

## X'e bağlı hipofosfatemik rikets: Bir vaka takdimi

Nilgün Sevinç<sup>1</sup>, Mehmet Türkmen<sup>2</sup>, Alper Soylu<sup>2</sup>, Salih Kavukçu<sup>3</sup>

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>2</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>3</sup>Pediyatri Profesörü

**SUMMARY:** Sevinç N, Türkmen M, Soylu A, Kavukçu S. (Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, İzmir, Turkey). X-linked hypophosphatemic rickets: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 49-53.

X-linked hypophosphatemic rickets, also known as vitamin D-resistant rickets, is inherited by a dominant gene located on chromosome X. These children, who are normal at birth, develop genu varum, genu valgum, coxa vara and "X or O bain" deformities in the weight-bearing joints when they begin walking. A seven-year-old boy was diagnosed with hypophosphatemic rickets upon presentation due to a one-year history of difficulty in walking and running. The patient's clinical and radiological findings responded dramatically to the treatment with calcitriol and Joulie's solution (dibasic sodium phosphate). We report this patient together with a review of literature because of the rarity of the disease and because the clinical findings first appeared at a relatively older age.

**Key words:** hypophosphatemia, phosphaturia, rickets.

**ÖZET:** Vitamin D'ye dirençli rikets adı ile de anılan X'e bağlı hipofosfatemik rikets X kromozomu üzerinde bulunan dominant bir gen ile kalıtılır. Doğumda normal olan çocuklarda genellikle yürümeye başlaması ile birlikte ağırlık taşıyan eklemlerde genu varum, genu valgum ve koksa vara gibi şekil bozuklukları, X veya O bacak deformiteleri görülebilir. Bu yazıda altı yaşına kadar yakınması yok iken yürüme ve koşmada zorluk nedeniyle başvurup hipofosfatemik rikets saptanan yedi yaşında bir vaka sunulmuştur. Kalsitriol ve Joulie solüsyonu (dibazik sodyum fosfat) başlanan hasta klinik ve radyolojik olarak dramatik bir şekilde düzelmiştir. Seyrek görülen bir hastalık olması yanında beklenenden daha ileri yaşta klinik bulguların ortaya çıkması nedeni ile ilginç bulunan vaka literatür verileri ışığı altında tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** hipofosfatemi, fosfatüri, rikets.

Riketsin en sık rastlanan, nutrisyonel olmayan şekli, ailevi hipofosfatemidir. Bunun da en sık tipi X'e bağlı ailevi hipofosfatemik riketstir. Vitamin D'ye dirençli rikets ismi ile de tanımlanan bu hastalık X kromozomu üzerinde bulunan dominant bir genle taşınır. Renal fosfat kaybı, anormal vitamin D metabolizması ve kemik mineralizasyonunda defekt ile karakterizedir. X kromozomu üzerindeki defektif fosfat regüle eden gen (PHEX) klonlanmaktadır ve yerleşimi Xp 22.1 olarak belirlenmiştir. Çeşitli PHEX gen mutasyonları gösterilmiştir<sup>1-5</sup>.

Bu yazıda, bir yıl öncesine kadar hiç yakınması yokken, yürüme ve koşmada zorluk yakınmasıyla

getirilip hipofosfatemik rikets saptanan yedi yaşındaki bir hasta sunulmuştur.

### Vaka Takdimi

Yedi yaşında erkek hasta, yürüme ve koşmada zorluk yakınmasıyla getirildi. Öyküsünden, bir yıl öncesine kadar hiç yakınması yokken önceleri diz ağrısının başladığı, altı ay kadar sonra yürümesinin bozulduğu, koşarken ve merdiven inip çıkarken zorlandığı ve bu yakınmalarının giderek ilerlediği öğrenilen hastanın, aralarında akrabalık olmayan anne ve babası ile iki kız kardeşi sağ ve sağlıklı olup, babasının (1.75 m), annesinin (1.63 m), kız kardeşlerinin (1.62 ve 1.75 m) boyları normaldi. Ailede benzer hastalık



Şekil 1. El bileklerinde metafizer genişleme.

öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde; ağırlık 19 kg (3-10. persentil), boy 121 cm (25. persentil), alt/üst oranı 0.97 idi. Ördekvari-yalpalayarak yürüyen ve hafif femoral eğrilik, raşitik tespah ve metafizer genişlemeleri (Şekil 1) olan hastanın diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde; hemogram, idrar incelemesi ve böbrek fonksiyon testleri normal olan hastada, eritrosit sedimentasyon hızı 23 mm/saat, alkalen fosfataz (ALP) 2533 U/L, kalsiyum 9.9 mg/dl, fosfor 2.1 mg/dl, arter kan

gazı değerleri normal, parathormon 58 pg/ml, idrar ve kan amino asit kromatografisi normal bulundu.

El bilek grafisinde radius ve ulna metafizer kesimlerde çanaklaşma ve metafizer yoğun düzensizlik (Şekil 2A), iki yönlü diz grafisinde metafizer genişleme ve çanaklaşma, epifizyal düzensizlik izlendi (Şekil 3A).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 90 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>, tubüler fosfor reabsorbsiyonu %62, kalsiyum 1.36 mg/kg/gün, fraksiyonel sodyum itrahi (FeNa) %1.6, 24 saatlik idrarda protein 3.83 mg/m<sup>2</sup>/saat olarak saptanan hastanın babasında ALP 142 U/L, kalsiyum 9.8 mg/dl, fosfor 3.2 mg/dl; annesinde ALP 195 U/L, kalsiyum 9.1 mg/dl, fosfor 2.9 mg/dl; birinci kardeşinde ALP 197 U/L, kalsiyum 9.3 mg/dl, fosfor 3.2 mg/dl; ikinci kardeşinde ALP 136 U/L, kalsiyum 9.6 mg/dl, fosfor 2.9 mg/dl olarak saptandı.

Abdominal ultrasonografisi normal bulundu. Hastaya hipofosfatemik rikets tanısıyla 50 ng/kg/gün kalsitriol ve ml'de 30.4 mg fosfor içeren Joule solüsyonu (dibazik sodyum fosfat) 1 gr/gün başlandı.

Geç başlangıçlı hipofosfatemik rikets nedeniyle onkogenik rikets açısından araştırıldı ve bu açıdan bir patolojik bulgu saptanmadı. İki ay

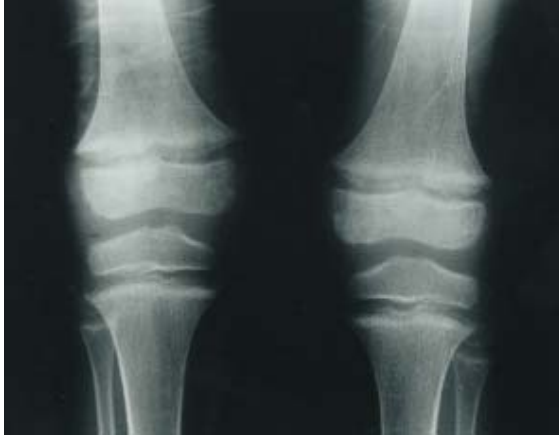


Şekil 2A

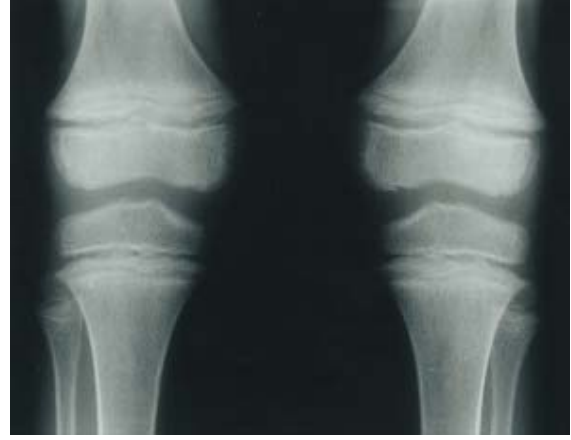


Şekil 2B

Şekil 2A-2B. Tedavi öncesi el bilek grafisinde metafizer kesimlerde çanaklaşma ve yoğun metafizer düzensizlik ve tedavi sonrası düzelme.



