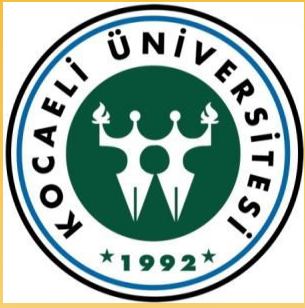




Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

10 Aralık Perşembe 2020

Uzm.Dr.Selen HÜRMÜZLÜ KÖZLER

Uzm.Dr.Fatih KİLCİ

Prof.Dr. Filiz Mine ÇİZMECİOĞLU JONES



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Bilim Dalı Olgu Sunumu

10/12/2020

Uzm.Dr.Selen HÜRMÜZLÜ KÖZLER

Uzm.Dr.Fatih KİLCİ

Prof.Dr. Filiz Mine ÇİZMECİOĞLU JONES

Yakınma

- ▶ 3 aylık erkek hasta
- ▶ Kilo alamama, gevşeklik

Öykü

- ▶ 1 aylıkken gevşeklik, kilo alamama nedeniyle aile hekimi başvurusu
- ▶ Devit 6 damla başlanmış.
- ▶ 3 aylıkken tekrar muayene önerilmiř.

Özgeçmiş

- ▶ Doğum öncesi: Takipli gebelik anne devit kullanmamış.
- ▶ Doğum: Hastanede miadında C/S ile 3600 gram 52 cm. Yenidoğan muayenesi?
- ▶ Doğum sonrası: Doğumdan itibaren kilo almada güçlük, kaslarda gevşeklik mevcut.
- ▶ Beslenme: Anne sütü alıyor. Emmesi iyi.
- ▶ Büyüme gelişme: Göz teması var. Başını dik tutamıyor. Kol ve bacaklarda hareket azlığı
- ▶ Aşılar: Tam
- ▶ İlaç: Devit 3 damla düzenli kullanıyor. 800 ü/gün 1 aylıktan itibaren

Soy-geçmiş

- ▶ Anne: 38 yaş sağ sağlıklı
- ▶ Baba: 36 yaş sağ sağlıklı
- ▶ 1. kardeş: 9 yaş kız sağ sağlıklı
- ▶ 2. kardeş: 6 yaş kız sağ sağlıklı
- ▶ Ailede bilinen kronik hastalık yok.
- ▶ Akraba evliliği yok.

Antropometri

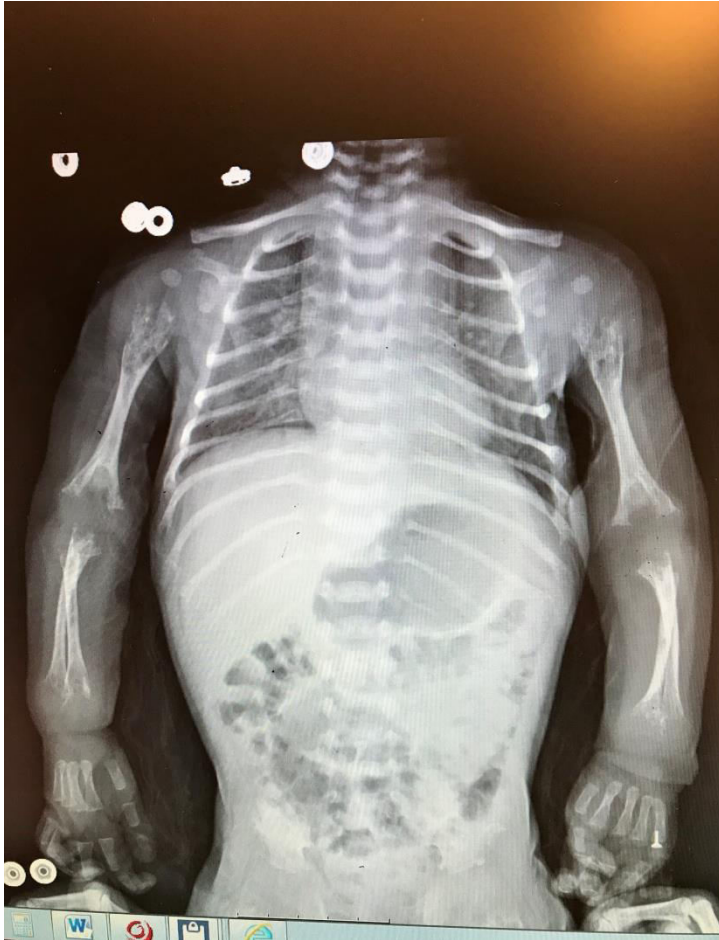
- ▶ Baş çevresi: 41 cm (-1,10)
- ▶ **Kilo: 4300 gr (-3,05 SD)**
- ▶ Boy: 60 cm (-1,63 SD)
- ▶ **BMI: 11,9 (-3,61 SD)**



