

**D VİTAMİNİNE DİRENÇLİ RACHİTİS**  
(Familial Hipofosfatemi)

Dr. Aylâ SAN (x)

Dr. Faruk MEMİK (xx)

Byg. Yekta LEBLEBİCİOĞLU (xxx)

**Ö Z E T :**

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

**G İ R İ Ş :**

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

Patogenez henüz açıklığa kavuşmamıştır. Esas hadise tüplerin fosfat reabsorbsiyonundaki yetersizliğe bağlanmıştır. Bu görüş henüz karanlıktır. Hastalıkta ayrıca kalsiyum ve fosforun barsaklardaki absorbsiyon bozukluğuda bahis konusu olup, çocuklarda rachitis, kahillerde osteomalasi tablosu ortaya çıkmaktadır.

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

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

Fakat bir çok şahıslarda özellikle kadınlarda belirti vermiyebilir. İskeler bozukluğu olsun veya olmasın bu geni taşıyanlarda hipofosfatemi ve tübüler fosfat reabsorbsiyonunda azalma vardır. Nadiren glikozuri ve aminoasiduri de bulunabilir. (3,4)

(X) A.Ü.T.F. İç hastalıkları Kliniği Müttehassısı

(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 taranmasında D vitaminine dirençli rachitis vakası, bu hasta haricinde tesbit edilemedi .

Kliniğimizde takip ve tedavi etmek fırsatını bulduğumuz bu vaka nadir görülmesi, aminoasiduri ve otozomal ressesif 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, ekstremelerde ağrı.

Hikayesi : Doğumda miadında ve normal büyüklükte dünyaya gelen hastanın bir yaşında karnında şişlik olmuş. Bu şişliğin kendiliğinden geçtiği annesi tarafından tarif edilmektedir.

11 yaşında iken bacaklarında ve kollarında 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.

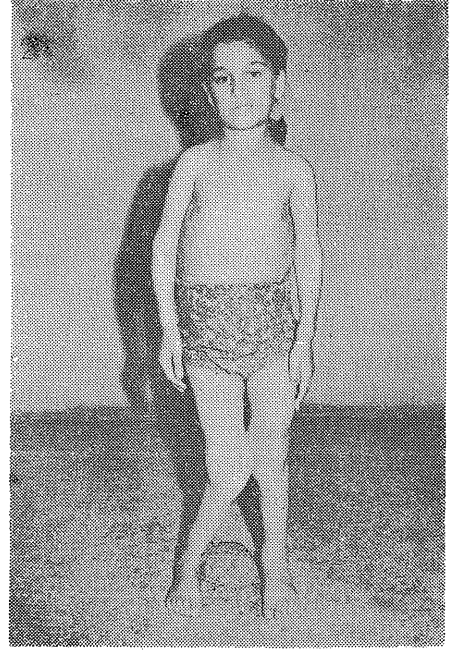
Öz geçmişi: Bekâr, 7 kardeş sağ ve sıhhatte, (4 erkek-3 kız)

Soy geçmişi : Anne ve babası sağ ve sıhhatte.

Hereditler : bir hastalık tarif etmemektedir.

Fizik muayenede müsbet bulgular:

- Genel durum iyi , şuur açık.
- Ateş 36,8°C Nabız : 88 dak. ritmik. T.A : 110/80 mm/g. Boy: 120 cm. Kilo : 26,5 kg.
- Cilt anemik. Skleralar ve mukozalar soluk.
- Yüz : 19 yaşına nisbetle daha yaşlı görünümde.
- Dişler : noksan ve intizamsız.
- Tali seks karakterleri gelişmemiş, menstrasyon görmüyor.
- Göğüs kafesi amfizematö, kalp sesleri normal, akciğerlerde patolojik ses alınamadı.
- El ve ayak bileklerinde, diz ve dirseklerde 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. Sedimantasyon :  
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 m)  
S. Fosfor : 3,4 mg/ml (normal :  
4-7 mg / 100 ml.)  
PBI : Normal.  
Alkalın fofataz : 8-8,8 (B.Ü)

### Radyolojik Tetkikler :

- Sella grafisi : normal
- P. A Tele: Kalpte minimal global büyüme, akciğerde parakardiyak sahalarında peribronşiyal infiltrasyon mevcut.
- Kafa kemiklerinde : Diploe mesafeleri genişlemiş.
- - Uzun kemiklerde : Yaygın dekalifikasyon ve patolojik kırıklar mevcut. Epifiz hattı genişliği ve irregulasyonu (Şekil : 2-3) I.V.P.: Normal.