Şekil 3A



Şekil 3B

Şekil 3A-3B. Tedavi öncesi diz grafisinde metafizer genişleme, çanaklaşma ve düzensizlik ve tedavi sonrası düzelme.

sonra hastanın yürümesi düzelmeye ve koşmaya başladı. Merdivenleri rahat inip çıkabildi. Kontrollerde parathormon düzeyi yükselmeye başladığından Joule solusyonu 0.5 gr/gün'e düşürüldü ve kalsitriol dozu 60 ng/kg/gün'e artırıldı.

Tedavinin altıncı ayında yürüme ve koşması normale çok yaklaşan hastanın metafizer genişlemelerinin gerilediği ve çekilen grafilerde metafizlerdeki çanaklaşmaların belirgin gerilediği görüldü (Şekil 2B ve 3B).

Tedavinin birinci yılında yürüme ve koşması tamamen normal olan hastada en son ALP 1392 U/L, kalsiyum 9.6 mg/dl, fosfor 3.2 mg/dl, parathormon 70.7 pg/ml bulundu. Hiperkalsemisi yoktu. Kontrol abdominal ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi.

### Tartışma

X'e bağlı hipofosfatemik rikets, renal fosfor kaybına neden olan en sık kalıtsal hastalıktır. Xp22.1 üzerinde lokalize PHEX genindeki mutasyonlardan ileri gelen dominant kalıtılan bir bozukluktur<sup>1</sup>. Hastalığın şiddeti oldukça değişken olmasına rağmen, hasta bireyler, kemik ağrısı, eklem katılığı, kısa boy, diş apseleri, alt ekstremitelerde deformitesi ve riketsdeki radyolojik bulgularla gelebilirler. İskelet sistemi ile ilişkili yakınmaları minör bacak ağrısından, baston veya tekerlekli sandalye ihtiyacına kadar değişebilir<sup>6,7</sup>. Otozomal resesif, otozomal dominant ve sporadik formları da bildirilmiştir<sup>8-9</sup>.

X'e bağlı hipofosfatemik rikets, otozomal resesif ve otozomal dominant hastalıklardan ayırt

edilmelidir. Otozomal resesif geçişli hipofosfatemik rikets, hipofosfatemi, hiperkalsüri, normokalsemi ile karakterize olup, serum 1.25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> düzeyi yüksek bulunur. Primer defekt kalıtımla geçen, böbrek tubulus hücrelerinde fosfatın geri emilim bozukluğudur. Hastalık altı ay ile altı yaş arasında ortaya çıkabilir. Genu varum, genu valgum, koksa vara en sık görülen şekil bozukluklarıdır. Kemik grafilerinde riketsin radyolojik bulguları görülür. Hiperkalsüri saptanmayan hastamızda 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> düzeyi değerlendirilemedi. Otozomal dominant geçen hipofosfatemik kemik hastalığı daha az görülür. Klinik bulgular şiddetli değildir ve riketsin klinik bulguları yoktur. Riketsin radyolojik bulguları da genellikle görülmez. Serum kalsiyum ve 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> düzeyleri ile idrarla kalsiyum atılımı normal bulunur. Bu hastalarda X'e bağlı riketsden farklı olarak proksimal tubulusun proksimalindeki fosfor reabsorpsiyonu bozuktur<sup>2,5,8,9</sup>. Hastamızda hem klinik hem de radyolojik olarak rikets bulguları vardı.

X'e bağlı hipofosfatemik riketsde proksimal tubulusun distalinde lokalize hücrelerde fosfat anyonunun transportu yetersizdir. Hipofosfatemiye rağmen 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> düzeyi normal, bazen düşük bulunur. Renal kortekste 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin azalmasına bağlı 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ün yetersiz sentezi söz konusudur. Hem fosforun renal tübüler reabsorpsiyon bozukluğu, hem de azalmış 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> düzeyi bu hastalığın hayvan modellerinde bulunmuştur<sup>10,11</sup>.