Fizik Bakı

- ▶ Ateş: 36,6 C° TA: 80/50 mm hg
- ▶ Genel durum: **Orta**
- ▶ Cilt: **Kuru, turgor azalmış, dehidrate görünümde.**
- ▶ Baş boyun: Saç saçlı deri olağan. **Ön fontanel 8*8 cm açık çökük.** Arka fontanel kapalı. **Propitozis**
- ▶ Gözler: Işık refleksi bilateral alınıyor. Pupiller izokorik.
- ▶ Orofarinks ve tonsiller doğal. Bilateral timpan zarlar olağan.
- ▶ Kardiyovasküler: S1+ S2+ Üfürüm yok. **Taşikardik. Kalp tepe atım: 160/dk**
- ▶ Solunum sistemi: **Dar toraks ve pectus ekskavatum var.** Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Ral ronkus yok. **Takipneik. Solunum sayısı: 50/dk**
- ▶ Gastrointestinal sistem: Batın normal bombe. Organomegali yok. Defans rebound yok. Traube açık.
- ▶ Genitoüriner sistem: Haricen erkek. Testisler scrotumda.
- ▶ Nöromuskuler sistem: **Spontan hareketleri azalmış yer çekimine karşı hareketi yok. 3/5 kas gücü kaybı mevcut. Başını tutamıyor.**
- ▶ Ekstremiteler: **Bilateral el bileklerinde genişleme**

Direkt Grafi





Ne düşünelim? Ön tanı?

- Hangi değerlendirme testlerini isteyelim?

Laboratuvar

- ▶ Kalsiyum: 15,3 mg/dl (8,5-10,5)
- ▶ Fosfor: 4,3 mg/dl (3,8-6,5)
- ▶ ALP: 14 U/L (70-370)
- ▶ PTH: <6 pg/ml (12-88)

Laboratuvar

- ▶ 25 OH D: 73,8 ng/ml
- ▶ İdrar
Kalsiyum/kreatinin:1,16
- ▶ Na: 141,6 mmol/L (135-145)
- ▶ K: 3,89 mmol/L (3,5-5,5)
- ▶ Kreatinin: 0,33 mg/dl (0,67-1,1)
- ▶ Albumin: 44,1 g/L (35-50)
- ▶ CRP: 0,47 mg/L (0-5)

Kangazı

- ▶ Ph: 7,45 (7,35-7,45)
- ▶ PCO2: 31,1 mmhg (35-45)
- ▶ HCO3: 22,9 mmol/L (22-26)
- ▶ iCa: 1,86 (1,15-1,29)

Hemogram

- ▶ Beyaz küre: 4,567 μ l (3,6-10,2)
- ▶ Hb: 11,3 g/dl (12-16)
- ▶ Trombosit : 400.000 μ l (150,000-450,000)

Görüntüleme

- ▶ Üriner Usg: Nefrokalsinozis ile uyumlu
- ▶ Transfontanel Usg: Normal

Patolojik Bulgular

- ▶ 1. ayından itibaren kas gevşekliği
- ▶ Fizik muayenede dehidratasyon, ön fontanel genişliği, takipne, taşikardi, hipotonisite
- ▶ Toraks dar, el bileklerinde genişleme, bacaklarda eğrilik
- ▶ Direkt grafilerde metafizyel aşınma ve genişleme, güve yeniği görüntüsü
- ▶ Tetkiklerinde hiperkalsemi, PTH baskılanması, ***ALP düşüklüğü***

Tanı?

► İleri tetkik?

Diğer laboratuvar bulguları

TETKİK ADI	SONUÇ	BİRİM	REFERANS ARALIK	
ALP(Alkalen Fosfataz)^a	12 ↓	IU/L	122	469
<i>Test tekrarlanarak sonuç teyit edilmiştir.</i>				
KREATİNİN, İdrar^a	14.3	mg/dL	2.00	32.00
SI	1.26	mmol/L	0.18	2.83
VİTAMİN B6 PROFİLİ				
PRIDOKSAL-5-FOSFAT (PLP), Plazma	656.8 ↑	µg/L	5.00	50.00
PRIDOKSAL(PRIDOKSIK ASİT, PA), Plazma	20.7	µg/L	3.00	30.00
<i>PLP metabolik olarak aktif olan formdur. Vitamin preparatları PLP içermektedir. PA ise vitamin B6'nın 6 vitaminden birisidir.</i>				

TETKİK ADI	SONUÇ	BİRİM	REFERANS ARALIK	
FOSFOETANOLAMİN, İdrar	1209.8 ↑	µmol/g kre	15.00	341.00
<i>Pridoksal-5-fosfat ve fosfoetanolamin düzeyindeki yükseklik ve ALP düzeyindeki düşüklük bir arada değerlendirildiğinde hastanın Hipofosfatazya yönünden değerlendirilmesi önerilir. Hipofosfatazya tanısı için ALPL mutasyon analizi yapılması değerlendirilebilir.</i>				

Genetik Sonuç

ALPL Geni Dizi Analizi Sonuçları

p.N393S (c.1178A>G) mutasyonu heterozigot olarak saptanmıştır.

