ve sistem muayenesi normal değerlendirildi. Laboratuvar incelemede; Hb: 11.2 gr/dL, Hct: %33.3, MCV: 74 fL, serum Na: 139.1 mmol/L (130-145), K: 4.14 mmol/L (3.5-5.5), Cl: 116.3 mmol/L (100-110) ile hiperkloremi saptandı. Serum Ca, P, alkalen fosfataz (AP), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi (Ca: 9.2 mg/dL, P: 4.9 mg/dL, AP: 135 IU/L, BUN: 17 mg/dL, kreatinin: 0.4 mg/dL). Paratiroid hormon düzeyi: 30.7 pg/mL (0-73), 25 OH D₃ düzeyi 41.3 ng/mL (10-60) olarak bulundu. Kafa, vertebra ve uzun kemik grafilerinde yaygın osteoskleroz görülmesi, vertebral L₂₋₄ düzeyinde kemik mineral dansitesi (KMD); 0.880 gr/cm², kemik mineral yoğunluğu; 17.36 gr/cm³, KMD Z skor ise +6.1 SD olması ile osteopetrozis tanısı konuldu (Şekil 1). Kemik grafilerinde rikets bulgusu yoktu.

Olgunun arteriyel kan gazları değerlendirildiğinde; pH; 7.28, HCO₃; 15.7 mmol/L, anyon açığı 7.1 mmol/L ile sistemik asidozis mevcuttu. Kan gazına eş zamanlı değerlendirilen idrar pH'sının alkali (idrar pH: 6.5) olması ve hiperkloreminin eşlik etmesi bize distal renal tübüler asidozu düşündürdü. İlave olarak hiperkalsiüri (spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı 0.34) saptanması distal RTA'yu destekledi. Hastanın bilgisayarlı beyin tomografisinde kranium kemik yapıları hiperdens, her iki frontal lobda beyaz cevherde simetrik olarak izlenen hiperdens kalsifikasyonlar ile her iki kaudat nükleus ve lentiküler nükleuslarda simetrik olarak izlenen hiperdens kalsifikasyonlar görüldü (Şekil 2).



Şekil 1. Ön-arka kafa grafisi, vertebra ve uzun kemik grafilerinde yaygın osteoskleroz.



Şekil 2. Olgumuzun bilgisayarlı beyin tomografisi, kranial kemiklerde hiperdensite, her iki frontal lob, beyaz cevherde ve nükleus kaudatus ve lentiküler nükleusta kalsifikasyonlar.

Osteopetrozis, RTA ve intrakranial kalsifikasyon birlikteliği olan olgunun tedavisinde osteopetrozisi için kalsitriol (40 ng/kg/gün), RTA

için sholl solüsyonu (2 cc/kg/gün) başlandı. Dokuz aylık izlem sonunda hastanın büyümesinin iyiye gittiği (BSDS değeri - 3.59) oldu ve patolojik kemik kırığı gelişmediği görüldü.

Tartışma

Osteopetrozis, osteoklastik kemik resorbsiyonundaki yetersizlik sonucu oluşan kemik kütle-sinde artış ile karakterize, nadir görülen metabolik bir kemik hastalığıdır.^{1,2,11} İlk kez 1904 yılında Albers Schönberg tanımlamıştır.¹² Klinik olarak ağır seyreden, otozomal resesif geçişli infantil form ve daha hafif seyreden, otozomal dominant geçişli adult form olmak üzere 2 tipi vardır.^{1,13} Renal tübüler asidoz ve intrakranial kalsifikasyonlarla birlikte olan, resesif kalıtımla geçen intermediate tip osteopetrozis ise KA II enzim eksikliği nedeniyle oluşur.¹ KA II böbrek, eritrosit, akciğer, kemik, karaciğer, pankreas, gastrointestinal mukoza, göz gibi birçok dokuda bulunur ve CO₂'in HCO₃'ve H⁺ 'e reversibl hidrasyonunu katalize eder. KA II, osteoklastların fonksiyonu ve kemik rezorbsiyonu için gereklidir.³ Enzim eksikliğinde artan kemik dansitesi ve tekrarlayan kemik kırıkları oluşur. Olgumuzun başvuru yakınması hafif travma ya da kendiliğinden oluşan kemik kırıklarıydı. Osteopetrozisin infantil formunda kemik iliği tutulumuna bağlı ciddi anemi ve buna bağlı hepatosplenomegali, optik atrofi ve ciddi nörolojik bozukluklar görülebilir.¹⁴ Hastamızda kemik iliği tutulumu, optik atrofi ve nörolojik anormallikler saptanmadı. KA II enzim düzeyi çalıştırılmamasına rağmen klinik olarak RTA ve intrakranial kalsifikasyonlarla seyretmesi bize KA II enzim eksikliğini düşündürdü.

