

FİZİKSEL TIP

HİPOFOSFATEMİK OSTEOMALAZİ: BİR OLGU SUNUMU

HYPOPHOSPHATEMIC OSTEOMALACIA: A CASE REPORT

Mine TEZYÜREK MD*, Jülide AKSEL MD*, Belgin KARAOĞLAN MD*

*Ankara Fizik Tedavi- Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. FTR Kliniği

ÖZET

Bu makalede, dokuz yıllık yaygın kemik ağrıları, proksimal kas güçsüzlüğü ve yürümede güçlük hikayesi ile kliniğimize başvuran 52 yaşında erkek hasta, sporadik non-familiyal adult hipofosfatemik osteomalazi tanısı konarak vaka olarak sunulmuştur. Adult hipofosfatemik osteomalazi ya idiopatik, ya da genellikle benign mezenkimal tümörlerle birlikte. Hastalarda şiddetli iskelet demineralizasyonu, yaygın kemik ağrıları, ciddi myopati gelişir ve hasta tedavi edilmezse iskemleyle bağımlı olur. Hipofosfatemi düşük 1-25 (OH)2 vitamin D düzeyi, yüksek alkalen fosfataz hastalığın biyokimyasal bulgularıdır. Bizim hastamızın klinik ve laboratuvar bulguları hipofosfatemik osteomalazi ile uyumlu idi. Benzer bulguları olan hastalarda ayrımcı tanıda osteomalaziye gözönünde tutmak önemlidir.

SUMMARY

In this article, a case of 52 years old man who applied to our clinic with a 9-year history of widespread bone pains, proximal muscle weakness and difficulty in walking, was presented, concluding as sporadic non-familial adult hypophosphatemic osteomalacia. Adult hypophosphatemic osteomalacia is either idiopathic or associated with mesenchymal tumors which are usually benign. Patients develop severe skeletal demineralization, widespread bone pains, severe myopathy and become chair-bound without treatment. Hypophosphatemia, decreased 1,25 (OH)2 D levels and elevated alkaline phosphatase are the biochemical findings of this disorder. Our patient's clinical and laboratory findings were concordant with hypophosphatemic osteomalacia. It is important to consider osteomalacia in the patients who have similar symptoms for differential diagnosis.

GİRİŞ

Osteomalazi osteoid kemiğin mineralizasyonunda gecikme veya yetersizlik ve kemik formasyon hızında düşme ile karakterizedir. Bir grup hastalıkta görülen benzer histopatolojik ve radyolojik değişiklikleri tanımlayan genel bir terimdir (1,2). Eşlik eden biyokimyasal anormallikler ve terapötik yaklaşımlar patogenetik defekte bağlı olarak değişir. Etiyolojide iyon dengesi bozukluğu, hormonal faktörler veya her iki grup faktör birlikte rol oynar.

Osteomalazi Nedenleri ;

- A. Vitamin D eksikliği
 - a) Azalmış absorbsiyon
 - b) Metabolizma defekti
 - c) Doku reseptörlerinde yetersizlik
- B. Kronik Hipofosfatemi (Normal Vitamin D ile birlikte)
 - a) Primer renal fosfat kaybı sendromları
 - b) Kronik fosfat tüketimi
- C. Normal kalsiyum, fosfat ve vitamin D ile birlikte mineralizasyon defekti (2).

Osteomalazide en belirgin klinik yakınma şiddetli iskelet ağrısıdır. Ağrı ve hassasiyet özellikle pelvis ve alt ekstremitelerde belirgin olup yüklenmeyle artar. Proksimal kas güçsüzlüğü, ördükvari yürüyüş, kifoskolyoz ve bacak deformiteleri eşlik eden diğer klinik bulgularıdır (2).

