

## Osteopetrozis ve raşitizm birlikteliği: Bir vaka takdimi

Muhammet Akgün<sup>1</sup>, Emel Özyürek<sup>2</sup>, Meltem Ceyhan<sup>3</sup>, Mehtap Akbalık<sup>4</sup>

Murat Aydın<sup>5</sup>, Feride Duru<sup>5</sup>

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Araştırma Görevlisi, <sup>2</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>3</sup>Radyoloji Yardımcı Doçenti, <sup>4</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>5</sup>Pediyatri Profesörü

**SUMMARY:** Akgün M, Özyürek E, Ceyhan M, Akbalık M, Aydın M, Duru F. (Departments of Pediatrics and Radiology, Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Samsun, Turkey). Osteopetrosis associated with rickets: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 219-223.

Malignant infantile osteopetrosis presents in the first months of life with hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, optic atrophy, and deafness. It may rarely present with rickets. Here, we present a boy who had osteopetrosis coexisting with rickets. A four-month-old boy was consulted to our clinic due to hepatosplenomegaly. He was the first child of consanguineous parents. He was diagnosed as rickets at the age of 2.5 months. Laboratory investigation revealed anemia, leukocytosis and thrombocytopenia, as well as hypocalcemia (5.4 mg/dl), phosphorus 4.2 mg/dl, and increased alkaline phosphatase (1411 IU/L). Parathormone level was high (112 pg/ml), and urine Ca/Cre was low (0.07). Bone X-rays revealed generalized increased bone density and widening and cupping of the distal epiphyses of the radius and ulna. The findings were compatible with osteopetrosis and rickets. Vitamin D (2000 IU/d po) was given for a one-week period with calcium gluconate, and then 400 IU vitamin D was continued daily. In conclusion, rickets may be the first finding in osteopetrosis. We suggest that physicians should give effort to determine if rickets is present in a baby with osteopetrosis, and if a baby with rickets is unresponsive to appropriate therapy or rickets is recurrent, the differential diagnosis should include osteopetrosis.

*Key words: osteopetrosis, rickets, vitamin D.*

**ÖZET:** Malign infantil osteopetrozis, hayatın ilk aylarında hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, optik atrofi ve sağırılık ile görülür. Hastalar seyrek olarak raşitizm bulguları ile de getirilebilirler. Burada, raşitizm ile getirilen ve osteopetrorikets tanısı konulan dört aylık bir erkek bebek sunuldu. Hepatosplenomegali nedeniyle getirilen 4.5 aylık erkek bebeğin anne-babası arasında akrabalık vardı. Özgeçmişinde 2.5 aylıkken raşitizm tanısı ile tedavi verildiği öğrenildi. Anemi, lökositoz ve trombositopeni yanı sıra hipokalsemi ve artmış alkale fosfataz bulundu. Parathormon düzeyi yüksek, idrar kalsiyum/kreatinin oranı düşüktü Kemik grafilinde, kemik dansitelerinde artış, radius ve ulna distal epifizlerinde genişleme ve çanaklaşma vardı. Bulguları osteopetrozis ve raşitizm ile uyumluydu. Vitamin D (2000 IU/gün ağızdan), kalsiyum glukonatla birlikte bir hafta verildi, sonra günlük 400 IU vitamin D ile devam edildi. Sonuç olarak, osteopetrozisin ilk bulgusunun raşitizm olabileceği; osteopetrozis tanısı alan bebeklerde birlikte raşitizm de olup olmadığına dikkat edilmesi veya raşitizm tanısı alıp uygun tedaviye rağmen düzelmeyen veya tekrarlayan raşitizimli bebeklerin ayırıcı tanısında osteopetrozisin düşünülmesi gerektiğine dikkat çekildi.