Şekil 2

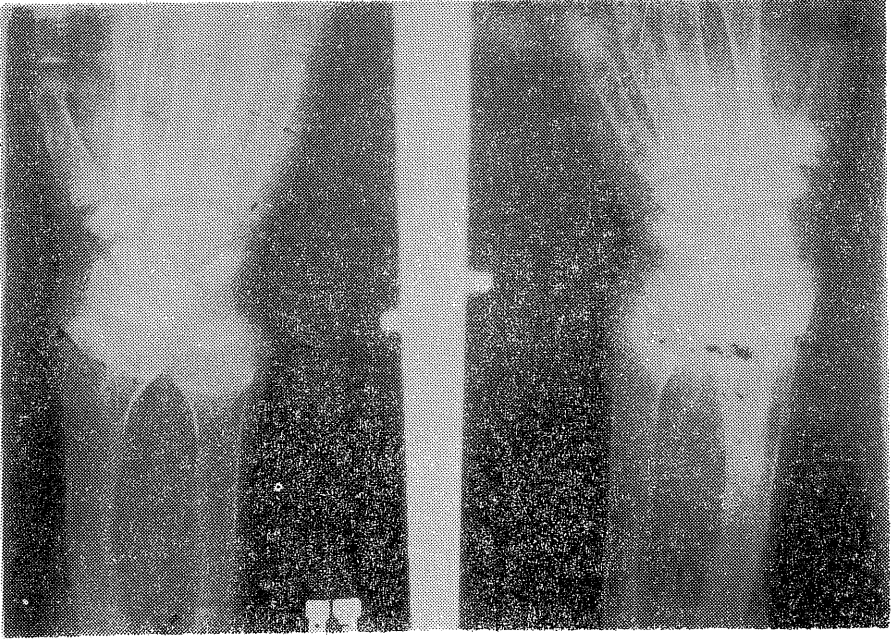
Bu klinik ve laboratuvar bulguları bizi idrarda ve serumda amino-asit analizlerini yapmaya yöneltti. Tablo: 1 de idrarda tesbit etmiş olduğumuz aminoasit değerleri gösterilmiştir.

Elde ettiğimiz amino asit kromatografi neticesini kesin değerlendirebilmek için, hastamız ile aynı yaş ve cinste 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 kromatogramları gösterilmiştir.

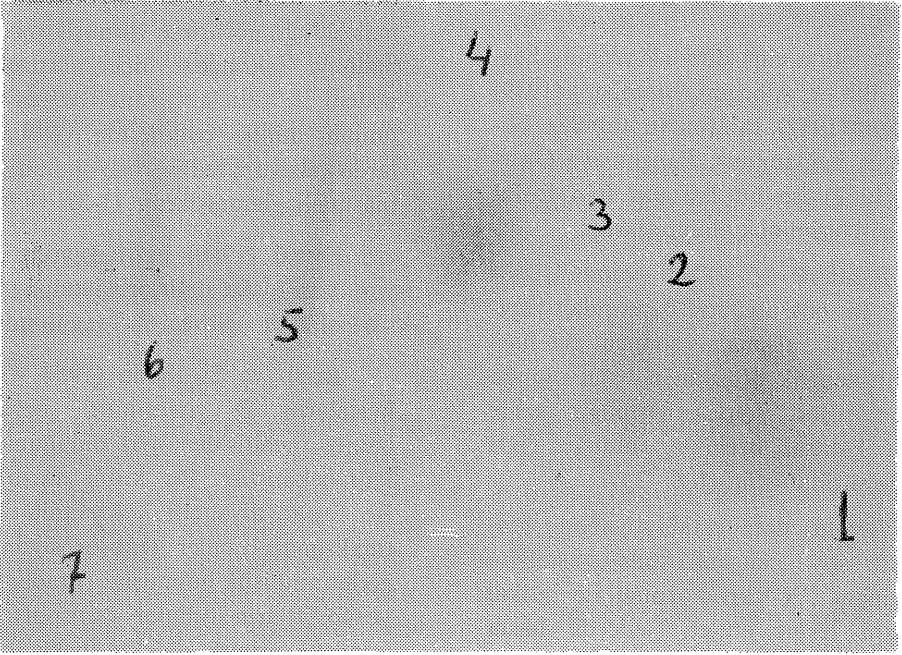
Her iki idrar ve serum örnek amino asit analizleri yüksek voltaj elektroforezi ve assandan kâğıt kromatografisi tekniği ile yapılmıştır. (5).



