

Fanconi anemisi tanılı hastalarda idrar deoksiipridinolin düzeyinin değerlendirilmesi

Turan Bayhan¹, Fatma Gümrük², Şule Ünal Cangül^{2,3,*}

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü, ³Hacettepe Üniversitesi Fanconi Anemisi ve Kalıtsal Kemik İliği Yetmezliği Sendromları Tanı, Tedavi ve Araştırma Merkezi

*İletişim: suleunal@hacettepe.edu.tr

SUMMARY: Bayhan T, Gümrük F, Ünal Cangül Ş. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye. Evaluation of urinary deoxyypyridinoline levels in patients with Fanconi anemia. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2022; 65: 35-37.

Fanconi anemia (FA) is a hereditary progressive bone marrow failure syndrome and patients may have various endocrinological problems. In this study, we aimed to determine the rate osteopenia/osteoporosis in patients with FA below 18 years-old and tested the use of urinary deoxyypyridinoline for this purpose in comparison with bone mineral densitometry (DEXA) measurements. Seventeen DEB positive FA patients (females/male; 9/8, mean age; 10.6±3.5 years (5-17)) were evaluated with urinary deoxyypyridinoline and DEXA measurements from L2-L4. The Z score of DEXA were corrected according to body surface area, age and gender. Urinary deoxyypyridinoline was found 17.6±10.5 nMDPD/mM (range among FA: 4.5-47.5, normal range for healthy group: 3-7.4). The mean corrected Z score values were -1.45±1.2 (+0.51 to -4.22). Eight (47%) were found to be osteopenic (Z score -1 to -2.5) and 3 (18%) had osteoporosis (Z score below -2.5). All of the patients who had osteopenia or osteoporosis had urinary deoxyypyridinoline above the normal limits. Of the 6 patients with normal Z scores, 4 (66.6%) had deoxyypyridinoline levels above the normal range. Osteopenia/osteoporosis is a common problem in pediatric and adolescent patients with FA (64.7% via DEXA in our study). Urinary deoxyypyridinoline is found to effectively catch the patients who are osteopenic/osteoporotic in consistence with DEXA. In 66.6% of patients with normal DEXA levels, the urinary deoxyypyridinoline levels were higher than normal and this may indicate that urinary deoxyypyridinoline can detect the bone mineral density decline earlier than DEXA.

Key words: deoxyypyridinoline, Fanconi aplastic anemia, osteopenia.

ÖZET: Fanconi aplastik anemisi (FA) multisistemik bir kemik iliği yetmezliğidir ve bu hastaların bir çok endokrinolojik sorunu olabilir. Bu çalışmada FA tanılı hastalarda osteopeni/osteoporoz sıklığını belirlemeyi ve idrar deoksiipridinolin düzeyinin bu amaçla kullanımının DEXA yöntemi ile karşılaştırılmasını amaçladık. On yedi DEB pozitif FA tanılı hastanın (kız: erkek 9:8; yaş 10.6±3.5 yıl (5-17)) idrar deoksiipridinolin ölçümü ve L2-L4 vertebradan DEXA ölçümü yapıldı. DEXA Z skoru yüzey alanı, yaş ve cinsiyete göre düzeltildi. İdrar deoksiipridinolin düzeyi ortalama 17.6±10.5 nMDPD/mM (normal aralık 3-7.4) idi. Ortalama düzeltilmiş Z skoru -1.45±1.2 (+0.51 - -4.22). Sekiz hasta osteopenik (%47) (Z skoru -1 - -2.5) ve üç hasta (%18) osteoporotikti (Z skoru < -2.5). Tüm osteoporotik ve osteopenik hastaların idrar deoksiipridinolin düzeyi normal aralığın üstünde iken Z skoru normal olan hastaların %66'sının da idrar deoksiipridinolin düzeyi yüksekti. Osteopeni/osteoporoz FA tanılı çocuk ve ergen hastalarda sık görülen bir sorundur (çalışmamızda DEXA ile %64.7). Ayrıca osteopeni/osteoporozu olan hastaların hepsinde idrar deoksiipridinolin düzeyi DEXA ile uyumlu olarak yüksekken normal DEXA ölçümü olan hastaların da %66'sında idrar deoksiipridinolin düzeyi yüksek bulunmuştur bu durum bu hastalarda osteopeni/osteoporoz gelişmeden de idrar deoksiipridinolin düzeyinin artmasından olabilir.