KA II nefronun hem proksimal hem de distal tübül hücrelerinde asidifikasyonu sağlamaktadır. Eksikliğinde proksimal, distal veya her ikisinin de kombine olduğu RTA tipleri bildirilmiştir.^{4,7,10,15,16} Olgumuzda sistemik asidoz anında idrar pH'sının alkali olması (arteriyal pH 7.28, idrar pH 6.5), anyon açığı olmaksızın hiperkloremik metabolik asidozunun olması ve hiperkalsiürinin de eşlik etmesi distal tip RTA olabileceğini düşündürdü. Osteopetroziste görülen intrakranial kalsifikasyonlara ait radyolojik bulgular 2 yaşından sonra, genelde

sonra, genelde de hayatın ilk dekadında ortaya çıkmaktadır.^{3,17} Erken dönemlerde bilgisayarlı tomografi ile tespit edilebilirken, ileri yaşlarda direkt grafilerde de saptanabilmektedir. İntrakranial kalsifikasyonlar en sık bazal gangliyalarda görülmekle birlikte kortikal ve subkortikal beyaz cevherde de olabilir. Kalsifikasyonların nedeni tam olarak bilinmemektedir. Cumming ve ark.nın 18 hastada yaptıkları incelemede kortikal kalsifikasyonun tüm loblarda olduğu ama ilk frontal loblarda olduğu; basal ganglion kalsifikasyonunun ise primer olarak putamen ve kaudat nükleuslarda ortaya çıktığı bildirilmiştir.^{5,17} Tanımlanan olgularda intrakranial kalsifikasyonlar klinik herhangi bir bulguya yol açmazken elektroensefalografilerde bazı hastalarda zemin aktivitesinde düzensizlik ve aktivitede yavaşlama bildirilmiştir.¹⁸ Hastamızda da çekilen bilgisayarlı beyin tomografisinde, her iki frontal lobda beyaz cevherde simetrik olarak izlenen hiperdens kalsifikasyonlar ile her iki kaudat nükleus ve lentiküler nükleuslarda simetrik olarak izlenen hiperdens kalsifikasyonlar tespit edildi. Direkt grafilerinde ise kalsifikasyon yoktu. Serebral kalsifikasyon hipoparatiroidizm ve pseudohipoparatiroidizmde de görülebilir.¹⁷ Olgumuzda da serum Ca, P, AP ve PTH düzeylerinin normal olması bize paratiroid hormon bozukluğu düşündürmedi.

Hastalığın spesifik tedavisi olmamakla birlikte RTA için alkali solüsyonlar ve yüksek doz kalsitriol (15-40 ng/kg/gün) önerilmektedir.² Kemik iliği transplantasyonunun önemi tartışmalı, gen tedavisi ile ilgili fare deneyleri ise umut vericidir.^{20,21} Olgumuza RTA'a yönelik sholl solüsyonu ile birlikte kalsitriol (40 ng/kg/gün) başlandı. Dokuz aylık izlem sonunda hastanın boy kazancı bize tedaviden fayda gördüğünü düşündürdü.

KAYNAKLAR

1. Sly WS, Hewett-Emmett D, Whyte MP, et al. Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. Proc Natl Acad Sci USA 1983;80:2752-6.
2. The carbonic anhydrase II deficiency syndrome: Osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. 6th ed. The Metabolic Basis of Inherited Disease. New York: Mc Graw-Hill 1989. p.2857-66.

