

RENAL OSTEODİSTROFİ

Dr. Ayla SAN(x)
Dr. Mahmut ŞAHİN(xx)

ÖZET:

Renal Osteodistrofiler; kemikte histolojik olarak çeşitli değişikliklerle karakterize, kronik renal hastalığın önemli bir komplikasyonudur. Üremik hastalarda kemiklerde görülen patolojik değişiklikler; osteitis fibroza, osteoporoz, osteoskleroz ve osteomalaziye içerir. Bu makalede, kliniğimizde ve Diyaliz Merkezimizde takip ettiğimiz renal osteodistrofili üç vak'a takdim edildi ve son bilgilerin ışığı altında renal osteodistrofiler tartışıldı.

GİRİŞ:

Renal Osteodistrofi(ROD) , kronik böbrek hastalığının kas-iskelet sisteminde oluşturulduğu önemli değişikliklerle karakterize, karşı konulması zor problemlerden birisidir. Bu hastaları takipte gerçekçi bir yaklaşım kurmada başlıca eksiklik bozulmuş iskelet metabolizmasının tam anlaşılma noksanlığından kaynaklanmaktadır. (1,2). ROD'nin ana komponentleri; osteitis fibroza ve osteomalazidir. Osteoporoz ve osteoskleroz daha seyrek görülür.

Osteitis fibroza, paratiroid hormon aktivitesinin artması sonucu osteoklastların sayısında, kemik resorpsiyonunda artma ve ilik fibrozisi ile karakterizedir. Osteomalasi, D vitamini metabolizmasındaki değişikliklere sekonder olarak gelişen, osteoid dokunun mineralizasyonunda azalma ve anormal kalsifikasyon olarak tanımlanır (3-5).

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)'nde muskulo-skeletal sisteme yansıyan semptomların sıklığı değişkendir. Üremik hastalarda semptomatik osteodistrofi insidansı ortalama % 10 olarak bildirilmiştir. İntermittant hemodiyaliz tedavisindeki hastaların hemen hemen tamamı 4-5 yıl sonra semptomatik olmaktadır

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Başkanı, Doç. Dr.

(xx) Aynı Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

(4). Bu oranlar, hastalığın primer nedeni, devam süresi ve şiddeti ile ilişkilidir (4,7,12).

KBY de ROD gelişmesinden esas D vitamini eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizm olmak üzere birçok faktör sorumlu tutulur. Bunların başlıcaları; hiperfosfatemi, hipokalsemi, D vitamini metabolizmasında değişme, Parathormon (PTH)'a karşı iskelet direnci, PTH nun renal atılımında azalma, defektif iskelet mineraizasyonu, iskelette alüminyum ve magnezyum birikimi, asidoz ve kollagen matürasyonunda azalma olarak sayılabilir(17).

VAK'ALAR

VAK'A I: R.A. 23 yaşında, Kadın, Prot. No: 11683/11683

1977 yılında karın ağrısı, yüz ve vücudunda şimeler, bulantı, kusma şikayetleri başlayan hasta aynı yıl barsak obstrüksiyonu nedeniyle ameliyat olmuş. 1982 ve 1983 yılında iki kez düşük yapmış. Bunu takiben üremik komaya girip, hastanede yatarak tedavi görmüş. 1984 yılında mevcut şikayetleri artmış ve 23. 11. 1984 tarihinden itibaren kronik hemodiyaliz programına alınmış. (Tanı: Kronik Pyelonefrit-KBY)

Yaygın kas ve eklem ağrıları, bulantı, kusma, kaşıntı, nefes darlığı ve idrar çıkarmama şikayetleri olan hastanın yapılan fizik muayenesinde: Genel durum bozuk, ortopedik, cilt kirli toprak sarısı renkte, ciltte yaygın kaşıntı izleri, yüz el ve ayak parmaklarında, kulak sayvanı ve dirsekte tofus şeklinde pseudogut bulguları ve periartiküler lezyonlar mevcut (Resim:1) (+++) juguler venöz dolgunluk, Kalpte S₃ galo ritmi, akciğer alanlarında yaygın kreptan raller ve wheezing duyuluyor. Orta klaviküler hatta sağ kosta yayını 4 cm. geçen hepatomegali palpe ediliyor Kan Basıncı: 160/100 mmHg, Nabız: 116/dak, Ateş 36.5 C, Solunum Sayısı: 35/dak.



