

## D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNE BAĞLI MYELOFİBROSİS

Sevgi Başkan\*

Gönül Öcal\*\*

İlksen Turhanoğlu\*\*

D vitamininin kemik iliği kollagen metabolizmasında önemli görevleri olduğunu belirleyen pek çok gözlem mevcuttur (1,4,5,11,14). D vitamini eksikliği gösteren hastaların bir kesiminde D vitamini tedavisi ile düzelebilen myelofibrosis tanımlanmış, bunun yanı sıra çeşitli nedenlerle oluşan myelofibrosis olgularında 1,25 DHCC tedavisinin myelofibrosisle ilgili klinik ve laboratuvar bulgularının düzeltilmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (1).

D vitamini eksikliğine bağlı raşitizmin hala sorun oluşturduğu ülkemizde (10) konunun önemini bir kere daha ortaya koyabilmek amacı ile raşitizme sekonder myelofibrosis gösteren bir vakamızı sunmak istiyoruz.

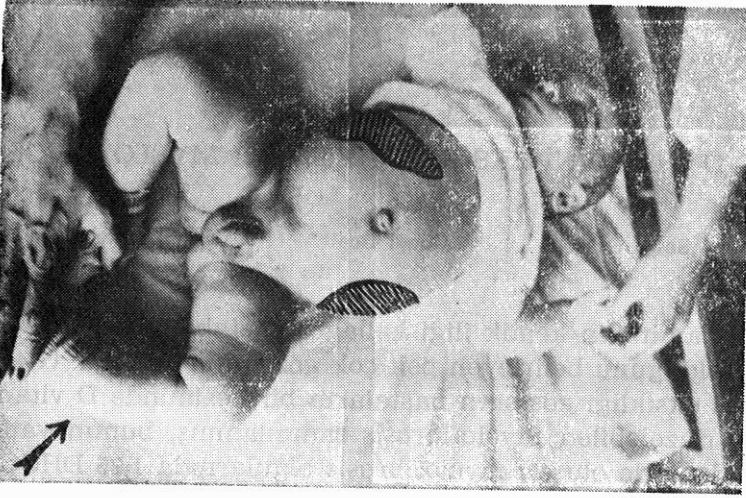
### VAKA TAKDİMİ :

12 aylık erkek bebek. Solukluk, karın şişliği, bacaklardaki döküntüler, fizik ve motor gelişme geriliği nedeni ile kliniğimiz endokrin ve metabolizma bölümüne getirildi.

Öyküsünden bebeğin 2 ay önce çocuk yuvasına bırakıldığı, anne ve babası arasında eş akrabalığı bulunduğu öğrenildi, beslenme öyküsü alınmadı. Fizik muayenesinde boy ve ağırlık olarak 5 ayın gelişim ölçülerine uyuyordu. İleri derecede soluk görünümlü, hipotonik bir bebektir. Kaput quadratum, raşitik tesbih, geniş fontanel, el bileklerinde genişleme gibi raşitizme uyan klinik bulgular, sol tibia da kırığa bağlı eğiklik vardı. Karın distandü olup, medioklavikuler hatta karaciğer kosta kenarını 6 cm, dalak 8 cm. geçiyordu (Şekil 1). Vücudunda yer yer özellikle alt ekstremitelerde peteşial döküntüleri mevcuttu. Hasta bu bulgularla anemi, raşitizm, purpurik döküntüler ve hepatosplenomegali bakımından tetkike alındı.

\* A.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

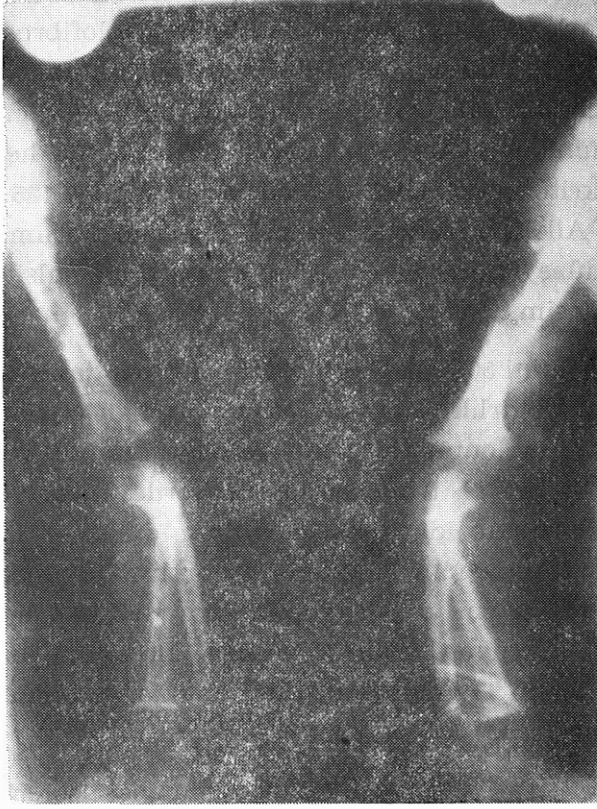
\*\* A.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı



