

Hipofosfatazya

Necla ÇEVİK, Hasan ÖZKAN, Nur OLGUN, Mehmet TÜRKMEN
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Hipofosfatazya otozomal resesif geçiş gösteren, primer mineralizasyon defekti ile karakterli metabolik bir kemik hastalığıdır. Radyolojik olarak raşitizm bulguları saptanan hipofosfatazyada serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri normal bulunurken, serum alkalin fosfataz düzeyinin düşük bulunması karakteristiktir. Kemik lezyonlarının belirdiği yaşa bağlı olarak hastalığın infantil, çocukluk ve erişkin tipleri belirlenmiştir. Ateş, öksürük ve kollarında şekil bozukluğu şikayetleriyle başvuran 3.5 aylık erkek hastada yapılan klinik ve laboratuvar incelemeler sonrasında infantil tipte hipofosfatazya tanısı konmuş ve olgu literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Hipofosfatazya

SUMMARY

Hypophosphatasia, an autosomal recessive disease that predominantly affects mineralized tissue, is characterized biochemically by subnormal circulating alkaline phosphatase activity and normal levels of calcium and inorganic phosphate and defective bone mineralization which results clinically in rickets in childhood. Hypophosphatasia has been classified clinically into infantile, childhood and adult forms, depending on the age at which bone lesions are demonstrated. A three and a half month old boy with fever, cough and deformities of upper extremities was diagnosed as infantile hypophosphatasia according to his clinical and laboratory findings. The case is discussed in the light of recent literature.

Key Words: Hypophosphatasia

Bu çalışma XXXIII. Milli Pediatri Kongresinde (8-12 Ekim 1989, Bursa) tebliğ edilmiştir.

Hipofosfatazya başlıca mineralize dokuları etkileyen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Klinik açıdan başladığı yaşa bağlı olarak infantil, çocukluk ve erişkin tipleri tanımlanmıştır. Infantil tipte hastalığın intrauterin hayatta başlaması ve kranial ile torasik kavitelere yetersiz kemik desteği bebeğin

sıklıkla ölü doğmasına yol açar. Yaşayan olgularda daha sonraki aylarda ağır derecede raşitizm, hiperkalsemi, büyüme geriliği, hipotoni ve ileri derecelerde kemik deformiteleri gözlenir. Olguların yüzde ellisinden fazlası ilk senelerde kaybedilir (1).

Çocukluk tipi, geçici dişlerin geç çıkması, erken kraniosinostozis, büyüme geriliği, enfeksiyonlara eğilimin artması, spontan kırıklar ve kemik deformiteleri ile karakterlidir (1).

Erişkin tipte ise çocuklukta raşitizm hikayesi, spontan fraktürler ve fosfataz düzeyinde düşüklükler saptanır. Hastalarda alkalen fosfatazın plasental ve intestinal izoenzimleri normalken karaciğer/kemik/böbrek izoenzimleri düşüktür. Hastalığın en önemli özelliği raşitizmin radyolojik özelliklerinin normal kalsiyum ve fosfat düzeyi ile birlikte gözlenmesidir (1,2,3,4,5). Alkalen fosfataz substratları olan fosfoetanolanin ve inorganik pirofosfatın plazma düzeyleri ve üriner ekskresyonları ile piridoksal-5 fosfatın serum düzeyleri artmış olup patojenezinde kemik mineralizasyonunda endojen inhibitör olduğu varsayılan inorganik pirofosfatın alkalen fosfataz tarafından yetersiz parçalanması olabileceği düşünülmektedir (3,6,7).

Hastalığın prenatal tanısı birinci trimesterde koryonik villus biopsilerinde spesifik monoklonal antikolarla yapılabilmektedir. Ayrıca ikinci trimesterde yapılan radyolojik ve ultrasonografik incelemeler yardımcı olabilmektedir (4).

Hastalığın tedavisinde iyi yerleşmiş bir yöntem yoktur. Tedavide sığır PTH ile birlikte prednizolon kullanılmış ancak yeterli olmamıştır. Daha sonra Paget hastalığı olan hastalardan alınan alkalen fosfataz düzeyi yüksek plazma denenmiş, hastaların alkalen fosfataz düzeylerinde yükselme olmasına karşın progresif osteopenianın durmasında ve raşitik defektlerin düzelmesinde etkili olmamıştır. Son zamanlarda hipofosfatazyalı hastalarda bir hafta aralıklarla infüze edilen normal insan plazmasının osteoblastlarda alkalen fosfataz aktivitesini arttırdığı ve iskelet sisteminde remineralizasyonu sağladığı gösterilmiştir (8).