Kodlayan dizinin 1178. pozisyonunda (10.ekzonda) adenin nükleotidi guanine dönüşmüştür. Bu değişim proteinin 393. pozisyonunda asparajin yerine serin aminoasidinin girmesine yol açmıştır. ClinVar ve ALPL gene mutations veritabanlarında bu mutasyonun hastalıkla ilişkisi tanımlanmamıştır. Mutation Taster programı ALPL genindeki c.1178A>G değişiminin hastalığa neden olabileceğini tahmini olarak (prediction disease causing) hesaplamıştır. Varsome programı *'likely pathogenic'* olarak hesaplamıştır.

p.Y415D (c.1243T>G) mutasyonu heterozigot olarak saptanmıştır.

Kodlayan dizinin 1243. pozisyonunda (11.ekzonda) timin nükleotidi guanine dönüşmüştür. Bu değişim proteinin 415. pozisyonunda tirozin yerine aspartik asit aminoasidinin girmesine yol açmıştır. NCBI 'dbSNP short genetic variations' ve ClinVar veritabanlarında bu mutasyonun hastalıkla ilişkisi tanımlanmamıştır. Mutation Taster programı ALPL genindeki c.1243T>G değişiminin hastalığa neden olabileceğini tahmini olarak (prediction disease causing) hesaplamıştır. ALPL gene mutations veritabanında bu mutasyon perinatal tip hipofosfatazya ile ilişkilendirilmiştir. Varsome programı *'likely pathogenic'* olarak hesaplamıştır.

p.V522A (c.1565T>C) (rs34605986) mutasyonu heterozigot olarak saptanmıştır.

Kodlayan dizinin 1565. pozisyonunda (12.ekzonda) timin nükleotidi sitozine dönüşmüştür. Bu değişim proteinin 522. pozisyonunda valin yerine alanin aminoasidinin girmesine yol açmıştır. NCBI 'dbSNP short genetic variations' ve ClinVar veritabanlarında belirtilen rs numarası (*benign*) olarak kayıtlıdır. ALPL gene mutations veritabanında bu mutasyon polimorfizm olarak bildirilmiştir. Varsome programı *'benign'* olarak hesaplamıştır.

► HIPOFOSFATAZYA

HİPOFOSFATAZYA

- ▶ Hipofosfatazya (HPP), alkalen fosfatazın (ALP) dokuya özgül olmayan izoenzimini kodlayan ALPL genindeki fonksiyon kaybına sebep olan mutasyon nedeniyle oluşan düşük serum ALP seviyesi ile karakterize doğuştan bir metabolizma hastalığıdır.
- ▶ Kalıtım otozomal resesif veya dominant olabilir.

HİPOFOSFATAZYA

- ▶ Alkalen fosfataz, her biri kendi gen lokusuna sahip 4 izomer olarak mevcuttur.
- ▶ Bu izoformlardan üçü dokuya özgüdür ve germ hücresi, plasental ve intestinal alkalen fosfataz olarak bilinir.
- ▶ Dördüncü izoform olan doku non spesifik ALP (TNSALP-tissue non spesifik ALP) kemik, karaciğer, böbrek ve diğer dokularda bulunur.

HİPOFOSFATAZYA

- ▶ TNSALP, osteoblastların dış yüzeyine bağlı bir enzimdir. Osteoblastlar ve kondrositler tarafından üretilir ve kemik mineralizasyonunu inhibe eden inorganik pirofosfat (PPi) dahil olmak üzere birçok substratı defosforile eder.
- ▶ TNSALP yetersiz olduğunda PPi birikimi, hidroksiapatitin kalsiyum / fosfat oluşumunu bozarak mineralize olmayan osteoid birikimine yol açar.