Resim: 1- Pseudogut ve periartiküler lezyonlar

Laboratuar Bulguları: Hb % 7,6 gr. BK: 6000—18000/mm³, Hemotocrit: %26, Sedimentasyon Hızı: 55 mm/1 saat-100 mm/2 saat, BUN:% 74-108 mg Kreatinin:% 4.7-7.5 mg, Na-K: normal, Kalsiyum:% 10 mg, Fosfor: % 8.2 mg, Ürik asit: % 9.6 mg (N:% 1.5-6.0 mg) ,Alkalen fosfataz: 78 İÜ/L (N: 10-40 İÜ/L), serum PTH: 1.95 ml Ü/ml (N:20-0.80).

Radyolojik Bulgular: Tele: Konjestif kalp yetmezliği bulguları.

Kemik grafileri: Periartiküler kalsiyum depozisyonları ve yumuşak doku kalsifikasyonları. (Şekil: 1 ve 2).



Şekil 1- Konjetif Kalp yetmezliği



Şekil: 2- Periartiküler kalsiyum depozisyonları ve yumuşak doku kalsifikasyonları

VAK'A II: N.B, 24 yaşında, Kadın, Prot. No: 10420/104320

1985 yılı sonralarında iştahsızlık, bulantı, kusma, göz kapaklarında ve ayaklarında şişme şikayetleri başlayan hasta 24.12.1985 tarihinde kronik hemodiyaliz programına alınmış. (Tanı: Kronik Glomerülonefrit-KBY) Öz geçmişinde; 12 yıl önce glomerülonefrit nedeniyle hastaneye yatma hikayesi var.

Yaygın kas ve eklem ağrıları, nefes darlığı, çarpıntı, bulantı, kusma, kaşıntı, görme bozukluğu, idrar çıkaramama şikayetleri olan hastanın yapılan fizik muayenesinde: Hasta zayıf-kaşektik görünümde, deri altı dokusu ve kaslar atrofik; cilt soluk, kirli toprak renginde, kaşıntı izleri gözleniyor, turgor-tonüs bozuk. İki taraflı orta derecede görme kaybı var. Göz dibi grade iv hipertansif retinopati, (++) juguler venöz dolgunluk, akciğer kaidelerinde solunum seslerin de azalma ve kreptan raller, kardiyak aktivitede artma, kalp seslerinde şiddetlenme, mezokardiyak odakta 2/6 şiddetinde sistolik ejeksiyon üfürümü mevcut. Sağ kosta yayını 3-4 cm geçen konjestif hepatomegali palpe ediliyor. KB: 200/120 mmHg, Nabız: 100/dak ritmik, ateş: 37 C, solunum sayısı 22/dak.

Laboratuvar Bulguları: Hb: % 7.1 gr, BK: 8000-14000/mm³, Htc: % 24, Sedim: 130/150/mm/1-2 saat, BUN % 87 mg, Kreatinin : % 3.0-8.5 mg, N-K: normal, Kalsiyum: % 8.9-9.5 mg, Fosfor: 6.5-7.0 mg % Alkalen fosfataz: 51-74 İÜ, serum PTH: 960 pmol/ml (N:29-85).

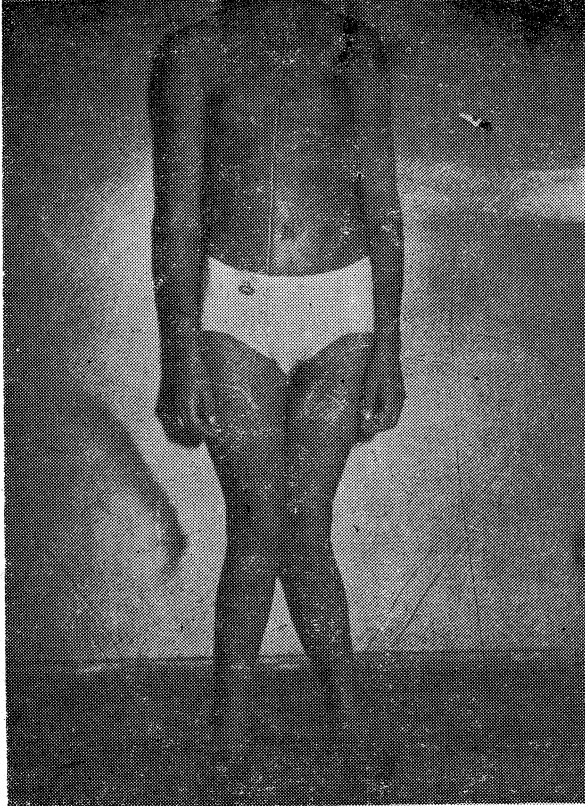
Radyolojik Bulgular: Tele: Konjestif kalp yetmezliği bulguları Kemik grafileri: Osteitis fibroza, osteomalazi (Şekil:3).