X'e bağlı kalıtsal hipofosfatemik riketste fosfor düzeyi düşük olmasına rağmen idrarla fosfor

atılımı artmıştır. Serum kalsiyumu normal veya hafif düşük bulunur. Kemikte "turn-over"ın artmasına bağlı alkalın fosfotaz artar. Amino-asitüri, glukozüri ve bikarbonatüri yoktur. Serum parathormon, serum 25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> düzeyi normal, 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> düzeyi normal veya düşüktür. Mineralize olamayan kemik doku nedeniyle kemik dansitesi azalır ve kemiklerde radyolüsen alanlar oluşur. Kemik korteksi inceler veya kaybolabilir. Tedavi edilmeyen çocuklarda femur, radius ve ulnanın distal, tibianın proksimal ve distal metafizlerinde genişleme, düzensizlik ve çanaklaşma ortaya çıkar. Tanı konulduğunda ileri radyolojik incelemeye gerek yoktur<sup>2-5</sup>. Hastamız klinik radyolojik ve biyokimyasal bulguları ile birlikte X'e bağlı hipofosfatemik rikets ile uyumluydu.

X'e bağlı "ailevi hipofosfatemik rikets"li çocukların yürümesi ve ağırlığının artmasıyla birlikte alt ekstremitelerde eğrilik ortaya çıkar. Kızlarda hastalığın gidişi oldukça değişkendir. Bazılarında şiddetli iken bazılarında kısa boy veya renal fosforun tubüler reabsorpsiyon defektine bağlı biyokimyasal bulgular tek belirti olabilir<sup>3</sup>. Alt ekstremiteler daha şiddetli tutulur. Keskin açılıdan çok hafif bir eğrilik vardır. Koksaya vara, genu varum ve genu valgum deformiteleri gözlenir. İskelet bulguları vitamin D eksikliğine benzer. Ancak üst ekstremiteler, kosta ve pelvis daha az etkilenir. Dişlerde görülen tipik bulgular pulpa deformitesi ve intraglobuler dentin denilen lezyondur. Primer ve sekonder dişler geç çıkar. Hipokalsemik riketste olduğu gibi periapikal enfeksiyon sık görülür<sup>12,13</sup>. Genellikle kısa boy vardır. Hastalığın klinik görünümünde önemli değişiklikler olabilir. Hatta aynı ailedeki hipofosfatemik riketsli bireylerin klinik görünümleri bile farklı olabilir. Bu, olasılıkla genetik anormalliğin penetransındaki farklılığa bağlı olabileceği gibi, başka genler ve çevresel faktörler de hastalığın şiddetini etkileyebilir<sup>6,14</sup>.

Kalıtsal hipofosfatemik riketsli hastalarda kısa boy, kısa alt ekstremitelere bağlıdır<sup>15</sup>. Sağlıklı ve uzun babaları olan hasta çocuklarda normal boy gözlenmiştir<sup>7</sup>. Hastamızın boyu 25. persentilde, alt/üst oranı 0.97 idi. Sporadik olduğunu düşündüğümüz hastamızın babasının, annesinin ve kız kardeşleri boyları normaldi.

X'e bağlı hipofosfatemik riketsli hastalarda çok sayıda PHEX gen mutasyonu gösterilmiştir<sup>6,14,16,17</sup>. Hastalığın şiddeti ile mutasyonun tipi arasında korelasyon bulunamamıştır.

Yalnızca ailesinde hipofosfatemik rikets olan hastaların daha şiddetli iskelet bulguları olduğu ve "truncating" mutasyonu olanlarda yine bulguların daha şiddetli olduğu, pubertal erkeklerde dental bulguların daha belirgin olduğu saptanmıştır. Bu nedenle PHEX gen mutasyonunun saptanmasının prognostik değeri bulunmamaktadır. Ancak etkilenen bireylerin erken tanısı ve tedavileri için kullanılabilir. Hastamızda genetik inceleme yapılamamıştır.