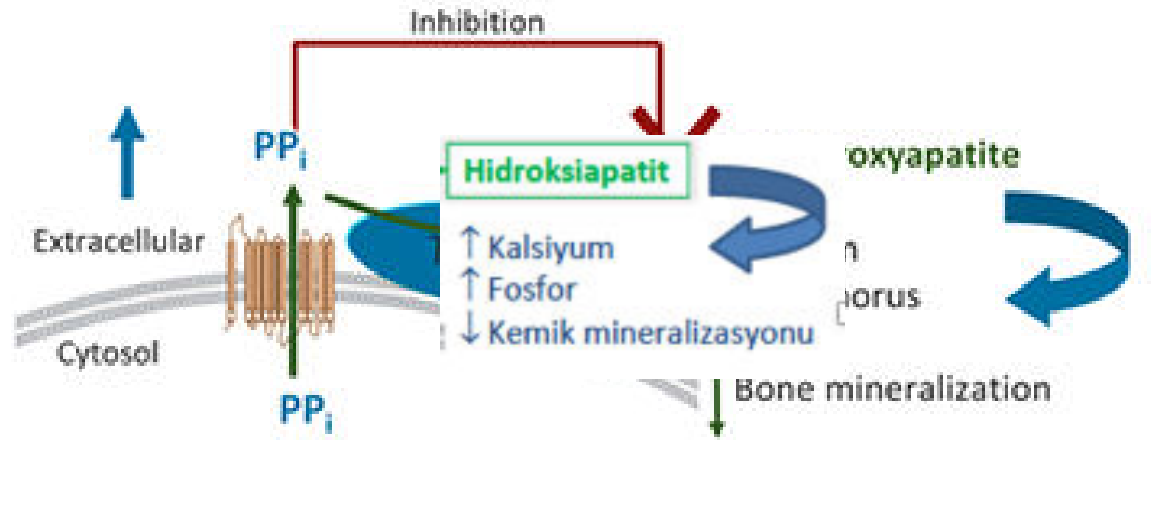
Patofizyoloji-Kemik

Kemik

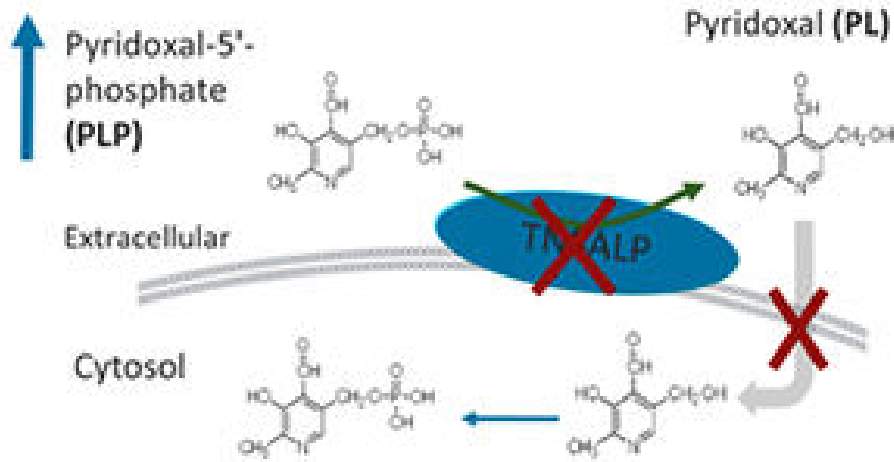
Osteoblast membranlarında düşük TNSALP →

Ekstrasellüler PP_i birikimi →

Mineralizasyonun baskılanması



Patofizyoloji-SSS



SSS

Sistemik olarak, TNSALP normalde pyridoksal-5'-fosfatı (PLP) pyridoksala (PL) dönüştürerek SSS'ne geçmesini sağlar. TNSALP eksikliği SSS'inde Vitamin B6 eksikliğine bağlı nöbetlere yol açar.

Hipofosfatazya-Laboratuvar

- ▶ Biyokimyasal özellikleri:
 - Düşük ALP
 - Artmış ALP substratları
 - İnorganik pirofosfat(PPi)
 - Pridoksal-5-Fosfat (PLP)
 - Fosfoetanolamin (PEA)
 - Artmış serum Ca^{+}

Hipofosfatazya-Prevalans

- ▶ Uluslararası görülme sıklığı net bilinmemektedir.
- ▶ Ağır HPP.....1:100,000-1:300,000
 - Kanada.....1:2500 canlı doğum
- ▶ Hastalığın Japonya'da ve Kanada'da belirli bir Mennonite popülasyonunda daha yaygın olduğu gösterilmiştir.

Hipofosfatazya-Klinik

- ▶ HPP'nin klinik spektrumu son derece değişkendir.
- ▶ Çok şiddetli, çoğunlukla ölümcül olan perinatal formdan, eklem ve kas ağrısı gibi non spesifik semptomlarla giden geç erişkin başlangıçlı forma kadar değişken formlarda görülür.
- ▶ Yaş ve kliniğe göre sınıflandırılan 6 adet HPP formu vardır:
 - Perinatal (öldürücü)
 - Prenatal benign (iyi huylu)
 - İnfantil
 - Çocukluk
 - Erişkin
 - Odontohipofosfatazya

Perinatal

- ▶ Hastalığın en şiddetli formudur.
- ▶ Enzim replasman tedavisinden önce hastalar yaşamlarının ilk birkaç gününde göğüs deformitelerine ve akciğer hipoplazisine bağlı olarak respiratuvar yetmezlik nedeniyle kaybediliyorlardı.

Prenatal Benign

- ▶ Fetal usg de kısa ve eğik kemikler görülür ancak kırık yoktur.
- ▶ 3. trimesterden itibaren hastalık regrese olur ve infantil formdan asemptomatik hastalığa kadar geniş klinik spektrumda görülür.