Şekil: 3-

11 yaşından beri gelişme geriliği olan hastanın 1.5 yıl önce göz kapaklarında ve bacaklarında şişlikler olmaya başlamış. Temmuz 1986 da, kusma, ishal, vücudunda kasılmalar, ağızdan köpük gelmesi nefes darlığı, idrar yaparken ağrı şikayetleri ile kliniğe yatırıldı. Renal ultrasonografide sağ böbrek atrofik, sol böbrekte pyelonefrit bulguları rapor edildi. Kronik pyelonefrite bağlı KBY tanısı konarak medikal tedavi verildi. Hemodiyalize girmeyi kabul etmedi. Kreatinin klirensi 20 ml/dk olarak taburcu edilen hasta daha sonra dört kez "Dolaşım yüklenmesi ve akciğer ödemi" tablosuyla kliniğe yatırıldı. İki kez "Acil hemodiyaliz" uygulandı.

Yapılan Fizik muayenede; Yaşına göre motor ve seksüel gelişme geriliği, alt ekstremitelerde "X-bacak deformitesi" mevcut, (Resim:2), Cilt kirli-toprak sarısı renkte; (++) juguler venöz dolgunluğu var, Akciğer alanlarında yaygın krepitan raller, kalpte tüm odaklarda 2/6 şiddetinde sistolik eieksiyon üfarümü duyuluyor. Sağ kosta yayını 3-4 cm geçen konjestif hepatomegali palpe ediliyor.



Resim: 2- "X-bacak" deformitesi

Laboratuvar bulguları: İdrar: Dansite: 1010, proteinüri: + + + +. kantitatif proteinüri: 3 4.7 gr/gün, Aminoasidüri: menfi, Kan: Hb: % 6.1 gr. BK: 4500-11000/mm³, Sedim: 140-160 mm/1-2 saat, BUN: % 122 mg, Kreatinin: %10 mg, Na: 134 mEq/lit, K: 3,8-6.2 mEq/Lt, Kalsiyum: % 6.9-8.7 mg, Fosfor: % 8.5-7.7 mg, Alkalen fosfataz: 78 İÜ/L Serum protein elektroforezi: albümin; %50 , alfa-1 globülin: % 22, alfa-2 globülin: % 17.4, gama glb. : % 17.4, beta glb. : % 13.

Radyolojik Bulgular: Alt ekstremitte uzun kemiklerinde "X-bacak" deformitesi, osteomalazi. (Resim:2).

TARTIŞMA:

KBY olan hastalarda -dializ uygulansın yada uygulanmasın- mutad bir bir komplikasyon olarak gelişen ROD morbititeden önemli derecede sorumludur (8). Renal patolojinin tipi ile osteodistrofi insidansı arasında uygunluk olmadığının bazı raporlarda bildirilmesine rağmen, kronik pyelonefrit, polikistik böbrek, obstrüktif üropatili hastalar; kronik glomerülonefrit veya renal vasküler hastalığı olanlardan daha fazla olarak semptomatik iskelet hastalığına predispozisyon gösterirler. Ayrıca, güneş ışınlarına maruz kalma diyet alışkanlıkları ilave D vitamini verilmesi gibi bölgesel farklılıklarda özellikle osteomalazik tip olmak üzere osteodistrofi insidansını etkiler.(4,9).

ROD'nin klinik ve laboratuvar bulgularının çoğuna sahip I. vak'amızın primer hastalığının kronik pyelonefrit olması bu görüşle uygunluk göstermektedir

Üremide buzulmuş mineral metabolizmasının bulguları, hiperfosfatemi, hipokalsemi. paratiroid bezlerin hipertrofisi immünreakti: Parathormon (iPTH)) un serum seviyelerinde yükselme, PTH etkisine periferik direnç PTH'nun böbreklerden atılımında azalama D vitamini metabolizmasında anormallik. kalsiyumun barsaklardan defektif absorbsiyonu ve anormal kollagen metabolizmasını içerir. Bununla birlikte sendromdan primer olarak D vitamini eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizm sorumludur (1 5,9).

