D VİTİMİİNİNE DİRENÇLİ RACHİTİS
(Familial Hipofosfatemi)

Dr. Aylä SAN (x)
Dr. Faruk MEMİK (xx)
Byg. Yekta LEBLEBİÇİOĞLU (xxx)

ÖZET:

Cücelik rachitis belirtileri, hipofosfatemi, aminoasiduri ile birlikte seyreden D vitamini dirençli rachitis vakası nadir görülmesi nedeni ile takdim edilerek bu konu ile ilgili görüşler açıklanmıştır.

GİRİŞ:

Familial hipofosfatemi veya fosfat diyabeti'de denilen bu hastalığın normal profilaktik veya terapötik dozda D vitamininin kullanıldığında dirençli olan şiddetli rachitis şekline denilir (Winter, Graham, Williams., Mefalls, Burnett 1958) (1).

Patogenez henüz açıklığa kavuşturmamıştır. Esas hadise tüberin fosfat reabsorbsiyonundaki yetersizliğe bağlı olduğunu, bu görüş henüz kanlanmıştır. Hastalıkta ayrıca kalsiyum ve fosforun baraklarda absorbsiyon bozukluğu bahis konusu olup, çocukların rachitis, kahillerde osteomalası tablosu ortaya çıkmaktadır.

Hastalık cinsel bağlı olarak dominant şekilde intikal eder. Buna göre hasta gen "X" kromozomonadır. Nadiren otozomal ressesif intikal etmektedir. (2)

Klasik sendrom çocukta 4 ile 8 yaş arasında cücelik şeklinde ortaya çıkar.

Fakat bir çok şahsılarda özellikle kadınlarda belirti verimişebilir. İskelet bozukluğu olsun veya olmasın bu geri tasyanlarda hipofosfatemi ve tübüler fosfat reabsorbsiyonunda azalma vardır. Nadiren glikozuri ve aminoasiduri de bulunabilir. (3,4)

(XX) A.Ü.T.F. İç hastalıkları Kliniği Mütehassısı
(XX) A.Ü.T.F. İç hastalıkları Kliniği Doçenti.
(XXX) A.Ü.T.F. Biyokimya Bölümü Asistanı.
Ocak 1973 tarihinden Ağustos 1975 tarihine dek kliniğimizde yatan hastaların taramasında D vitaminine dirençli rachitis vakası, bu hatta haricinde tesbit edilemedi.

Kliniğimizde takip ve tedavi etmek fırsatını bulduğumuz bu vaka nadir görülmüş, aminoasiduri ve otozomal resesif intikal düşündürmesi yönünden ilginç bulunarak takdim edilmiştir.

V A K ' A :

A.Ö. Kadın : 19 yaşında. Protokol No : 6124/6125

Şikayeti : Yaşına nisbetle gelişme noksanlığı; Her iki bacakta deformite, extremitelerde ağrı.

Hikayesi : Doğumda miyadında ve normal büyüklükte dünyaya gelen hastanın bir yaşında karında sılık olmuş. Bu sılıkın kendiliğinden geçtiği annesi tarafından tarif edilmektedir.

11 yaşında iken bacaklarında ve kollarda çarpıklık ve hareket azlığı başlamış. Bunun üzerine hastanemizin çocuk servisine müracaatla yatırılmış ve ismini bilmediği ilaçlar verilerek taburcu edilmiştir. Hasta ayrıca 10 yaşından beride sık sık ishal olduğunu belirtmektedir.

Öz geçmişi: Bekâr, 7 kardeş sağ ve sifhatte, (4 erkek-3 kız)

Soy geçmişi : Anne ve babası sağ ve sifhatte.

Hereditler : bir hastalık tarif etmemektedir.

Fizik muayenede mübet bulgular:

--- Genel durum iyi, şuur açık.
--- Ateş 36,8°C Nalız : 88 dak. ritmik. T.A : 110/80 mm. g. Boy: 120 cm. Kilo : 26,5 kg.
--- Cilt anemik. Skleralar ve mukoza zor soluk.
--- Yüz : 19 yaşına nisbetle daha yaşlı görünümde.
--- Dişler : noksan ve intizamsız.
--- Tali seks karakterleri gelişmemiştir, menstrasyon görmüyor.
--- Göğüs kafesi amfizamatot, kalp sesleri normal, akciğerlerde patolojik ses alınmadı.
--- El ve ayak bileklerince, diz ve дирeklerde ileri derecede deformite mevcut.
--- Batın bombe, dalak ve K.C palpe edilmedi. (Şekil : 1)

![Şekil 1]

---
LABORATUVAR BULGULARI:

İdrar bulguları:
Dansite: 1015. Prodit: 0 Şeker: 0 Mikroskopi: 1-2 epitel. Miktar: 1000 - 1500 cc İdrarda kalsiyum: 27 mg/gün. (normal: 100 - 300 mg/gün) İdrarda fosfat: 1,9 gr/gün (normal: 0,45 - 1,5 gr/ gün)

Kan Bulguları:
Hb: 10 gr. B.K: 6000. K.K: 3,450.000 Hmt: % 34. Sedimentasyon: 18-40 mm/1-2 saat. NPN: % 18 mg. Kreatinin: % % 1,45 mg. A.K.Ş. kan elektrolitleri, kolesterol, total lipit: Normal. CO2 muhtevası: 19,8 m. Eq/L. S. Kalsiyum: 9,9 mg/100 ml (normal: 9-11 mg/100 ml) S. Fosfor: 3,4 mg/ml (normal: 4-7 mg / 100 ml) PBI: Normal. Alkalin fosfataz: 8-8,8 (B.Ü)

Radyolojik Tetikler:
- Sella grafisi: normal
- P. A Tele: Kalpte minimal global büyüme, akciğerde parakardiyak sahalarda peribronşiyal infiltrasyon mevcut.
- Kafa kemiklerinde: Diploe mesafeleri genişlemiş.

Bu klinik ve laboratuvar bulguları bizi idrarda ve serumda amino-asit analizlerini yapmaya yönletti. Tablo: 1 de idrarda tesbit etmiş olduğumuz aminoasit değerleri gösterilmiştir.

Elde ettigimiz amino asit kromotografi neticesini kesin değerlendirilmek için, hastamız ile aynı yaş ve cinsine normal bir kontrol vakasında da idrar ve serum örnekleri alınarak, hasta neticeleri karşılaştırılmıştır. (Tablo : 1)

Her iki serum örneklerinde amino asit değerleri normal limitler içinde bulunmuştur.

Şekil : 4 - 5 de bu idrar örneklerinin amino asit kromotogramları gösterilmiştir.

Her iki idrar ve serum örnek amino asit analizleri yüksek voltaj elektroforezi ve assandan kağıt kromotografisi tekniği ile yapılmıştır. (5).
### TABLO: I. İDRARDA TESBİT EDİLEN AMİNO ASİT DEĞERLERİ

<table>
<thead>
<tr>
<th>İdrarda tesbit edilen aminoasitler</th>
<th>D Vitamine dirançlı Rachitis mg/24 saat</th>
<th>Kontrol mg/24 saat</th>
<th>Evered'e göre normal adültlerde amino asit itrahi mg/24 saat</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Lizin</td>
<td>488,20</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
</tr>
<tr>
<td>Histidin + Arginin</td>
<td>372,38</td>
<td>116,18</td>
<td>(16-130) + (—)</td>
</tr>
<tr>
<td>Sistin</td>
<td>139,37</td>
<td>—</td>
<td>5-18</td>
</tr>
<tr>
<td>Alanin</td>
<td>24,98</td>
<td>8,04</td>
<td>17 - 37</td>
</tr>
<tr>
<td>Glisin</td>
<td>156,15</td>
<td>72,16</td>
<td>69 - 148</td>
</tr>
<tr>
<td>Glutamin + Asparagin</td>
<td>43,86</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
</tr>
<tr>
<td>Serin</td>
<td>33,63</td>
<td>14,12</td>
<td>30 - 134</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Şekil : 4. Vak'anın idrar amio asit kromotogramı

Şekil : 5. Normal idrar aminoasit kromotogramı
TARTIŞMA:

D vitamini ne dirençli rachitis hastalığı Butler, Albright, Blomberg (1939) ve Dent (1952) tarafından tubüler bozukluğa bağlılan, Fanconi ve Grant (1952) ise bu hastalar için fosfat diyabeti terimini kullanmışlardır.

Hastalık % 0,004 oranında görülür. Bir çok araştırcı tarafından yapılan yoğun çalışmalar sonucu, bu hastalığın genetik bozukluğa bağlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastalığın sekse bağlı kalıtsal özellikli olduğu fikri ileriye sürülmüştür. (1, 6 - 7)

Araştırcılar fosfat diyabeti hastaların soy Çalışmalardında hastalığın dominant "X" kromozomu ile intikal ettiği tesbit ettikler. Neticede hasta annenin oğulları ve kızları eşit oranda hastalanmaktadır, hasta babanın ise yalnız kızları hastalanmaktadır. (Lamy, Royer ve Freezal 1959) D vitamini dirençli rachitis nadiren otozomal resesif şeklinde intikal etmektedir. (2, 6 - 8)

Bizim vak'ımdaki araştırmamızda hastanın annesi, babası ve 4 erkek, 3 kız olan kardeşi tamamen sağlam bulundu. Bu nedenle vak'ımızda otozomal resesif bir intikal düşümekteyiz.