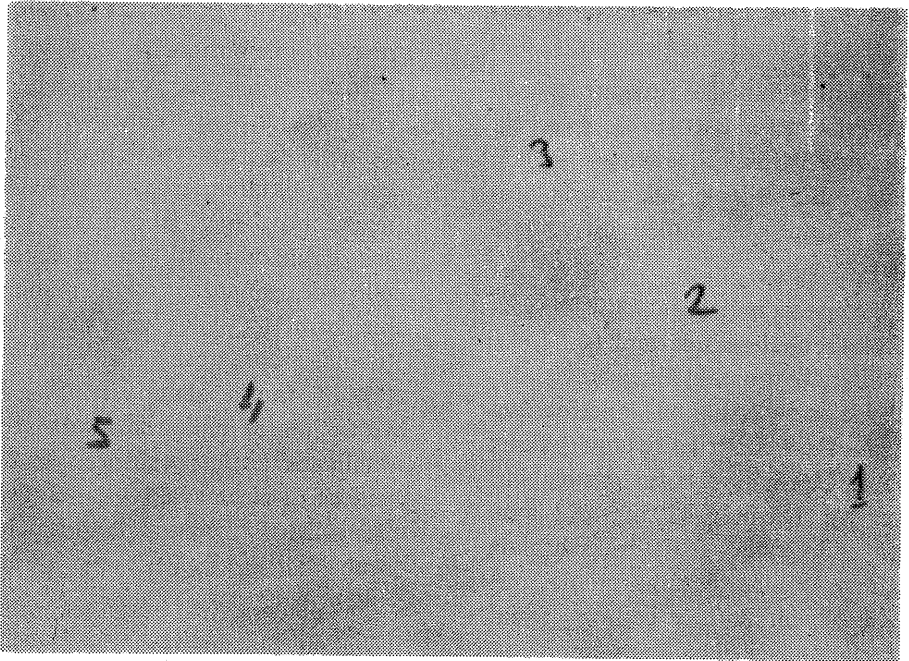
Şekil 3

TABLO :I: İDRARDA TESBİT EDİLEN AMİNO ASİT DEĞERLERİ

İdrarda tesbit edilen aminoasitler	D Vitamine dirançlı Rachitis mg/24 saat	Kontrol mg/24 saat	Evered'e göre normal adütlerde amino asit itrahi mg/24 saat
Lizin	488,20	—	—
Histidin + Arginin	372,38	116,18	(16-130) + (—)
Sistin	139,37	—	5-18
Alanin	24,98	8,04	17 - 37
Glisin	156,15	72,16	69 - 148
Glutamin + Asparagin	43,86	—	—
Serin	33,63	14,12	30 - 134



Şekil : 4. Vak'anın idrar amio asit kromotogramı



Şekil : 5. Normal idrar aminoasit kromotogramı

## T A R T I Ő M A :

D vitaminine dirençli rachitis hastalığı Butler, Albright, Blomberg (1939) ve Dent (1952). tarafından tubuler bozukluğa bağlanılmış, Fanconi ve Grardet (1952) ise bu hastalar için fosfat diyabeti terimini kullanmışlardır.

Hastalık % 0,004 oranında görülür. Bir çok araştırıcı tarafından yapılan yoğun çalışmalar sonucu, bu hastalığın genetik bozukluğa bağlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastalığın sekse bağlı kalıtsal özellikte olduğu fikri ileriye srlmştir. (1, 6 - 7)

Araştırıcılar fosfat diyabetli hastaların soy çalışmalarında hastalığın dominant "X" kromozomu ile intikal ettiğini tesbit ettiler. Neticede hasta annenin oğulları ve kızları eşit oranda hastalanmakta, hasta babanın ise yalnız kızları hastalanmaktadır. (Lamy, Royer ve Freezal 1959) D vitaminine dirençli rachitis nadiren otozomal ressesif şeklinde intikal etmektedir. (2,6-8)

Bizim vak'amızdaki araştırmamızda hastanın annesi, babası ve 4 erkek, 3 kız olan kardeşleri tamamen sağlam bulundu. Bu nedenle vak'amızda otozomal ressesif bir intikal düşünmekteyiz.