*Anahtar kelimeler: osteopetrozis, raşitizm, vitamin D.*

Malign infantil osteopetrozis, yaygın osteoskleroz ile giden seyrek görülen bir kalıtsal hastalıktır. Osteoklastik aktivitedeki azalma ya da yetersizlik nedeniyle kemik rezorpsiyonu bozulur; kemiklerde skleroz gelişir ve artan kemik dokusu tarafından zaman içinde kemik iliği boşluğu doldurulur. Bu nedenle hastalarda anemi, lökositoz ve trombositopenin yanı sıra ekstramedüller hematopoez sonucu hepatosplenomegali, kranial sinirlerin kemik kanallarda daralma nedeniyle körlük ve sağırılık gelişmektedir<sup>1</sup>. Bu klasik bulguların dışında, aşırı yeni kemik oluşumu sonucunda tüketilen fazla miktarda kalsiyum nedeniyle oluşan raşitizm ve osteopetrozis birlikteliği de hastalığın kendisiyle çelişen bulgusu olarak nadiren bildirilmektedir<sup>2-11</sup>. Osteopetrozisin tedavisinde kortikosteroid, interferon gibi hematolojik bulguları kısmen düzeltlen ilaçların kullanımı bildirilmişse de, tek tedavi edici yöntemin allojeneik kemik iliği nakli olduğu bilinmektedir<sup>2,4,6-8,12,15</sup>.

Bu makalede, önce raşitizm, izleminde osteopetrozis tanısı konulan bir bebek ile ilgili deneyim sunulacaktır.

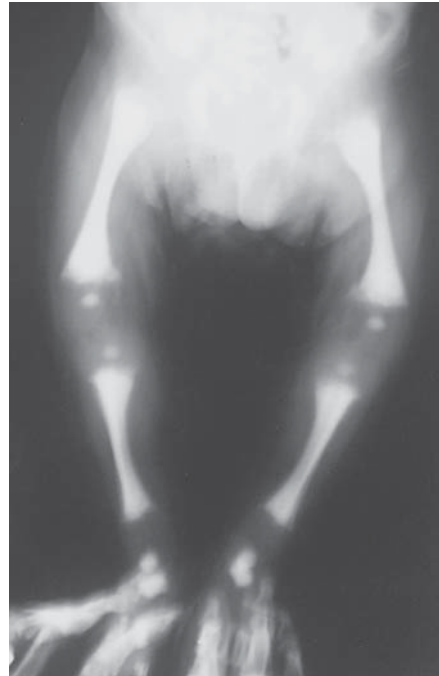
### Vaka Takdimi

Yenidoğan döneminden itibaren ventriküler septal defekt (VSD), patent foramen ovale (PFO) tanılarıyla izlenen 4.5 aylık erkek bebeğin kontrol fizik muayenesi sırasında karaciğer ve dalağının büyük olduğu bulundu. Tam kan sayımında anemisinin saptanması üzerine araştırılmak üzere yatırıldı. Hastanın, 25 yaşındaki annenin birinci gebeliğinden birinci canlı doğan bebeği olduğu ve anne-babası arasında üçüncü dereceden akrabalık olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde, hastamızın 2.5 aylıkken bir başka merkezde saptanan hipokalsemisi nedeniyle hastanemize gönderildiği, bu dönemde kusma şikayetinin olduğu, hastanemizde yapılan değerlendirme ile raşitizm tanısı konularak 150.000 IU/gün dozundan iki gün yüksek doz vitamin D ve kalsiyum laktat tedavisi verildiği öğrenildi. On gün sonraki kontrolünde kalsiyum düzeyi 9.9 mg/dl olarak saptanan hasta, kalsiyum laktat tedavisi kesilerek kontrole çağrıldı. Ancak aile hastayı iki ay sonra getirdi.

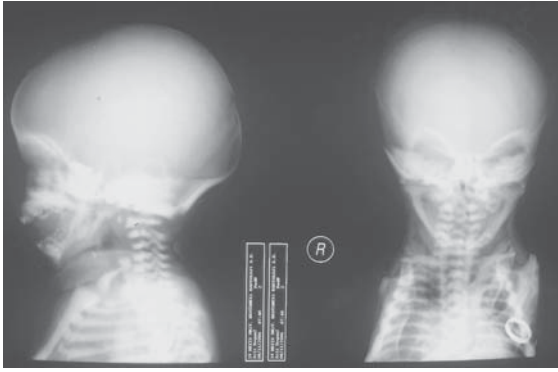
Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 5050 gr (üçüncü persentilde), boy 60 cm (3-10. persentilde), baş çevresi 40 cm (10-25 persentilde) idi. Deri ve mukozalar soluk görünümde olup,

ön fontanel 4x2 cm açıklıkta, retrognatisi vardı. Mezokardiyak odakta II/VI dereceden pansistolik üfürüm duyuluyordu. Bilateral solunum sesleri doğal, karaciğer midklaviküler hatta kot altında 4 cm, dalak kot altında 6 cm ele geliyordu. El bileklerinde genişleme vardı. Nörolojik muayenesinde ışık refleksi alınmıyordu. Obje izlemi ve baş kontrolü yoktu. Diğer sistem incelemeleri normaldi.