OLGU

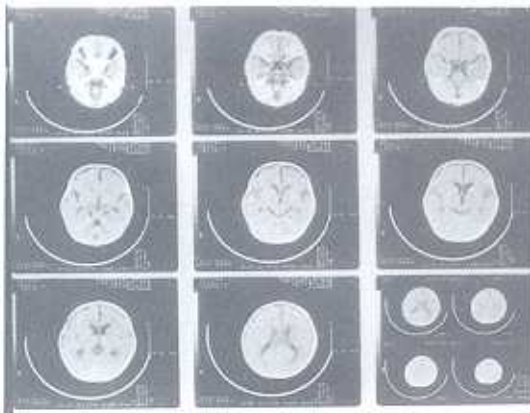
3,5 aylık erkek hasta, H.S. öksürük, ateş, kollarında şekil bozukluğu şikayetleriyle başvuran hastanın doğuştan beri bu şekil bozukluğunun var olduğu ve bugüne kadar iki kez pnömone ve kalp yetmezliği nedeniyle tedavi gördüğü öğrenildi. Hasta, ailenin tek çocuğu olup anne baba arasında akraba evliliği yoktu. Öz ve soy geçmişte başkaca bir özellik tesbit edilemedi.

Hastanın yapılan fizik muayenesinde ağırlık: 4600g (3 persantilin altında) boy: 61 cm (25-50) persantiller arasında) baş çevresi: 41 cm (50 persantil) göğüs çevresi: 43 cm, kardiyak nabız: 156/dk, solunum sayısı: 44/dk, ateş: 36,7 C (aksiller), ön fontanel 6x6 cm açık, arka fontanel 1x1 cm açık, lambobid ve koronal sütürler, 0,5 cm genişlikte, sagittal sütür 1,5 cm genişlikteydi. Orofarinks hiperemik dilde moniliazis mevcuttu. Akciğerlerin oskültasyonunda yaygın ronflan ronkullar, heriki akciğerde yer yer kreptan raller vardı. Hastanın karaciğeri medioklavikuler hatta 4 cm palpabl olup düzgün kenarlı ve normal kıvamdaydı, palpasyonla hassasiyet yoktu. Dalacı 2 cm palpabl. Üst ekstremiteler kısa görünümde, ön kolda Bowing (yaylanma) deformitesi, dirsek eklemlerinde hiperlaksite vardı. Alt ekstremiteler normal görünümdeydi (Şekil 1). Hastanın üst ekstremitelerinde minimal olmak üzere hipotoni söz konusuydu.



Şekil 1. Hipofosfatazya

Laboratuvar incelemelerinde rutin idrar tetkiki normal, hemoglobin: 12,3g/dl, hematokrit: %38, lökosit: 13.300/mm³, eritrosit: 3.982.000, formül lökosit yaşına uygun, eritrositler normokrom, normositer, trombositler kümeli olarak saptandı. Sedimentasyon 45mm/saat. AKŞ, 74mg/dl, kreatinin 0,4 mg/dl, iyonogram normal, kalsiyum 2,6 mmol/L, inorganik fosfor 5,8 mg/da alkalin fosfataz 44IU (N: 100-370IU), 24 saatlik idrarda kalsiyum 2 mmol/L, kreatinin 15mg/dl, idrarda kalsiyum/kreatinin 0,533 (N:0,21 altında) kan gazları normal, PPD negatif, boğaz kültüründe ve idrar kültüründe üreme yoktu. Kranial ultrasonografide ventriküller orta derecede dilate ve sulkuslar belirgin olarak izlendi. BBT de tüm ventriküler yapılar, bazal sistemler ve subaraknoid mesafe jeneralize dilate, sulkuslar belirgindi (Şekil 2). Batın ultrasonografisinde heriki böbrek dansitesinde ileri derecede artış mevcuttu. Akciğer grafisinde sol perihiler bölgede nonspesifik görünümlü infiltrasyon, bilateral hiperaerasyon saptandı. İskelet sistemi grafisinde nümerik anomali yoktu. Ancak bütün uzun kemiklerde yaylanma (Bowling) ve bütün metafizlerde genişleme, irregüler mineralizasyon, kortikal incelme saptandı (Şekil 3,4). Vertebra korpusları normale göre daha küçük, epifizler düzensiz mineralize ve küçük olarak değerlendirildi. İki yönlü kraniyografide kranial kemik ossifikasyonunda gecikme izlendi. IVP normal olarak bulundu.