D vitamininin en aktif formu olan 1,25 (OH)₂D₃ 'ün yapım yerinin böbrek olduğu bilinir. Deride oluşan veya diyetle alınan vitamin D3 plazmadaki predominant form olan 25 (OH) D₃'e karaciğerde dönüştürülür Bu sterol daha sonra böbrek hücrelerinde mevcut olan bir enzim (1-alfa hidroksilaz) ile 1,25 (OH)₂D₃'e dönüştürülür. Böbrek yetmezliğinde bu dönüşüm bozularak 1,25 (OH)₂D₃ seviyeleri azalır. Böylece intestinal kalsiyum absorbsiyons bozulur ve PTH'nun kemikler üzerindeki kalsemik cevabı değişir (1,2,9,10).

KBY'de; sekonder hiperparatroidizmin gelişmesinde en önemli patogentik rolü fosfat retansiyonu oynar (1-4,7,9). Böbrek yetmezliğinin gelişmesi esnasında fosfat birikimi önlenbilirse sekonder hiperparatroidizm oluşumu

engellenebilir. Bununla birlikte ilerlemiş devrelerde, sekonder hiperparatroidizm-
den başka faktörlerde sorumludur ki, hiperfosfateminin düzeltilmesi yalnız başına
hiperparatroidizmi geri çeviremez. Bu hastalarda serum kalsiyum konsantrasyonu
ve intestinal kalsiyum absorpsiyonu azalmıştır. Serum fosfor, magnezyum,
alkalen fosfataz, hidroxyprolin ve PTH seviyeleri ile alüminyum konsantrasyonları
artmıştır. Dolaşan D vitamini metabolitlerinden 25 (OH) D3 normal, 1.25 (OH)
2D3 seviyeleri azalmıştır (1,2,4,8,9,110). Diyalize hastalarda serum alüminyum
değerlerinin yüksek olmasından, içme sularının alüminyum içeriği, dializat hazırlan-
masında deionize olmamış su kullanılması, fosfor bağlayıcı olarak alüminyum-
lu antiasitlerin alınması sorumludur (9,14).

Bizim vak'alarımızdan I ve II. vak'ada PTH seviyeleri yüksek bulundu. Ayrıca her üç vak'amızda da serum fosfor, alkalen fosfatazı yüksek, serum kalsiyum seviyeleri düşük seyretti. Diyaliz merkezimizde "komple su arıtma sistemi"mizin olması, diyalizat deionize edilmiş su ile hazırlanması, hastalarımıza ilave vitamin D3 ve oral kalsiyum verilmesine rağmen serum fosfor seviyeleri yüksek, serum kalsiyum seviyeleri düşük bulundu. Serum alüminyum değerleri çalışılmadı, ancak hastalarımızda; "Alüminyumla ilişkili kemik hastalığı"nı düşündüren semptomlar (Yaygın kemik ağrıları, demans, entellektüel fonksiyon bozukluğu, ataksi gibi) vardı. Bu durumda; hastalarımızın Diyetlerinin iyi ayarlanamaması, fosfor bağlayıcı olarak alüminyumlu antasit kullanılması, muhtemelen içme sularındaki alüminyum değerleri ve en önemlisi hastaların terminal dönemde müdahale etmeleri rol oynamış olabilir.

ROD semptomlarının sıklık ve şiddeti hastalığın sebep şiddet ve süresi ile yakın ilişkilidir (1,2,4). En yaygın görülen semptom ve bulgular: Yaygın kemik ve eklem ağrıları, kas güçsüzlüğü, kaşıntı, hipertansiyon, patolojik kemik kırıkları, iskelet deformiteleri-gelişme geriliği, iskemik deri ülserleri, periararteritis (bir veya daha çok eklem çevresinde, kalsiyum ve fosfor metabolizması değişmelerinden sonuçlanan akut ağrı, kızarıklık ve şişlik), spontan tendon rüptürleri, nöropati, Merkezi sinir sistemi anormallökları, impotans ve libidoda azalmayı içerir (1,5,6.)

I. ve II. vakalarımız sıralanan bu semptom ve bulguların çoğuna sahiptiler, ve kronik hemodiyaliz programında olmalarına rağmen, klinik progredasyonda bir düzelme sağlanamamıştır. I. vakamız 2.5 yıl süren kronik intermittent hemodiyalizden sonra solunum ve dolaşım yetmezliği'nden eksitus oldu. II. vakamız, halen haftada üç gün-dörder saat hemodializ programına devam etmektedir. İntermittant hemodializ tedavisi bu vak'ada osteodistrofi semptom ve bulguları üzerinde düzeltici bir etki gösterememektedir.