OLGU SUNUMU

52 yaşında, erkek hasta. Kol ve bacaklarında kuvvetsizlik, yürüme güçlüğü yakınması ile kliniğimize yatırıldı. İlk yakınmaları 9 yıl önce başlamış, lomber disk hernisi tanısı ile 1993 ve 1995 yıllarında toplam 3 kez opere edilmişti. Hasta ,operasyondan sonra giderek yürüme zorluğunun arttığını, 2 yıldan bu yana oturup kalkmada, yürümede desteğe gereksinimi olduğunu ifade ediyordu.

Fizik muayenesinde; 1.60 m boyunda, 70 kg ağırlığında, ufak yapılı görünen hastanın torakolomber kifoskolyoz deformitesi mevcuttu. Yatarken oturur duruma gelmesi, oturup kalkması destekliydi. Bir çift koltuk değneği ile kısa mesafe yürüyebiliyordu. Nöromusküler sistem muayenesinde; omuz, önkol, kalça ve tibiada lokalize, palpasyonla artan ağrı vardı. Omuz ve

kalça eklem hareket açıklıkları (EHA) ağırlı ve limitli idi. Manuel kas testinde üst ekstremitte, gövde ve alt ekstremitte proksimalde belirgin olmak üzere kas gücü kaybı saptandı. Kas gücü üst ekstremitte proksimalinde 3/5 , distalinde 4/5, gövdede 2-/5 , alt ekstremitte proksimalinde 4/5 , distalinde 3-/5 idi. Derin tendon refleksleri normaldi. Duyu kusuru yoktu.

Laboratuvar incelemelerinde; serum kalsiyumu: 8,9 mg/dl (8,8-10,5), inorganik fosfor:1,5 mg/ dl(2,5- 4,9), alkalin fosfataz: 456 Ü/L (50-136) idi. Direkt radyografide yaygın osteoporoz,her iki humerus başı, femur boynu, tibia, klavikula, skapula, el parmak falanklarında fraktürler ve litik lezyonlar izlendi (Resim 1, 2, 3). Bu bulgular nedeniyle ayrıntılı inceleme yapılmaya karar verildi. Laboratuvar incelemelerinde serum alkalin fosfataz düzeyleri üç ayrı ölçümde 450, 452, 439 Ü/L, serum kalsiyumu 8,7, 9,1, 9,3 mg/dl, iyonize kalsiyum 4,04, 4,33, 4,77 mg/dl(4,20-5,00), serum fosforu 1,8, 1,8, 1,7 mg/dl, 24 saatlik idrarda kalsiyum : 24 mg, fosfor:432 mg idi. C-terminal spesifik parathormon:3,50 ng/ml (0,40- 1,40), N-Terminal spesifik parathormon 96,6 pg/ml (9- 55), 1-25(OH)₂ D vitamini:19 ng/L (30-70), 25 (OH)D vitamini:27 ng/ml (10-40), osteokalsin: 75,2 ng/ml (2-12) idi. İdrar deoksipiridinolin: 10,6 nMDPD/mMC (2,5-5,5), kreatinin klirensi 45 ml/dk idi. Üre: 39 mg/dl (10-40), kreatinin 1,78 mg/dl(0,56-1,36), ürik asit: 9,39 mg/dl (2,52- 7,22) idi. Sedimentasyon:10 mm/saat, Hb:15,1 gr/dl idi. Kas enzimleri dahil olmak üzere diğer biyokimyasal testler, hormon ve tümör marker düzeyleri, idrarda glikoz ve aminoasit atılımı, idrar protein elektroforezi normaldi. Elektromyografide (EMG) motor nöron ileti hızı ve duyu distal latanslar normal sınırlardaydı. Myopatik veya nörojenik tutulumu destekleyen bulgulara rastlanmadı. Dual X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) ile incelenen L2-4 vertebralarında kemik mineral yoğunluğu 0,688 gr/cm² , femur boynunda 0,047 gr/cm² idi. Tc 99m MDP ile yapılan tüm vücut kemik sintigrafisinde multipl odakta patolojik artmış aktivite tutulumu saptandı. Tc 99m perteknetat ile yapılan tiroid sintigrafisi diffüz tiroid bezi hiperplazisi ile uyumlu idi. Toraks ve kranial CT normaldi. Boyun ultrasonografisi ve renkli doppler incelemesinde tiroid sağ lobu hiperplazik, sol lobu normalin üst sınırında olup tiroid bezinin arkasında ve kaudalinde paratiroid lokalizasyonlarında iki adet solid nodüler oluşum, artmış arteriyel ve venöz kanlanma saptandı. Yapılan endokrinoloji konsültasyonu sonucu paratiroid adenomu-hiperplazisi öntanısıyla genel cer-