Anahtar kelimeler: deoksiipridinolin, Fanconi aplastik anemisi, osteopeni.

Fanconi anemisi (FA) tipik fiziksel bulgular, doğuştan anomaliler ve kanserlere yatkınlıkla karakterize, ilerleyici bir kemik iliği yetmezliğidir. Ayrıca yakın zamanda yayınlanan bir yazıda FA'nın fare modellerinde anormal kemik iliği mikroçevresi gösterilmiştir.¹ Bu çalışmada Zhou ve arkadaşları¹ fare FA modellerinde mezenkimal öncül hücrelerin osteoblasta farklılaşmasında azalmaya ikinci kemik mineralizasyonunda ve formasyonun azalma olduğunu göstermişlerdir. FA tanılı hastalarda osteopeni ve osteoporoz sık bir endokrinopati olarak bildirilmiştir.² Hipogonadizm, kronik anemi ve hipoksi, osteopeni ve osteoporozun nedeni olarak bilinmektedir.^{2,3} Osteoblastlar organik kemik matrisinin sentezi, depolanması ve mineralizasyonundan sorumludur.⁴ Ancak organik kemik matrisinin enzimatik yıkımı osteoklastlar tarafından gerçekleştirilir. Osteoblast ve osteoklastlar arasındaki denge osteoklastlar lehine bozulduğunda kemik rezorasyonu gerçekleşir. Organik kemik matrisinin %90'ı tip 1 kollajenin OH-pridinyum, pridininolün, ve deoksiipridinolin ile çapraz bağlanmasından oluşur. Kemik rezorbe edilmesi sürecinde deoksiipridinolin salınır ve böbrekten atılır. İdrar deoksiipridinolin düzeyi kemik rezorasyonu için spesifik bir belirteçtir.^{4,5}

Çalışmamızda merkezimizde izlediğimiz 18 yaş altı FA tanılı hastalarda osteopeni/osteoporoz sıklığını belirlemeyi ve idrar deoksiipridinolin düzeyinin bu amaçla kullanılmasının kemik mineral dansitometresi (DEXA) ölçümü ile karşılaştırılmasını amaçladık.

Materyal ve Metot

Çalışmamıza 5-18 yaş arasında DEB (diepoksibütan) testi pozitif olan, FA tanısı almış hastalar alındı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (GO 17/747), aile ve hastaların onayı alınarak hastalar çalışmaya alındı. Kemik mineral dansitesi L2-L4 vertebralardan DEXA yöntemi ile ölçüldü. Hastaların DEXA ile ölçülen Z skorları vücut yüzey alanı, yaş ve cinsiyete göre düzeltildi. İdrar deoksiipridinolin düzeyi enzimatik immünoassay ile ölçüldü.

Bulgular

On yedi DEB pozitif FA tanılı hastanın (kız:erkek 9/8, ortalama yaş 10.6 ± 3.5 yıl (5-17)) idrar deoksiipridinolin ve L2-L4 vertebradan DEXA

ölçümü gerçekleştirildi. İdrar deoksiipridinolin düzeyi ortalama 17.6 ± 10.5 nMDPD/mM (4.5-47.5) ölçüldü (sağlıklı bireyler için normal aralık; 3-7.4). Ortalama düzeltilmiş Z skoru -1.45 ± 1.2 (+0.51) - (-4.22) idi. Sekiz hasta (%47) osteopenik (Z skoru -1) - (-2.5)) ve üç hasta (%18) osteoporotikti (Z skoru < -2.5). Osteopeni veya osteoporozu olan tüm hastaların idrar deoksiipridinolin düzeyi normal aralığın üzerindeydi. İki hastanın idrar deoksiipridinolin düzeyi ve Z skoru normal aralıktaydı. Normal Z skoru olan altı hastanın dördünün (%66.6) idrar deoksiipridinolin düzeyi normal aralığın üzerindeydi.