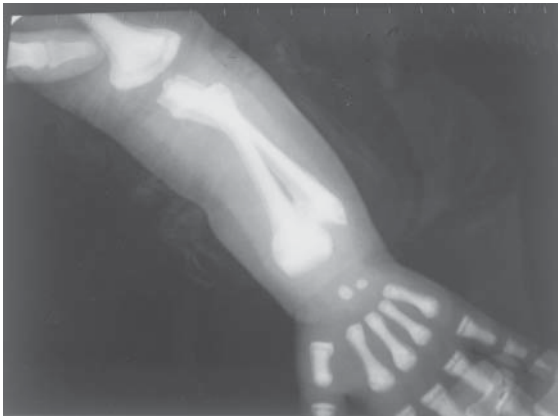
Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 7.6 gr/dl, hematokrit %22,6, lökosit sayısı 17.300/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 78.000/mm<sup>3</sup>, MCV 78 fL, retikülosit %5,9 bulundu. Periferik kan yaymasında lökoeritroblastik görünüm vardı. Serum sodyum 128 mEq/L, potasyum 3.9 mEq/L, klor 92 mEq/L, kalsiyum 5.4 mg/dl, fosfor 4.2 mg/dl, alkalen fosfataz 1411 (normali <1000) U/L, parathormon 112 (normali 9-78) pg/ml bulundu. İdrar kalsiyum/kreatinin oranı (0.07) düşüktü. Vitamin D düzeyine bakılmadı. Diğer biyokimyasal değerleri normal sınırlar içindeydi. Radyolojik olarak kemik grafilerinde yaygın radyodansite artışı, korteks medulla ayırımının kaybolduğu (Şekil 1) ve kafa grafisinde periorbital dansite artışı nedeniyle gözlük manzarası (Şekil 2), radius ve ulna alt ucunda genişleme ve çanaklaşma dikkati çekiyordu (Şekil 1). Ayrıca kemik içinde kemik görünümü vardı (Şekil 3). Hastanın göz muayenesinde optik atrofi saptandı.



Şekil 1. Kemiklerde belirgin dansite artışı olup korteks medulla ayrımı kaybolmuştur.



Şekil 2. Kafa grafisinde periorbital skleroz artışı var.



Şekil 3. Ön kol ve el-bilek filminde radius ve ulna distal metafizlerinde genişleme ve çanaklaşma, ayrıca kemik içinde kemik görünümü izleniyor.

Hastanın laboratuvar ve radyolojik bulguları göz önünde bulundurularak, osteopetrorikets tanısı konuldu. Hipokalsemisi olan hastaya parenteral kalsiyum glukonat ve vitamin D (ağızdan 2000 IU/gün) verildi. İki gün sonra kalsiyum laktata geçildi. Daha sonraki izleminde ağızdan 400 IU/gün vitamin D ile profilaksi önerildi. HLA doku grubu uygun akrabası bulunamayan hasta destekleyici tedavilerle izleme alındı.

### Tartışma

Osteopetrozis, osteoklast fonksiyonlarında ve lökositlerin süperoksit oluşturmada bozukluk ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Malign otozomal resesif ve benign otozomal dominant geçişli iki ana şekli yanında, orta derecede bir şekli ve renal tübüler asidozla giden resesif tip olmak üzere dört değişik tipi tanımlanmıştır. Hastalık, büyüme gelişme geriliği, makrosefali, frontal genişleme, diş çıkarmada gecikme, nistagmus, anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali,

lökoeitroblastozis, mandibula osteomyeliti ve hipokalsemik konvülsiyon gibi belirtilerle ortaya çıkabilir<sup>1</sup>.

Malign infantil osteopetrozis genellikle kemiklerde skleroz ve kemik iliği obliterasyonu ile yaşamın ilk yılında tanı alır. Hastalığın bu şekli çok ağır gider ve genellikle ilk on yılda ölümle sonuçlanır<sup>1</sup>. Osteopetroziste, osteoklastlar tarafından kemik doku içinde kemik iliğinin yerleşmesi için yeterli alan sağlanamadığından kemik iliği yetersizliği ortaya çıkmaktadır. Artan sitokin düzeyleri karaciğer ve dalakta hematopoezi uyararak ekstremitelerde hematopoeze neden olmaktadır. Hastalarda kemik iliği yetmezliği nedeniyle anemi ve trombositopeni, ekstremitelerde hematopoeze bağlı karaciğer, dalak büyüklüğü ve periferik yaymada lökoeitroblastik görünüm ortaya çıkmaktadır<sup>1</sup>. Bizim hastamıza da 4.5 aylıkken hepatosplenomegali, optik atrofi, hipokalsemi, hiperparatroidi, anemi, trombositopeni ve lökoeitroblastozis tablosu ile malign infantil osteopetrozis tanısı konuldu.