3. Sly WS, Sato S, Zhu XL. Evaluation of carbonic anhydrase isozymes in disorders involving osteopetrosis and/or renal tubular acidosis. *Clin Biochem* 1991;24:311-8.
4. Ohlsson A, Cumming WA, Paul A, Sly WS. Carbonic anhydrase II deficiency syndrome: Recessive osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Pediatrics* 1986;77:371-81.
5. Jacquemin C, Mullaney P, Svedberg E. Marble brain syndrome: Osteopetrosis, renal acidosis and calcification of the brain. *Neuroradiology* 1998;40:662-3.
6. Venta PJ, Montgomery JC, Tashian RE. Molecular genetics of carbonic anhydrase isozymes. In: Rattazzi MC, Scandalios JC, Whitt GS, eds. *Isoenzymes. Current Topics in Biological and Medical Research*. New York: Alan R. Liss (pub.) 1987. p.79-100.
7. Nakai H, Byers MG, Venta PJ, Tashian RE, Shows TB. The gene for human carbonic anhydrase II (CA2) is located at chromosome 8q22. *Cytogenet Cell Genet* 1987;44:234-5.
8. OMIM 259730
9. Fathallah DM, Bejaoui M, Lepaslier D, Chater K, Sly WS, Dellagi K. Carbonic anhydrase II (CA II) deficiency in Maghrebian patients: Evidence for founder effect and genomic recombination at the CA II locus. *Hum Genet* 1997;99:634-7.
10. Ocal G, Berberoglu M, Adiyaman P, et al. Osteopetrosis, renal tubular acidosis without urinary concentration abnormality, cerebral calcification and severe mental retardation in three Turkish brothers. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14:1671-7.
11. Felix R, Hofstetter W, Cecchini MG. Recent developments in the understanding of the pathophysiology of osteopetrosis. *Eur J Endocrinol* 1996;134:143-56.
12. Albers-Schonberg H. Roentgenbilder einer seltenen Knochenkrankung. *Munch Med Wochenschr* 1904; 51:365.
13. el-Tawil T, Stoker DJ. Benign osteopetrosis: A review of 42 cases showing two different patterns. *Skeletal Radiol* 1993;22:587-93.
14. Beighton P, Hamersma H, Cremin BJ. Osteopetrosis in South Africa. The benign, lethal and intermediate forms. *S Afr Med J* 1979;55:659-65.
15. Nagai R, Kooh SW, Balfe JW, Fenton T, Halperin ML. Renal tubular acidosis and osteopetrosis with carbonic anhydrase II deficiency: Pathogenesis of impaired acidification. *Pediatr Nephrol* 1997;11:633-6.
16. Borthwick KJ, Kandemir N, Topaloglu R, et al. A phenocopy of CAII deficiency: A novel genetic explanation for inherited infantile osteopetrosis with distal renal tubular acidosis. *J Med Genet* 2003;40:115-21.
17. Cumming WA, Ohlsson A. Intracranial calcification in children with osteopetrosis caused by carbonic anhydrase II deficiency. *Radiology* 1985;157:325-7.
18. Al Rajeh S, el Mouzan MI, Ahlberg A, Ozaksoy D. The syndrome of osteopetrosis, renal acidosis and cerebral calcification in two sisters. *Neuropediatrics* 1988;19:162-5.
19. Key L, Carnes D, Cole S, et al. Treatment of congenital osteopetrosis with high-dose calcitriol. *N Engl J Med* 1984;310:409-15.
20. Whyte MP, Hamm LL 3rd, Sly WS. Transfusion of carbonic anhydrase-replete erythrocytes fails to correct the acidification defect in the syndrome of osteopetrosis, renal tubular acidosis, and cerebral calcification (carbonic anhydrase-II deficiency). *J Bone Miner Res* 1988;3:385-8.
21. Lai LW, Chan DM, Erickson RP, Hsu SJ, Lien YHH. Correction of renal tubular acidosis in carbonic anhydrase II-deficient mice with gene therapy. *J Clin Invest* 1998;101:1320-5.