Frezal (1960) ise kalsiyum inhibizyonunun fosfat reabsorbsiyonuna tesir siz olduğu görüşünü savunmuştur.


Tubüler defekt bazan tek bir amino asite ait olabilir veya daha geniş bir bir grubu ait olabilir (Fanconi send-
romunda olduğu gibi). Vak'amıza (Tablo:1) sistinürü ile birlikte lizin, glisin, histidin, argin, glutamin, asparagin idrarda yüksek oranda itrah edildiği görürmektedir. Serum amino asit değerleri ise normal limitler içinde bulunmuştur.

Bu hastalıktaki böbrek biyopsi çalışmalara literatürde raslanmamıştır. Kemiklerdeki lezyonlar tipik rachitis gibidir. (3)


Bizim vak'amıza da fraktür tesbit edilmiştir. (Şekil:7)

D vitaminine dirençli rachitis de daimi anomalı düşük plazma fosfatür kı tedavi edilmeyen vak'alarda yaşam boyu düşük kalmamaktadır. Serum alkalın fosfataz (normal: 4 B. Ü) çocuklarda, aktif rachitis husule geldiği zaman artır. Plazma kalsiyum seviyeleri normal veya azalmış olabilir. Nadiren bu tipte tetani raper edilir. (1, 4)

İdrarda fosfor kayıbından başka fosfat kliniğinde artma olup Tmp değerde normal değerinin yarısına inmiştir. (2) Idrar kalsiyumu bu vak'alarda çok düşük bulunur (4). Vak’amızdada idrar kalsiyumu çok düşük değerde bulunmuştur.

Ayırıcı tanı, Fanconi sendromu, tubuler asidozu osteomalasi ve renal cücelikle yapılar (3).

Hastamızın mübet klinik ve laboratuvar bulgulari cücelik, alt ve üst extemitelerde deformite, deformite nedeni ile yürümeye zorluğu, hipofosfatemi, hiperfosfaturi, serum alkalın fosfat yükseklığı, aminoasidüri ve grafilerde rachitis'e uygun görünümlerdir.

Başlangıçta bu vak'a bizi kongenital kemik hastalıklarından akondroplazi (Klasik kondrodistrofi) veya osteokondrodistrofi (Morquio)olarak düşünmüşsede bu laboratuvar ve klinik bulgular bizi kolaylıkla bu tanilardan uzaklaştırdı.

Vak’amıza daha ziyade rachitis ve osteomalasının muhtemel nedenleri üzerine önlemdik.

D vitaminin eksikliği bağıl rachitis’lerden başlangıç semptomları D vitaminine cevabı ve columna vertebralisin görünümü ile ayırdırıl (3).

D vitaminine dirençli rachitis’lerde kemik lezyonları, renal cücelik, Fanconi sendromu osteomalasi ve renal tubuler asidozu osteomalasilerle müște-rektir.

Renal cücelik (renal osteitisfibroscistica) de renal yetersizlik, nitrojen ve fosfor retansiyonu, şiddetli asidoz, yüksek serum klorür veya düşük sodyum seviyeleri vardır. (1, 2, 4). Halbuki bizim vak’amızda NPN kan elektrolitleri ve CO₂ muhtevasi normaldil.

Renal tubuler asidozu osteomalaside esas hadise tubuler hidrojen iyonu sekresyonu eksikliğidir. İdrar PH si normal, fakat kanda yedek alkali dü-


Her ne kadar D vitaminine dirençli rachitisin patogenezi açıklığa kavuşmadıysa vitamin D veya dihidrotochesterol massif dozda (1,25 - 3,5 mg/gün) başlanıldığında klinik ve radyolojik bulgu ve semptomlar düzeliyor.

Serum alkalin fosfataz seviyeleri düşer. Diğer taraftan plazma fosfat seviyeleri yükselebilir. Asla bu direkt tedavi değildir (Prader 1960). Bir kısmın vak'alarında hiç cevap vermez, bir kısmın vak'alarında ise geçici bir iyilik olabilir. (3)

**SUMMARY**

Vitamin D Resistant Rickets
(Familial Hypophosphatemia)

A case who presented with signs of rickets, dwarfism, hypophosphatemia, aminoaciduria and resistance to vitamin D is presented.

Because of rarity of this condition, related literature is reviewed and the case is discussed.

**KAYNAKLAR:**


3- Brod Jan: The Kidney. Butter Worths, 574, 1973


6- Winters R. W : Graham, İ. B : Williams T. F : Mc Falls V. W and Burnett C. H :