Aile hikayesi olmadığında tipik bulgular genellikle 2-3 yaşında ortaya çıkar ve klinik tanı daha zordur. Sporadik vakalarda onkojenik hipofosfatemik osteomalazinin ayırt edilmesi çok önemlidir. Çünkü onkojenik hipofosfatemik rikets X'e bağlı kalıtsal hipofosfatemik riketse çok benzer. Bu hastalarda tümör, renal fosfor kaybına neden olan maddeler salgılar, vitamin D metabolizmasını değiştirir ve osteomalaziye neden olur. Bu hastalık genellikle tedaviye daha zor yanıt verir ve vitamin D metabolizmasındaki bozukluk daha şiddetlidir. 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> düzeyi çok düşüktür. Bu sendrom tümörün çıkarılmasıyla düzelir<sup>3,18,19</sup>. Hastamızda onkojenik rikets açısından bir bulgu saptanmadı.

İdrar-kan amino asit kromatografisi ve kan gazları normal olan, protenüri, glukozürisi olmayan, idrar pH'sı 6, idrar dansitesi 1020 olan hastada Fanconi sendromu ve renal tubüler asidoz da düşünülmedi.

X'e bağlı hipofosfatemik rikets, daha önceki yıllarda replasman dozunda vitamin D ile tedavi başarılı olmadığı için orijinal olarak "vitamin D'ye dirençli rikets" olarak adlandırılıyordu<sup>20</sup>. Yüksek günlük dozda vitamin D verilmesine rağmen sıklıkla kemikte tam iyileşme sağlanamamakta ve büyüme hızı normalin altında kalmaktaydı. Ayrıca çok sık vitamin D entoksikasyonu vakaları meydana geliyordu<sup>21,22</sup>.

Hastalığın en önemli özelliği hipofosfatemi ve azalmış renal tubüler fosfor reabsorpsiyonu olduğu için, sık aralıklarla günlük nötral fosfat tedavisi gündeme gelmiştir<sup>23</sup>. Günümüzde 1-alfa hidroksilasyonlu vitamin D ve yeterli dozda fosfat birlikte kullanılır. Bu tedavi ile rikets ve osteomalazinin düzeldiği, büyüme hızının arttığı saptanmıştır<sup>24</sup>. Elementer fosfor, küçük çocuklara 0.5-1 gr/gün, büyük çocuklara 1-4 gr/gün dozunda verilir. Plazma fosfor düzeyi oral alımdan 90 dakika sonra en yüksek düzeye ulaşır ve dört saat içinde bazal düzeye iner. Bu nedenle fosfor solüsyonu dört saatte bir, günde

en az beş dozda verilmelidir. 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> başlangıç dozu olarak 15-20 ng/kg önerilir. Doz yavaş yavaş arttırılarak 30-60 ng/kg idame doza ulaşılır. Günlük doz iki defada verilmelidir. Eğer plazma kalsiyumu, üriner kalsiyum atılımı, renal fonksiyonlar ve paratiroid hormon düzeyleri dikkatli olarak izlenirse güvenli bir tedavidir. Hastamızda tedavinin başlangıcında PTH düzeyinde yükselme meydana geldiği için 1 gr/gün olarak başladığımız fosfor dozunu 0.5 gr/gün'e indirip, kalsitriol düzeyini 60 ng/kg/gün'e çıkardık. Hastanın parathormon düzeyi normale döndü. Hiperkalsemi ve hiperkalsüri gözlenmedi. Böbrek fonksiyonları normal sınırlarda seyretti.