İnfanıl

- ▶ Hastalar doğumda normaldir ve klinik bulgular ilk 6 ayda ortaya çıkar.
- ▶ Raşitik deformitelere bağı respiratuvar komplikasyonlar, generalize hipomineraliasyon, raşitizm ve kırıklar görülür.
- ▶ Fontanel açık olmasına rağmen erken dönemde kraniyosinostoz görülür.
- ▶ Direk grafilerde yaygın demineralizasyon ve raşitik değişiklikler görülür.
- ▶ *Hiperkalsemiye bağı irritabilite, beslenme güçlüğü, kusma, poliüri, poldipsi, dehidratasyon, hipotoni ve kabızlık görülebilir.*

Çocukluk

- ▶ 6 ay-18 yaş arası görülen formdur.
- ▶ Genelde erken süt çocukluğu döneminde diş kaybı hikayesi vardır.
- ▶ Rikets, iskelet anomalileri, kısa boy, eklem ve kas ağrıları görülür.

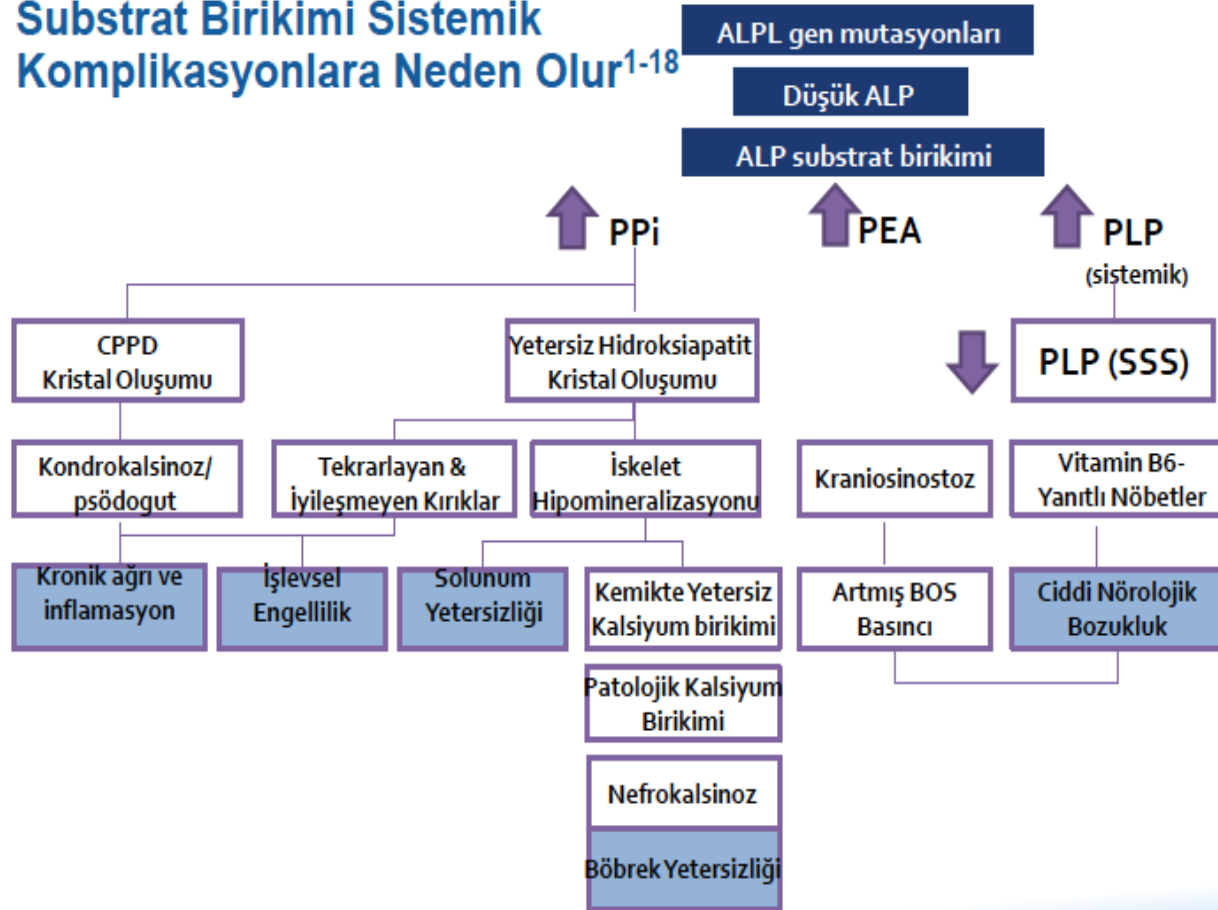
Erişkin

- Azalmış kemik yoğunluğu, kemik kırıkları, kırık iyileşmesinde gecikme görülür.

Odontohipofosfatazya

- ▶ Kemiklerde klinik değişiklik yoktur.
- ▶ Sadece biyokimyasal değişiklikler ve süt dişlerinin erken kaybı vardır.