Raşitizm, büyüyen kemiğin hastalığıdır. Epifizlerin açık olduğu dönemde kemik dokusundaki mineralizasyon yetersizliğine bağlıdır. Günümüzde Türkiye'de erken bebeklik dönemindeki D vitamini yetersizliği ve buna bağlı olarak oluşan raşitizmin, en önemli risk faktörünün maternal D vitamini yetersizliği olduğu bildirilmektedir. Ayrıca güneş ışığı ile yetersiz karşılaşma, marasmus, prematürite, uzun süre anne sütü verilmesi, beslenme desteğinin yetersiz oluşu, düşük sosyoekonomik düzey ve annenin eğitim yetersizliği bebeklik döneminde D vitamini yetersizliği için diğer risk faktörleridir<sup>16</sup>. Hastamızda olduğu gibi, malign infantil osteopetroziste de erken bebeklik döneminde raşitizm görülebilmektedir. Ancak burada kalsiyum dengesinin bozulmasına bağlı gelişen raşitizm söz konusudur. Bir yenidoğanda, maternal vitamin D yetersizliğine bağlı raşitizm ve malign osteopetrozis birlikteliği de bildirilmiştir<sup>6</sup>. Hastamızda da ilk başta kalsiyum desteği verilmesine rağmen, kalsiyum desteğinin kısa sürede kesilmesi nedeniyle, biyokimyasal değerler yeniden bozulmuş olabilir. Her iki başvuruda da 25-OH vitamin D düzeyleri çalışılmadığından, raşitizm bulgularına eşlik eden bir vitamin D eksikliği olup olmadığının söylemek zordur.

Organizmada vitamin D yetersizliğine bağlı gelişen raşitizmde, dönemine göre, hipo- veya normokalsemi, hipo- veya normofosfatemi,

alkalen fosfataz yüksekliği, 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeylerinin normal, yüksek veya düşük olabildiği görülebilmektedir. Raşitizmde radyolojik bulgular tanıyı kolaylaştırmaktadır. Klasik radyolojik bulgular, büyüme plağı bölgesinde genişleme, metafizyel sınırlarda düzensizlik, fırçalaşma ve çanaklaşma, genel osteopenidir<sup>16</sup>. Hastamızın hem 2.5 aylık hem de 4.5 aylık başvurularında hipokalsemi, 4.5 aylıkken çekilen grafilerinde de metafizlerde çanaklaşma ve genişleme vardı. Hastamızın ilk tedavisine rağmen ikinci başvurusunda hipokalsemisi ve kemik değişiklikleri halen devam ediyordu. Bu nedenle raşitizm tanısı konuldu.

Raşitizm, infantil malign osteopetrozisli çocuklarda, günümüzde nadiren görülebilen bir komplikasyon olup, osteopetrorickets olarak adlandırılmaktadır. Fonksiyon göstermeyen osteoklastların, toplam vücut kalsiyumu iyi olmasına karşın normal serum kalsiyum fosfor dengesini sağlayamadığı gösterilmiştir. Vücut kalsiyumunun hemen hemen tamamı, hipokalsemiye yol açacak şekilde iskelet sisteminde kullanılmakta ve bu durum diyetle yetersiz kalsiyum alımı ile artmaktadır. Serum kalsiyum ve fosforu yeni oluşan kemik doku mineralizasyonu için yetersiz kalmakta ve raşitizm ortaya çıkmaktadır<sup>9,17</sup>.

Osteopetroricketste, hipokalsemi, hipofosfate mi, yüksek serum alkalen fosfataz ve parathormon düzeyleri bulunur. Buna karşın idrar kalsiyum/kreatinin oranı anlamlı olarak azalmıştır. Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin çarpımı 30 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>'nin altındadır<sup>2,3,5-10,17</sup>. Osteopetrozis ve raşitizm birlikteliğinde tedavi için, hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre, kalsiyum, fosfor ve kolekalsiferol desteği verilebilmektedir<sup>2-5,10</sup>. Osteopetrorickets söz konusu olduğunda, klinikte genel durumu kötü, letarjik, huzursuz, az miktarda beslenen ve büyüme geriliği olan hastalar görülmektedir. Hastanın durumunu düzeltmek için raşitizmin tedavisi önerilmektedir<sup>5,6</sup>. Hastamızda kolekalsiferol, kalsiyum tedavileri verilmiştir.