Sonuç olarak, oldukça seyrek görülen bir rikets formu olan "X'e bağlı hipofosfatemik rikets" sıklıkla hastaların yürümeye başladığı erken yaşlarda bulgu vermeye başlasa da, vakamızda olduğu gibi daha ileri çocukluk yaşlarında ortaya çıkabilmektedir. Uygun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların varlığında "X'e bağlı hipofosfatemik rikets" tanısı düşünülmelidir. Olgumuzda olduğu gibi uygun tedavi ile genellikle hızlı klinik ve radyolojik düzelme gözlenmekle birlikte laboratuvar olarak ALP düzeylerinin normale düşmesi daha geç dönemde olabilmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. The Hyp Consortium. A gene with homologies to endopeptidases is mutated in patients with x linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995; 11: 130-136.
2. Yordam N, Aydın M. Kalıtsal hipofosfatemik kemik hastalıkları. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990; 4: 387-398.
3. Gertner JM. Rickets and other disorders of vitamin D and phosphate metabolism. In: Lifshits F (ed). *Pediatric Endocrinology* (3rd ed). NewYork: Marcel Dekker, Inc., 1996: 507-519.
4. Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 443-466.
5. Heath DA, Shaw NJ. Disorders of calcium and bone metabolism. In: Brook GD, Hindmarsh PC (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology* (4th ed). London; Blackwell Science, 2001: 390-410.
6. Econs MJ, Friedman NE, Rowe PS, et al. A PHEX gene mutation is responsible for adult-onset vitamin D-resistant hypophosphatemic osteomalacia: evidence that the disorder is not a distinct entity from X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3459 -3462.
7. Stickler GB, Morgenstern BZ. Hypophosphatemic rickets: final height and clinical symptoms in adults. *Lancet* 1989; 2: 902-905.
8. Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate-wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 674-681.
9. Stamp TC, Baker LR. Recessive hypophosphatemic rickets, and possible aetiology of "vitamin D-resistant" syndrome. *Arch Dis Child* 1976; 51: 360-365.
10. Tenenhouse HS, Scriver CR, McInnes RR, Glorieux FH. Renal handling of phosphate in vivo and in vitro by the X-linked hypophosphatemic male mouse: evidence for a defect in the brush border membrane. *Kidney Int* 1978; 14: 236-244.
11. Lobaugh B, Drezner MK. Abnormal regulation of renal 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase activity in the X-linked hypophosphatemic mouse. *J Clin Invest* 1983; 71: 400-403.
12. Murayama T, Iwatsubo R, Akiyama S, Amano A, Morisaki I. Familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: dental findings and histologic study of teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 310-316.
13. McWhorter AG, Seale NS. Prevalence of dental abscess in a population of children with vitamin D-resistant rickets. *Pediatr Dent* 1991; 13: 91-96.
14. Holm IA, Nelson AE, Robinson BG, et al. Mutational analysis and genotype - phenotype correlation of the PHEX gene in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3889-3899.
15. McNair SL, Stickler GB. Growth in familial hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. *N Engl J Med* 1969; 281: 512-516.
16. Christie PT, Harding B, Nesbit MA, Whyte MP, Thakker RV. X linked hypophosphatemia attributable to pseudoexons of the PHEX gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3840-3844.
17. Sato K, Tajima T, Nakae J, et al. Three novel PHEX gene mutations in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Res* 2000; 48: 536-540.
18. Wilkins GE, Granleese S, Hegele RG, Holden J, Anderson DW, Bondy GP. Oncogenic osteomalacia: evidence for a humoral phosphaturic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1628-1634.
19. Kumar R. Tumor-induced osteomalacia and the regulation of phosphate homeostasis. *Bone* 2000; 27: 333-338.
20. Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child* 1937; 54: 529-547.
21. Burnett DH, Dent CE, Harper C, Warland BJ. Vitamin D-resistant rickets: analysis of 24 pedigrees with hereditary and sporadic cases. *Am J Med* 1964; 36: 222-232.
22. Stickler GB. Familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: the neonatal period and infancy. *Acta Paediatr Scand* 1969; 58: 213-219.
23. Scriver CR. Rickets and pathogenesis of impaired tubular transport of phosphate and other solutes. *Am J Med* 1974; 57: 43-49.
24. Rasmussen H, Pechet M, Anast C, Mazur A, Gertner J, Broadus AE. Long-term treatment of familial hypophosphatemic rickets with oral phosphate and 1 alpha-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Pediatr* 1981; 99: 16-25.