rahi kliniği tarafından opere edilen hastanın patoloji sonucu paratiroid hiperplazisi olarak geldi. Hastamızda vitamin D eksikliğine bağlı osteomalazi zemininde sekonder hiperparatiroidi gelişmiş olabileceği yorumu yapıldı. Yapılan nefroloji konsültasyonu sonucu serum üre ve kreatininin yüksek, kreatinin klirensinin düşük olması nedeniyle erken dönemde kronik renal yetmezlik tanısı kondu. İki kez ölçülen kreatinin klirensi 45 ml/dk, 50 ml/dk idi. Takip önerildi. Hastamız sporadik nonfamilyal adult hipofosfatemik osteomalazi olarak değerlendirildi.

Resim 1: Pelvis ön-arka grafide her iki femur boynu fraktürü.

Resim 2: Tibia yan grafide tibia ve fibula fraktürü.

Resim 3: El- el bileği ön-arka grafide falanks ve metakarpal kemiklerde fraktürler.

Medikal tedavi olarak Fosamax 10 mg/gün, Rocaltrol 0,5mg/gün, kalsiyum 1000mg/gün, 2g/gün fosfor içeren diyet nefroloji ve endokrinoloji bölümüyle birlikte planlandı. Proksimal kas güçsüzlüğü ve yürüme güçlüğü bulunan hastaya ağrı sınırında germe egzersizleri, tüm eklemlere yönelik pasif eklem hareket açıklığı (EHA) egzersizleri, proksimal kas güçsüzlüğüne yönelik izometrik egzersizler, ayrıca postür ve skolyoz egzersizleri verildi. Travma ve düşme sonucu fraktür riski yüksek olduğu için, ev içinde koltuk değneğiyle ambulasyon, ev dışı uzun mesafeler için tekerlekli iskemle önerildi.

Tedaviden 6 ay sonra hastanın ağrı ve kuvvet kaybı yakınmalarını belirgin iyileşti. Oturma desteksizdi. Kas gücünde hafif artış vardı. Kas gücü üst ekstremitelerde proksimalinde 3+/5, distalinde 4/5, gövdede 2+/5, alt ekstremitelerde proksimalinde 4-/5, distalinde 4/5 idi. Serum Alkalen Fosfataz 333 Ü/L, kalsiyum 9,3 mg/dl, fosfor 2,1 mg/dl olarak ölçüldü. PTH 25 pg/ml idi.

TARTIŞMA

Osteomalazi klinik, radyografik ve biyokimyasal bozukluklar gösteren metabolik bir kemik hastalığıdır (3). Osteomalazi ve sekonder hiperparatiroidizme bağlı en belirgin yakınma belden başlayıp pelvis, kalça, uyluk, sırt ve kostalara yayılan ağrı ve proksimal kas güçsüzlüğüdür. Bunun nedeni pseudofrak-

tür ve/veya fraktürler ve proksimal kas myopatisidir (4,5,6).

Osteomalazik fraktürler ve pseudofraktürler karakteristik olarak humerus ve femur boynunda, pubik ve iskiyal ramusta, kostalarda, skapulada, uzun kemiklerde oluşur. Bilateral ve simetrikdir. Direkt grafide radyolüsen hat şeklinde görülür. Kemik sintigrafisinde direkt grafilerde görülmeyen Looser hatları tespit edilir (4,5,6,7). Bizim hastamızda da omuz ve pelvik kuşak, kollar, bacaklarda ağrı mevcuttu. Direkt grafilerde bilateral humerus ve femur boynu, skapula, klavikula, tibia ve el parmak falankslarında fraktürler izlenmekte idi. Kemik sintigrafisinde multipl odakta osteomalazi ile uyumlu patolojik artmış aktivite tutulumu tespit edildi.