Osteopetrozisin kesin kanıtlanmış tek küratif tedavisi uygun donör bulunarak yapılan kemik iliği naklidir<sup>6,7,9,14,15</sup>. Bunun yanı sıra özellikle steroid, denenem tedaviler arasında yer almaktadır<sup>3,4,8,13</sup>. Prednison tedavisinin, malign osteopetrozisli hastalarda kemik iliğinde hematopoezi artırırken, ekstremiteler

hematopoezi azalttığı gösterilmiştir<sup>13</sup>. Ayrıca, interferon tedavisi de diğer alternatif tedavi seçeneğidir<sup>12</sup>.

Sonuç olarak, osteopetrozis ve raşitizm birlikteliğinin literatürde bildirilenden daha sık olabileceğini düşünüyoruz. Bu yüzden osteopetrozis tanısı alan bebeklerde birlikte raşitizm de olup olmadığına dikkat edilmesini veya raşitizm tanısı alıp uygun tedaviye rağmen düzelmeyen veya tekrarlayan raşitizmli bebeklerin de ayırıcı tanısında osteopetrozisin düşünülmesi gerektiğine dikkati çekmek istiyoruz.

#### KAYNAKLAR

- Horton WA, Hecht JT. Disorders involving defective bone resorption. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (18th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007: 2882-2883.
- Kirubakan C, Ranjini K, Scott JX, Basker M, Sridhar G. Osteopetrorickets. J Trop Pediatr 2004; 50: 185-186.
- Elizabeth KE, Koshy G. Treatment dilemma in osteopetrorickets. Indian Pediatr 2005; 42: 614-615.
- Ozsoylu S. Malignant osteopetrosis with rickets. Eur J Pediatr 2001; 160: 137.
- Kulkarni ML, Matadh PS. Rickets in osteopetrosis-a paradoxical association. Indian Pediatr 2003; 40: 561-565.
- Popp D, Zieger B, Schmitt-Graff A, Nutzenadel W, Schaefer F. Malignant osteopetrosis obscured by maternal vitamin D deficiency in a neonate. Eur J Pediatr 2000; 158: 412-415.
- Di Rocco M, Buoncompagni A, Loy A, Dellacqua A. Osteopetrorickets: case report. Eur J Pediatr 2000; 159: 579-581.
- Özdirim E, Altay Ç, Pınar T. Osteopetrosis with rickets in infancy. Turk J Pediatr 1981; 23: 211-218.
- Srinivasan M, Abinun M, Cant AJ, Tan K, Oakhill A, Steward CG. Malignant infantile osteopetrosis presenting with neonatal hypocalcaemia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 83: 21-23.
- Chen C-J, Lee M-Y, Hsu M-L, Lien S-H, Cheng S-N. Malignant infantile osteopetrosis initially presenting with neonatal hypocalcemia: case report. Ann Hematol 2003; 82: 64-67.
- Akbalık M, Fışgın T, Kılıç M, ve ark. Osteopetrozis ve raşitizmin paradoksal birlikteliği. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi 2004; 21: 184-187.
- Key LL Jr, Ries WL, Rodriguiz RM, Hatcher HC. Recombinant human interferon gamma therapy for osteopetrosis. J Pediatr 1992; 121: 119-124.
- Reeves JD, Huffer WE, August CS, Hathaway WE, Koerper M, Walters CE. The hematopoietic effects of prednisone therapy in four infants with osteopetrosis. J Pediatr 1979; 94: 210-214.



14. Gerritsen EJ, Vossen JM, Fasth A, et al. Bone marrow transplantation for autosomal recessive osteopetrosis. A report from the Working Party on Inborn Errors of the European Bone Marrow Transplantation Group. *J Pediatr* 1994; 125: 896-902.
15. Solh H, Da Cunha AM, Giri N, et al. Bone marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 350-355.
16. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 224-241.
17. McCary LC, DeLuca HF. Osteopetrotic (op/op) mice are unable to maintain serum calcium levels despite hyperabsorption of calcium. *Endocrinology* 1996; 137: 1049-1056.