Patogenetik mülahazalar düşük plazma fosfat seviyeleri ile devamlı fosfat ekstrezyonuna dayanmaktadır. Böyle durumlarda parathormonun hiperfoksiyonu kaidedir. Plazma kalsiyumu yüksek değildir. Normal velya azalmış olabilir. Frazer ve Leeming (1959), kalsiyum infüze edildiğinde fosfaturide azalma olduğunu, aksine parathormonla birlikte kalsiyum infüze edilirse fosfat ekstrezyonunda olduğunu tesbit etmişlerdir. (3). Neticede araştırıcılar

tubuler fosfat reabsorbsiyonunun normal olduğu görüşüne varmışlardır. Esas hadiseyi sekonder hiperparatiroidizm nedeni ile tubuler fosfat reabsorbsiyonunun inhibe edilmesine ve barsaklarda kalsiyum reabsorbsiyonunun azalmasına bağlanmışlardır. (1-3)

Frezal (1960) ise kalsiyum infüzyonunun fosfat reabsorbsiyonuna tesirsiz olduğu görüşünü savunmuştur.

Rupp ve Swoboda (1954 - 1956) hastaların D vitaminine cevabının hakiki rachitis'den ayrı olduğuna dikkati çekmiştir. Bir kısım araştırıcılar ise fosfat diyabetli 7 hastanın T m P (maksimal tubuler reabsorbsiyon) değerlerini düşük bulmuşlar (Prader 1960) ve fosfatların tubuler transport sistemindeki primer defekte bağlı olduğu tezini savunmuşlardır. Fakat henüz bu konu tamamen aydınlığa kavuşmamıştır. (2).

Familiyal fosfatemi nadiren aminoasiduri ile birlikte dir. (2, 4, 9). Bizim vak'amızın ilginç yönlerinden biride aminoasidurinin görülmesidir.(Tablo:1). Bilindiği üzere normal insan plazması çok az miktarda serbest veya bağlı aminoasit ihtiva eder. 20 den fazla aminoasit glomerulustan kolayca filtre olabilirse de sonradan tekrar mühim bir bir kısmı (% 98 i veya daha fazlası) tubululardan reabsorbe olur. Glisin, histidin, taurin, alanin, serin, asparagin ve treonin az miktarda idrara geçerler. Amino asitler için reabsorbsiyon defekti neticesi plazmadaki konsantrasyonları normal olmalarına rağmen idrarla itrah edilirler. (5, 10).

Tubuler defekt bazan tek bir amino asite ait olabilir veya daha geniş bir bir guruba ait olabilir (Fanconi send-

romunda olduğu gibi ). Vak'amızda ( Tablo : 1 ) sistinuri ile birlikte lizin, glisin, histidin, argin, glutamin, asparagin idrarda yüksek oranda itrah edildiği görülmektedir. Serum amino asit değerleri ise normal limitler içinde bulunmuştur.

Bu hastalıkta böbrek biyopsi çalışmalarına literatürde raslanılmamıştır. Kemiklerdeki lezyonlar tipik rachitis gibidir. (3).

Hastalık uygun tedavi edilmediğinde rachitis semptomları ve deformiteler okul çağında şiddetlenir. Adült yaşlarda ise iskelet değişiklikleri durur. Cücelik ve iskelet deformiteleri vardır. Aktif osteomalasi yoktur. Veya hafiftir. Daha şiddetli seyreden vak'alarda inatçı eklem ağrıları olabilir ve nadiren Pseudofraktürler ve fraktürler görülebilir.

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

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

İdrarda fosfor kaybindan başka fosfat klirensinde artma olup Tmp değeri normal değerinin yarısına inmiştir. (2). İdrar kalsiyumu bu vak'alarda çok düşük bulunur (4). Vak'amızda idrar kalsiyumu çok düşük değerde bulunmuştur.

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

Hastamızın müsbet klinik ve laboratuvar bulguları cücelik, alt ve üst extremitelerde deformite, deformite nedeni ile yürüme zorluğu, hipofosfatem, hiperfosfaturi, serum alkalın fosfat yüksekliği, aminoasiduri ve grafilerde rachitis'e uyan görünümüdür.

Başlangıçta bu vak'a bizi kongenital kemik hastalıklarından akondrop-lazi (Klasik kondrodistrofi) veya osteokondrodistrofi (Morquio)olarak düşündürmüştü bu laboratuvar ve klinik bulgular bizi kolaylıkla bu tanılardan uzaklaştırdı.