Substrat Birikimi Sistemik Komplikasyonlara Neden Olur¹⁻¹⁸



References: 1. Rockman-Greenberg, *Ped Endocrinol Rev*, 2013. 2. Whyte, *Hypophosphatasia, Genetics of Bone Biopsy*, 337-360 2013. 3. Whyte, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, Vol 4, 8th ed, 2002. 4. Mornet et al, *GeneReviews*, 2007. 5. Greenberg et al, *Genomics*, 1993. 6. Anderson et al, *Am J Pathol*, 1997. 7. Barvencik et al, *Osteoporos Int*, 2011. 8. Beck et al, *Rheumatol Int*, 2009. 9. Caswell et al, *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1995. 10. Chuck et al, *Ann Rheum Dis*, 1989. 11. Coe et al, *J Bone Joint Surg Am*, 1986. 12. Collmann et al, *Childs Nerv Syst*, 2009. 13. Eade et al, *Ann Rheum Dis*, 1981. 14. Mohn et al, *Acta Paediatr*, 2011. 15. Moulin et al, *Eur J Pediatr*, 2009. 16. Silver et al, *Pediatr Pathol*, 1988. 17. Balasubramaniam et al, *J Inher Metab Dis*, 2010. 18. Plecko et al, *J Neurol Sci*, 2009.

- ▶ Perinatal form sekonder piridoksin eksikliğine bağlı inatçı nöbetlerle ortaya çıkabilir.
- ▶ Piridoksine cevap veren nöbetler ile başvuran yenidoğanlarda HPP tanısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinik

- ▶ **Belirti ve bulgular önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Bir çok organ sistemi etkilenebilir.**
- ▶ **İskelet:** Kırıklar, rikets, osteomalazi, iskelet deformiteleri
- ▶ **Solunum:** Solunum yetersizliği
- ▶ **Nörolojik:** Nöbetler, kraniosinostoz, artmış kafaiçi basıncı
- ▶ **Renal:** Hiperkalsemi, hiperkalsiüri, nefrokalsinoz, böbrek yetersizliği
- ▶ **Kas:** Ağır miyopati, güçsüzlük
- ▶ **Dental:** Süt dişlerinin erken kaybı*
- ▶ **Büyüme:** Büyüme geriliği, kısa boy
- ▶ **Gelişme:** Gelişme geriliği

- ▶ *Adölesan/Erişkin olgular için



Radyografik olarak

- Metafizlerde aşınma ve genişleme, güve yeniği görünümü
- Osteopeni
- Eğilme
- Yaş ağaç kırıkları

TANI

- ▶ Klinik ve laboratuvar bulgular
 - İskelet bulguları
 - Sistemik komplikasyonlar (nörolojik, renal, respiratuvar, muskuler)
 - Aile öyküsü

En Önemli Tanı Gereci



DÜŞÜK ALP

ALP

- ▶ Her ne kadar yüksek ALP seviyesi biyokimya laboratuvarları tarafından genellikle vurgulansa da, düşük seviyeler genellikle işaretlenmez.
- ▶ Düşük ALP seviyesi için uyarı, spesifik olmayan bulgularla başvuran HPP hastalarının erken teşhisi için bir fırsat olabilir.

ALP

- ▶ Serum ALP aktivitesinin alt sınırları bebekler, çocuklar ve adolesanlarda erişkinlere göre daha yüksektir.
- ▶ 1-16 yaş arasında serum ALP aktivitesinin alt sınırı erişkinlere göre hemen hemen 4 kat daha yüksektir!

LOWEST NORMAL SERUM OR PLASMA ALP ACTIVITY (U/L) ¹	
Age	Male/Female
<1 mo	60
1-11 mo	70
1-3 y	125
4-11 y	150
12-13 y	160/110
14-15 y	130/55
16-19 y	60/40
>20 y	40

Tanıda diğer laboratuvar bulguları

- ▶ Artmış TNSALP substratları
 - Serum PLP konsantrasyonu: artmış
 - İdrar PEA konsantrasyonu: artmış

Ayırıcı tanı

Ayırıcı Tanı için Laboratuvar Değerlendirmesi				
Disease	HPP	Nütrisyonel rikets	X'e bağlı hipofosfatemik rikets	Osteogenezis imperfekta
Serum ALP	↓	↑	↑	normal
Serum PLP	↑	↓	↓	normal
İdrar PEA	↑	↓	↓	normal
Ca/P	↑ veya N	↓ veya N (Kalsiyum)	↓ (Fosfor)	normal
PTH	↓ veya N	↑	normal	normal
Vitamin D	normal	↓	normal	normal

1. Mohn et al. *Acta Paediatr.* 2011;100(7):e43-e48. 2. Mornet et al. Hypophosphatasia. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephen K, eds. *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 2003. Updated August 5, 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/>. Accessed July 11, 2011. 3. Whyte et al. *J Clin Invest.* 108:78(2):752-758.