Kronik Ayaktan Periton Diyalizi (CAPD) 'nin; kalsiyum karbonat ilavesi, fosfat bağlayıcılar ve alfa-calcidil'le birlikte kullanımı ile intermittant hemodiyaliz ile düzeltilemeyen ROD'li hastaların büyük çoğunluğunda belirgin düzelme

sağladığı rapor edilmiştir (8). İki yıldan daha uzun süre CAPD ile tedavi edilen 81 hastadan % 82'si klinik, biokimyasal ve histolojik olarak belirgin düzelme göstermiş olup CAPD'nin başlangıcında osteodistrofi bulguları olmayan 9 hastada izleme periodu boyunca kemik hastalığı gelişmediği gözlenmiştir. Hiperparatroidizmi kontrol edebilmede hemodializin yetersizliği; dializler arasında plazma kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarında dalgalanmalara bağlı olabilir. CAPD daha stabil bir kontrol sağlayabilmekte, CAPD'li çocuklarda da yüksek doz calcitriol ilavesi ile ROD'nin kontrolü dahakolay olmaktadır (8,11,12).

Osteitis Fibroza, osteomalazi, osteoporoz, osteoskleroz, rikets benzeri lezyonlar, epifiz kayması, pseudofraktürler, genuvalgum, yumuşak doku kalsifikasyonları ve metastatik kalsifikasyonlar ROD'nin radyolojik bulgularını oluşturur. Metastatik kalsifikasyonlar; periartiküler kalsifikasyon, tümöral kalsifikasyon, kondrokalsinoz, pseudogut, oküler kalsifikasyonlar (Band keratopati), pulmoner ve kardiyak organ kalsifikasyonları, ve vasküler kalsifikasyonlar şeklinde kendini gösterir (2,4,4).

I. Vak'amızda osteomalazi, periartiküler kalsifikasyonlar, pseudogut ve tümöral kalsifikasyonlar çok belirgindi (Şekil : 1 ve 2) II. vak'amızda osteitis fibroza ve osteomalazi vardı. III . vak'amızda osteomalazi ve belirgin "X-bacak" deformitesi gözlemlendi. Her üç vak'ada da konjestif kalp yetmezliği ortaya çıktı. III. vak'amız "Konjenital tübülopati" açısından imkanlar dahilinde araştırıldı; Aminoasidüri menfi idi, idrarda protein elektroforezi yapılamadı. Renal ultrasonografide sağ böbreğin atrofik, sol böbreğin pyelonefritik bulunması ile kronik pyelonefrite bağlı KBY olarak değerlendirildi. 11 yaşından itibaren belirgin gelişme geriliği olması Renal rickets veya osteomalazi kabul etmemize neden oldu.

Yetişkinlerdeki osteomalazi ile çocuklardaki rickets yeni oluşan kemik matrisinin mineralizasyonundaki yetersizlikle karakterizedir ve aynı faktörlerin etkisi ile oluşur. Esas sorumlu faktör D vitamini metabolizması bozukluğudur. Renal osteomalazide D vitamininin etkin olan aktif metabolitleri oluşmamaktadır. Hiperfosfatemi ve hipokalsemi nedeni ile oluşan sekonder hiperparatroidizm kemikte osteomalazi oluşturmaktadır. Renal rickets veya osteomalazi, yaşa bağlı olarak, renal hastalığın glomerüler, tübüler, obstrüktif bütün formlarında ortaya çıkmaktadır. Semptomatolojisi, düşük kalsiyum ve yüksek alkali fosfataz seviyeleri ile nutrisyonel D-vitamini yetersizliğiyle bir dereceye kadar benzerlik gösterir Ancak renal ricketste plazma inorganik fosfor konsantrasyonları yüksektir (4,5,13).

Renal yetmezlikte iyonize kalsiyumun düşük konsantrasyonlarına bağlı olarak tetani ortaya çıkar; fakat aynı hipokalsemi derecelerinde üremik hastalarda tetani sıklığı diğer hastalardan daha azdır. Düşük plazma pH'larında total kalsiyumun büyük kısmı plazmada iyonize olduğu için asidozun mevcudiyeti üremik hastaları üremiden korur. Asidozun bikarbonat ile tedavisi tetaniyi presipite edebilir (2-5).