Vak'amızda daha ziyade rachitis ve osteomalasinin muhtemel nedenleri üzerine yöneldik.

D vitamini eksikliğine bağlı rachitis'lerden başlangıç semptomları D vitaminine cevabı ve columna vertebralisin görünümü ile ayrılır (3).

D vitaminine dirençli rachitis'lerde kemik lezyonları; renal cücelik, Fanconi sendromlu osteomalasi ve renal tubuler asidozlu osteomalasilerle müstektir.

Renal cücelik (renal osteoitifibrosistika) 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 CO<sub>2</sub> muhtevası normaldir.

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

şüktür. Hiperkalsiuri ve nefrokalsinosis oldukça sıktır. Bu nedenle bazı bazı vak'alarda kalsiyum eksikliği ve osteomalasi tipinde kemik bozuklukları husule gelebilir. Bizim vak'amızda ise kanda yedek alkali normal ve idrar kalsiyumu düşüktür (1-4)

Fanconi sendromlu osteomalaside ise proksimal tubuluslardaki bozukluk daha fazladır ve amonyak yapılamaz fosfor itrahi fazlaşır. Ayrıca glikoz ve amino asitler absorbe edilemezler. Bu nedenle glikozuri, amino asiduri, hiperfosfaturi ile karakterize osteomalasi tablosu husula gelir. Bir kısım larda ilave olarak tubuler asitleşme yetersizliği, idrarın konsantrasyonu kabiliyetinde azalma, renal potasyum kaybıda olabilir. Bu sonuçlar büyük Bu sonuçlar büyük çoğunlukla sekonderdir. Hastalık ilerledikçe nefron harabiyeti ve GFR düşmesi ile kronik renal yetersizlik tablosu husule gelebilir (1-4). Bizim vak'amızda bir kaç kez idrarda glikozuri arandı. Fakat glikozuri tesbit edilemedi. Ayrıca hastamızda proteinuri ve N P N yüksekliği, idrar konsantrasyonunda azalma yoktu.

Bu koşullar altında hastamızda D vitaminine dirençli rachitis tanısı konulmuş oldu. Ayrıca profilaktik D vitaminini tedavisine cevap alınmamıştı. Bundan böyle yüksek doz D vitaminini ve kalsiyum verildi. Fakat klinik ve laboratuvar olarak hiç bir değişiklik olmadığı tesbit edilmiştir.

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

Serum alkalın fosfataz seviyeleri düşer. Diğer taraftan plazma fosfat seviyeleri yükselir. Asla bu direkt tedavi değildir (Prader 1960). Bir kısım vak'alarda hiç cevap vermez, bir kısım vak'alarda ise geçici bir iyilik olabilir. (3)

## S U M M A R Y

### 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.

## K A Y N A K L A R :

- 1- Black Douglas : Renal Disease, Third Edition, Black Well Scientific Publications., Oxford, London, Edinburgh. 799. 1972.
- 2- Wardener. H.E: The Kidney, Fourth Edition, Churchill Livingstone Edinburgh and London 232. 1973.
- 3- Brod Jan : The Kidney. Butter Worths, 574, 1973
- 4- Straus M. D welt M.D : Diseases of the Kidney,. Second Edition. Little, Brown and Company . vol: II : 1108, 1971.
- 5- Aksu T.A Timuralp G. Çekirdek, Sessiz H. T. Normal şahıslarda idrardaki serbest amino asitlerin kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesi A. Ü. Tıp Bülteni : 4 ( 16) 331 : 1972



- 6- Winters R. W : Graham, Í. B :  
Williams T. F : Mc Falls V. W  
and Burnett C. H :  
” A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets With a review of the literature”. *Medicine* : 37: 97 : 1958.
- 7- Burnett CH. Dent. C. E. Harper.  
C. Warland. B. J. Vitamin D resistant rickets. Analysis of twenty-four pedigrees With hereditary and sporadic Cases. *Amer. J. Med:* 36 : 222.
- 8- Şaylı B. S : *Medikal Genetik: Yarı Açık Cezaevi Matbaası. Ankara 290. 1967.*
- 9- Jonkins. J.H.P. Smith. P.A. Huisman T.H.J : Rickets and amino aciduria: *lancet* 2 : 1015 : 1952.
- 10- Yerson Mutahhar : *İnsan Biokimyası Sulhi Garanti Matbaası. İstanbul. 305 - 402 . 1973 .*