Proksimal myopati pelvis ve omuz kuşağı kaslarında güçsüzlük ve ağrı ile karakterize olup, esas olarak alt ekstremiteler etkilenir. Merdiven inip çıkmada, sandalyeden kalkmada, yürümede güçsüzlük oluşur; karakteristik ördekvari yürüyüş (waddling gait) bulunabilir (4,5). Osteomalazili olgularda myopati oranı bir çalışmada %73, diğerinde %97 olarak bildirilmiştir. %30 olguda ise ilk semptom kas güçsüzlüğüdür (8). Bu nedenle kas güçsüzlüğü olan olgularda osteomalazi ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır. Myopatinin sebebi tartışmalıdır. Vitamin D eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizmin kalsiyumun hücrel transportunu etkileyerek iskelet ve kas fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu düşünülmekle birlikte, kalsiyum ve fosfat düzeyleriyle myopatinin şiddeti arasında korelasyon bulunmamıştır (6,8). Elektromyografi (EMG) genellikle normal veya kısa süreli düşük amplitüdü, polifazik motor ünit potansiyeli (MÜP) gibi özgül olmayan bulgular gösterir (6,8). Bizim hastamızda da omuz ve pelvis kuşağında güçsüzlük, ağrı, EHA'nda kısıtlılık mevcuttu. Güçsüzlük alt ekstremitelerde daha belirgindi. Yürüme, sandalyeden kalkma destekli idi. Kemik ağrıları, proksimal kas güçsüzlüğü, yürüme güçlüğü ile başvuran hastalarda düşük serum kalsiyumu, düşük serum fosforu, yüksek kemik alkalen fosfatazı, düşük 25(OH) vitamin D veya 1,25(OH)₂ vitamin D düzeyi, PTH yüksekliği, radyografik bulgular osteomalaziyi akla getirmelidir. Opere disk hernisi+paraparezi tanısıyla polikliniğimize başvuran hastamızda muayene bulgularına ilaveten hipofosfatemisi, alkalen fosfataz ve PTH yüksekliği, 1,25 (OH)₂ vitamin D düşüklüğü; pelvis ve omuz direkt grafilerinde fraktürleri görmemiz tanıda yol gösterici oldu. Elektrofizyolojik bulgular, sedimentasyon ve kas enzim düzeylerinin normal olması ayırıcı tanıda osteomalaziyi destekliyordu.