Şekil 2 Hipofosfatazya



Şekil 3 Hipofastazyaya



Şekil 4 Hipofosfatazya

TARTIŞMA

Olgu kollarındaki şekil bozukluğunun doğuştan beri olması, radyolojik incelemelerde metafizoepifizyal displazi saptanması, biyokimyasal incelemelerde alkalin fosfataz düzeyinin düşük, kalsiyum ve inorganik fosfor düzeylerinin normal bulunmasıyla infantil tipte hipofosfatazya tanısı almıştır. Ayırıcı tanıda konjenital raşitizm, familial hipofosfatemik

raşitizm, metafizyal displazilerden Trevor's hastalığı (Dysplasia Epiphysealia Hemimelica) ve multipl epifizyal displazi düşünülmüştür. Konjenital raşitizmde serum kalsiyum düzeyi düşük ya da normal, inorganik fosfor düzeyi düşük, alkalen fosfataz düzeyi normalin üstündedir (1). Familial hipofosfatemik raşitizmde çocuklar doğumda normal olup ilk altı aydan sonra büyümede duraklama ile kendini belli eder. Bu hastalarda kafa ve göğüs kemiklerinin etkilenmesi minimaldir. Serum fosfor düzeyi ise bu hastalarda düşüktür(9). Bir metafizyal displazi olan Pyle's hastalığında hastalar yaşlarına göre biraz daha uzundur. Tübüler kemiklerdeki genişmeler palpasyonla saptanabilir. Hastalarda hipertelorizm mutad iken kalvaryaya ve mandibulada hiperostozis vardır. Proksimal ve distal metakarpalar da olaya katılmıştır (5). Epifizyal displazilerden olan multipl epifizyal displazide olaya metafizyal bölge katılmamıştır. Trevor's hastalığında ise diz ve dirsekte hareket kısıtlılığı olmakla beraber kan biyokimyası normaldir (10).

Hipofosfatazyanın intrauterin birinci trimesterde koryonik villus örneklerindeki alkalen fosfatazın karaciğer /kemik/böbrek ve plasental enzimlerine karşı monoklonal antikorlarla yapılan ölçümlerinde bu enzimlerin çok düşük aktivite göstermeleri ile prenatal tanı koyulabilmektedir (4).Bu vakalarda bugün için tatminkar tedavi şekli olmamakla beraber genetik danışma ile önlenebilir hastalıklar arasında yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS. et al.: Metabolic Basis of Inherited Disease. New York: Graw Hill, 1983: 1497-1507.
2. Warkau J. Congenital Malformations. Year Book Publishers Inc, 1975; 859-62.
3. White MP, Waldes R, Ryan LM, McAlister WH. Infantile Hypophosphatasia: Enzyme replacement therapy by intravenous infusion of alkaline phosphatase rich plasma form patients with Paget bone disease. The Journal of Pediatrics 1982; 101: 379-86.
4. Warren RC, McKenzie CF, Rodeck CH, Moseoso G, Brock DJII, Barron L. Fist trimester diagnosis of hypophosphatasia with a monoclonal antibody to the liver/bone/kidney isoenzyme of alkaline phosphatase. Lancet 1985; 19: 856.
5. Vaughan VC, Mc Kay RS, Behman RE. Textbook of Pediatrics. WB Saunders Co, 1987: 1380.
6. White MD, McAlister WH, Patton LS, Magill III, Fallon MD, Lorentz WB, Herrod HG. Enzyme replacement therapy for infantile hypophosphatasia attempted by intravenous infusions by alkaline phosphatase rich paget plasma: Results in three additional patients: J Pediatr 1984; 105: 926-33.
7. Whyte MP, Mahuren JD, Vrabel LA, Coburn SP. Markedly increased circulating pyridoxal-5'-phosphate levels in hypophosphatasia. J Clin Invest 1985; 76: 752-56.
8. Whyte MP, Magill L, Fallon MD, Harrod HG. Infantile hypophosphatasia; Normalization of circulating bone alkaline phosphatase activity followed by skeletal remineralization. J Pediatr 1986; 108: 82-8.
9. Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS et al. The metabolic basis of inherited disease. McGraw Hill, New York, fifth edition 1983: 1750-1763.
10. Saxton H M and Wilkons, J. A. Hemimelic skeletal dysplasia. J Bone and Joint Surg 1964; 46-B608.