Düzenli hemodiyaliz tedavisine başladığımız 18 Mayıs 1984 tarihinden itibaren, gerek kliniğimizde yatarak gerekse ayaktan hemodiyalize alınan 15 hastamızdan takdim ettiğimiz bu üç vak'ada belirgin renal osteodistrofi gözledik. Uzun süre hemodialize devam eden hastalarım zın birçoğunda osteodistrofi semptomları ortaya çıktı. Ancak histolojik araştırma yapamadığımızdan gerçek yaygınlığını tesbit edemedik.

ROD'in tedavisinde amaçlar: Kan kalsiyum ve fosforunu mümkün olduğu kadar normal seviyelerde tutmak, seonder hiperparatiroidizmin gelişmesini ön-önlemek, şayet gelişmişse paratiroid bezlerin aktivitesini baskı altında tutmak, yumuşak doku kalsifikasyonlarını önlemek veya geri döndürmek; proksimal myopati, kemik ağrıları, kaşıntı, yumuşak doku nekrozlarını düzeltmektir (2,4,7).

Bu amaçları gerçekleştirmek için; fosfat retansiyonu ve hiperfosfateminin kontrolü, yeterli kalsiyum ilavesi, D vitamini veya metabolitlerinin kullanılması, diyalize hastalarda uygun diyalizat terkininin sağlanması, ve endike olduğunda paratiroidektomi gibi terapötik yaklaşımlar sağlanmalıdır (1,2,4,5,7 9-12).

SUMMARY

Renal Osteodystrophy (A report of three cases)

Renal osteodystrophy (ROD) is an important complication of chronic renal disease-with and dialysed patients-characterized histologically by severe alterations in bone structure. The pathological changes seen in the skeleton of uremic patient include: Osteitis fibrosa, osteomalacia, osteophrosis, osteosclerosis. In this article three cases with ROD diagnosed and threated in our clinic and dialysis center are presented. They have been discussed under the light of current literature.

KAYNAKLAR:

1. Bowgoignie JJ: Renal Osteodystrophy Patogenesis Prevention and Treatment, Nephrology and Hypertension, Univ. of Miami School of Medicine, printed in USA, P: 271, 1981.
2. Coburn JW: Llach F: Renal Osteodystroph and Maintenance Dialysis Replacement of Renal Function by Dialysis. Martinus Nijhoff Puplisher,s, p: 571, 1979.
3. Arnaud CD: Mineral and Bone Homeostatsis. Cecil Textbook of Medicine 17th edition, WB Saunders Co. Phila-London-Toronto, p: 1415,1985.
4. Early LE and Goldschalk CW: Straus and Welts, Disease of the Kidney , 3th edition, Little Brown and Comp. p: 307, 1979.

5. Hamburger J. Crosnier J, Grunfeld JP: Nephrology, John Willay and Sons, p: 305, 1125, 1979.
6. Black SD: Renal Disease, 3th edition, Black Well Scientilic Puplication, p: 475, 485, 1972.
7. Slatopolsky E: Renal Osteodystrophy, Cecil Textbook of Medicine 17th edition, WB Saunders Co. Phila-London-Toronto, p: 13453, 1985.
8. Ralman R, et al: Renal osteodystrophy in the patient on CAPD a study of five years, Peritoneal Dialysis Bulletin, 7: 20, 1987.
9. Malluche HH. et al: Decreased activity of bone celles contributes to the patogenesis of ealy renal osteodystrophy -an abnormality reversed by 1. 25 (OH)2D3, Kidney İnt. 31: 353, 1987.
10. Dusso A, Lopen S, Salatopolsky E: The effect of 25 (OH) D3 on the production of 1.25 (OH)2D3 in CRT, Kidney İnt. 31: 354, 1987.
11. Salusky B.İ. et al : "High dose" calcitriol for control of ROD in children on CAPD, Kidney İnt. 3d: 89, 1987.
12. Coshner HM. Lindberg J: Calcium citrate as on effective therapetic agent for renal osteodystrophy, Kidney İnt. 31:344, 1987.
13. Walla2 WM et al: Supression of seconder hyperparatroidism and improved growth by dietatry phospahat restriction and calcitriol (1.25) in children with CRF, Kidney İnt. 31: 354, 1987.
14. Genceralli NC et al: The role of paratroid function and paratroidectomy in the outcome of aluminium releated dialysis encephalopatı, Nephrology Dialyses Transplantation, 1: 119, 1986.
15. Teredesai P et : Therapy of renal osteodystrophy with dehydrotachysterol in nondialysed patients, Clinical Nephrology, 13:31, 1980.