Bifosfonatlar-PPİ analogu-TNSALP inhibisyonu-KÖTÜLEŞTİRİR!*

*Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *J Bone Miner Res.* 2017 Apr;32(4):667-675. doi: 10.1002/jbmr.3075. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28084648.

Morbidite-Mortalite

- ▶ İntrauterin veya doğumda başlayanlarda ~%100 mortalite
- ▶ İlk 6 ayda başlayanlarda ilk yılda ~%50 mortalite
 - Solunum yetersizliği en sık ölüm nedeni**
- ▶ Çocukluk döneminde sağ kalanlarda yaşamı tehdit eden komplikasyonlar:
 - Tekrarlayan kırıklar, kalça kırıkları, immobilité
 - Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetersizliği
 - Ölüme neden olabilen böbrek yetersizliği

TEDAVİ

DESTEK TEDAVİSİ

- ▶ Hiperkalsemi için sıvı tedavisi, furosemid, steroid
- ▶ Dirençli nöbetler için vitamin B6
- ▶ Kafa içi basınç artışı için cerrahi
- ▶ Ağrı tedavisi: NSAİD'ler

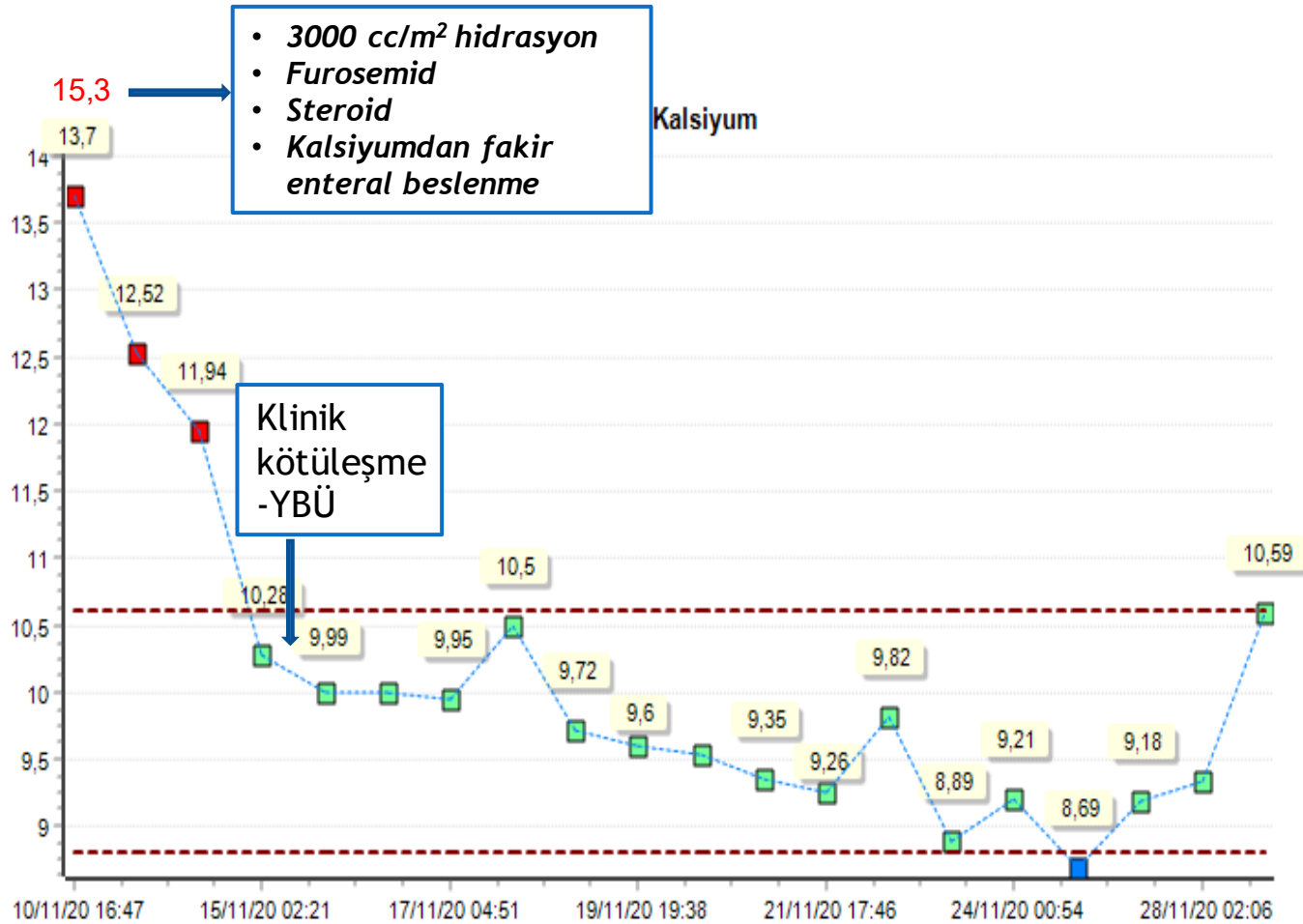
-----ENZİM TEDAVİSİ-----

Enzim Replasman Tedavisi

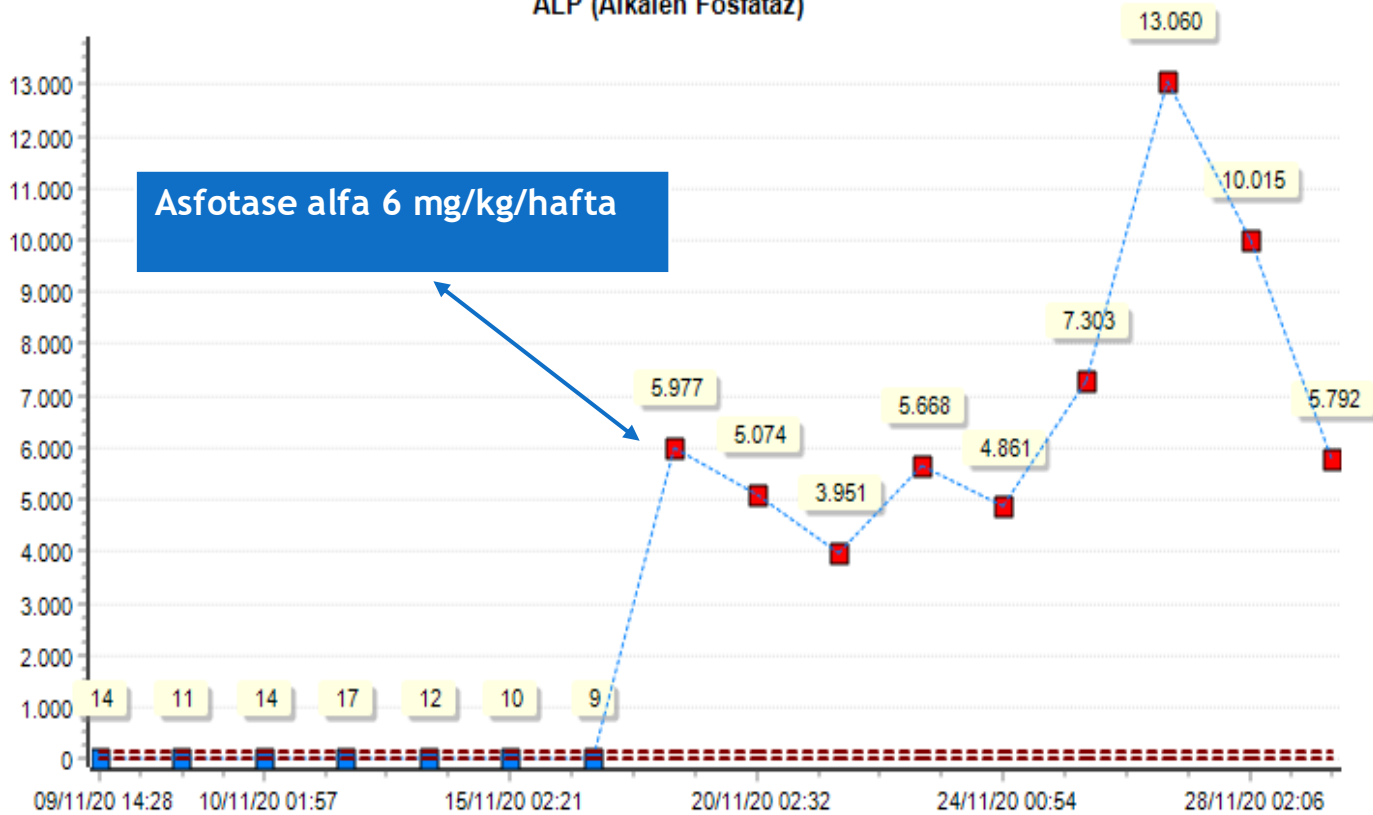
- ▶ Asfotase Alfa: Strensiq
- ▶ FDA Onayı (2015)
- ▶ Rekombinant insan TNSALP(doku non-spesifik alkale fosfataz)'dır.
- ▶ İskelet anormalliklerinin iyileşmesini arttırmasının yanında solunum ve motor fonksiyon bozukluğunu iyileştirdiği gösterilmiştir.



Klinik gidiş ve tedavi



ALP (Alkalen Fosfataz)



Sonuç olarak

- ▶ Hastalık hafif semptomlarla giden benign hastalıktan öldürücü formlara kadar geniş klinik spektrumda görülebildiği için özellikle kas iskelet sistemiyle ilgili semptomu ve / veya patolojik fizik muayene bulgusu olan hastalarda ***hiperkalsemi ve serum ALP düşüklüğü hipofosfatazya açısından uyarıcı olmalıdır.***

Teşekkürler...