Tartışma

Hasların osteopeni/osteoporoz için tanınması ve bu durumlarda tedavinin erken başlanması kemik kırığı, kemik ağrısı ve vertebra kompresyon kırığına ikincil boy kısalığı riskini azaltır.⁵ Ayrıca idrar deoksiipridinolin düzeyi osteopenik/osteoporotik hastaları yakalamada DEXA ölçümü ile uyumludur. Normal DEXA ölçümü olan hastaların %66.6'sında idrar deoksiipridinolin düzeyi normal aralığın üzerinde bulunmuştur. Bu durum idrar deoksiipridinolin düzeyinin kemik mineral dansitesi düşüşünü DEXA'dan daha önce yakalaması ile açıklanabilir. İdrar deoksiipridinolin düzeyi ölçümünün DEXA yöntemine göre bir üstünlüğü hastaların radyasyona maruz kalmamalarıdır, ki bu durum FA tanılı hastalarda daha da önemli olabilir. Çalışmamızda osteopeni veya osteoporozu olan tüm hastalarda idrar deoksiipridinolin düzeyinin artmış olduğunu gösterdik. Bu sonuç FA tanılı hastalarda osteoklast/osteoblast aktivitesi oranında artış ile açıklanabilir. Çalışmamızı genç yaş gruptaki hastalarda (ortalama yaş 10.6 yıl) gerçekleştirdik, bu sayede anemi, hipoksi, hipogonadizm gibi kemik döngüsü üzerine kronik etkisi olan durumların etkisini göz ardı edebildik. Çalışmamızda osteopeni nedenlerinin araştırılması için 25-OH vitamin D ve parathormon gibi parametrelere bakılmamış olması çalışmanın bir kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Bizce çalışmamız daha öncesinde Zhou ve arkadaşlarının¹ fare FA modellerinde osteoblast sayısının azalması ve kemik yeniden yapılanmasını gösterdikleri çalışmalarını klinik olarak desteklemektedir. Bu nedenle FA tanılı hastalarda osteoblast formasyonunda azalma kemik rezorasyonuna ve osteopeni/osteoporozu neden olabilir ve idrar deoksiipridinolin düzeyi

tarama amaçlı kullanılabilir.

Etik Kurul Onayı: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (GO 17/747).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma tasarımı: FG, ŞÜC; veri toplama: TB; veri analizi/yorumlama: ŞÜC, TB; yazı taslağı: ŞÜC, TB; kaynak taraması; TB içeriğın eleştirel incelemesi: FG, ŞÜC.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Zhou Y, He Y, Xing W, et al. An abnormal bone marrow microenvironment contributes to hematopoietic dysfunction in Fanconi anemia. *Haematologica* 2017; 102: 1017-1027.
2. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2624-2631.
3. Cesari M, Pahor M, Lauretani F, et al. Bone density and hemoglobin levels in older persons: results from the InCHIANTI study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 691-699.
4. Risteli L, Risteli J. Biochemical markers of bone metabolism. *Ann Med* 1993; 25: 385-393.
5. Fassbender WJ, Godde M, Brandenburg VM, Usadel KH, Stumpf UC. Urinary bone resorption markers (deoxypyridinoline and C-terminal telopeptide of type I collagen) in healthy persons, postmenopausal osteoporosis and patients with type I diabetes. *Adv Med Sci* 2009; 54: 1-6.