Osteomalazili hastalarda biyokimyasal parametreler altta yatan patofizyolojik olay ve kompensatuvar biyolojik cevapları yansıtmaktadır (5). Hipofosfatemi, renal fosfat reabsorbsiyonunun azalması, 1,25(OH)₂vitamin D düşüklüğü, alkalen fosfataz yüksekliği hipofosfatemik osteomalazinin biyokimyasal göstergeleridir (9). Yüksek immünreaktif PTH düzeylerinin hipofosfatemiye sekonder meydana gelen paratiroid hiperplazisine bağlı olduğu bildirilmiştir (10). Böbrekteki 1a hidroksilazın güçlü stimülatörleri olan hipofosfatemi ve belirgin hiperparatiroidizme rağmen 1,25 (OH)₂ vitamin D'nin düşük kalması ilginçtir. Olası iki mekanizmayla açıklanmaktadır. İlki; tümör tarafından üretilen faktörün renal fosfat absorpsiyonunu inhibisyonu ve renal 1a- hidroksilaz aktivitesini etkilemesidir. Diğer olası mekanizma ise, 1a hidroksilaz aktivitesinin düşmesinin proksimal tubulde fosfat reabsorbsiyonunun bozulmasına sekonder kazanıldığı şeklindedir (7,9). Hastamızda gözlenen hipofosfatemi, 1,25 (OH)₂ vitamin D düşüklüğü, alkalen fosfataz yüksekliği, sekonder hiperparatiroidi, kemik fraktürleri / pseudofraktürleri, kemik mineral yoğunluğunda azalma, aile ve çocukluk çağı hikayesinin olmaması nedeniyle sporadik, nonfamilyal adult hipofosfatemik osteomalazi düşünüldü. Adult hipofosfatemik osteomalazi ya idiopatik ya da genellikle benign mezenkimal tümörlerle birlikte olup daha erken yaşta başlamakla beraber, geç başlayan olgular da bildirilmiştir (6,10). Hastamızın yapılan nefroloji konsültasyonu sonucu, böbrek yetmezliğinin erken evresinde olup hiperfosfatemisinin bulunmaması nedeniyle osteomalazinin etiolojisinin kronik böbrek yetmezliğine bağlı olmadığına karar verildi. Onkojenik osteomalaziler de hipofosfatemi yaptığı için yapılan taramalar sonucu hastada malignensi saptanmadı. Onkojenik osteomalazide bulguların ortaya çıkmasıyla tümörün tespit edilmesi arasında ortalama 5 yıl (1-16) süre olabildiği bildirilmiştir (9). Bu nedenle hastamız 6 ay aralarla malignensi açısından izlenmektedir.

Hipofosfatemik osteomalazi tedavisinde oral fosfat ve kalsitriol kombinasyonu kullanılır. Kalsitriol, fosfat ilavesinin hipokalsemik etkisini önler; ilaveten direkt osteoblastları etkileyerek kemiğe mineral transportunu sağlar. Bu tedavi ile osteomalazi klinik ve biyokimyasal olarak düzelir. Dirençli durumlarda steroid ve bifosfonat verilebilir (2,10). Biz de hastamıza kalsitriol (Rocaltrol) +Alendronat (Fosamax) ve fosfat içeren diyet başladık.

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine yaygın kas ve kemik ağrıları, kas güçsüzlüğü, yürüme güçlüğü ile başvuran hastaları değerlendirirken, ayırıcı tanıda osteomalazi de akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Genant HK. Radiology of Osteoporosis. In: Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Disease and disorders of mineral Metabolism. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1993: 229-240.
2. Delaney MF, Le Boff MS. Metabolic Bone Disease. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S,Sledge CB. Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997: 1635-1652.
3. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in diagnosis of osteomalacia. The American Journal of Medicine 1993; 95: 519-523.
4. Antonio J, Reginato, gerald F, et all. Musculoskeletal manifestation of osteomalacia: Report of 26 cases and literature review. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1999; 28(5): 287-304.
5. Drezner MK. Osteomalacia and Rickets. In: Bennett JC, Plum F. Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 1359-1365.
6. Trevor CB Stamp. Metabolic Bone Diseases-Rickets and Osteomalacia. In: Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. London: Mosby, 1998; Vol II: 8-41, 1-12.
7. Kim S, Park CH, Chung Y. Hypophosphatemic osteomalacia demonstrated by Tc- 99m MDP Bone scan: A Case Report. Clinical Nuclear Medicine 2000; 25(5): 337-340.
8. Russel JA. Osteomalacic Myopathy. Muscle and nerve 1994; 17: 576-580.
9. Huang QL, Feig DS, Blackstein ME. Development of tertiary hyperparathyroidism after phosphat supplementation in oncogenic osteomalacia. J Endocrinol Invest 2000; 23: 263-267.
10. Edelson GW, Shih MS, Parfitt AM. A Unique case of adult hypophosphatemic osteomalacia. Bone 1993;14: 707-710.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Mine Tezyürek
Ankara Rehabilitasyon Merkezi
Fizik Tedavi Rehabilitasyon III Kliniği
SIHHİYE/ANKARA