Resim 1 : Karında distansiyon karaciğer, dalak büyüklüğü ve sol tibiada kırığa bağlı eğrilik.

Laboratuvar İncelemelerinde : Hemoglobin 7,5 gr/dl, hematokrit, % 23, eritrosit : 1.900.000/mm<sup>3</sup>, lökosit : 4600/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 43.000/m<sup>3</sup> bulundu. Periferik yaymada anizositoz, poikilositoz ve çok sayıda göz yaşı hücreleri görüldü. Kemik iliği aspirasyonu 4 kez denendi, tümünde ilik materyali alınamadı (kuru aspirasyon). Hemoglobin F % 6 olarak ölçüldü. Serum demiri 110 ugr/dl, total demir bağlama kapasitesi 435 ugr/dl, transferrin saturasyonu % 25, direkt coombs testi negatif olarak belirlendi. Hastanın kan proteinleri, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Serum kalsiyumu normal (10 mg/dl) fosforu düşük (2,5 mg/dl) alkalin fosfataz yüksek (300 mü/ml) olarak II. dönem raşitizm ile uyumlu bulundu. El-bilek grafisinde aktif raşitik bulgular mevcuttu. İskelet grafilerinde yaygın osteoporoz, metafizlerde genişleme ve düzensizlikler (Şekil 2) sağ humerus ve sol tibiada kırık saptandı.

Kemik iliği biopsi materyalinin incelenmesinde kemik iliği hücre popülasyonunda azalma, fibrozis ve retikülin boyası ile histoşimik incelemede retikülin ağında belirgin artış dikkati çekti ve myelofibrosis olarak raporlandı (Şekil 3 ve 4).



Şekil II : İskelet grafisinde yaygın osteoporoz, metafizlerde genişleme ve düzensizlikler, sağ humerusta kırık



Şekil III : Kemik iliği biopsi materyalinde retikülin liflerinde belirgin artış ve arada seyrek olarak retikülin lifleriyle çevrelenmiş kemik iliğinin hücresel elemanları (100 x H.E.)



Şekil IV : Retikülin boyası ile retikülin liflerindeki belirgin artış (100 x Retikülin boyası).

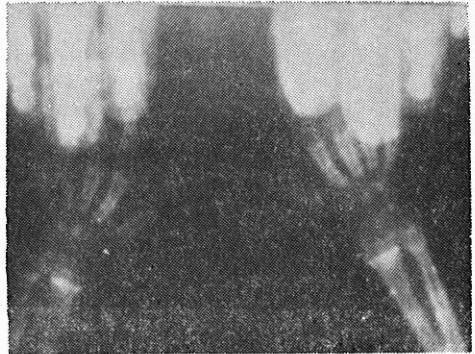
Bu bulgularla hasta raşitizme sekonder myelofibrosis olarak ele alındı. Depo D vitamini 600.000 Ünite olarak intramusküler uygulandı, anemisi için bir kan transfüzyonu yapıldı ve beslenmesi düzenlendi. D vitamini uygulamasını izleyen birinci ayda hemoglobinin 9.6 gr/dl, hematokrit % 30, lökosit  $10.600/\text{mm}^3$  trombosit  $125.000/\text{mm}^3$  olarak bulundu. Alkalen fosfataz yüksek değerini korumakla beraber serum fosfor düzeyi normalleşti, el bilek grafisinde kalsifikasyon hattı belirginleşti (Resim 5).

Depo D vitamini 300.000 Ünite olarak bir kez daha parenteral uygulandı. Haftalık ağırlık ve boy denetimleri ve kan sayımı değerlendirmelerinde klinik tablonun giderek düzeldiği gözlemlendi. Tedavinin ikinci hemoglobin 11 gr/dl, trombositler periferde küme ve kemik iliği normosellüler özellikte idi. Karaciğer 3 cm. dalak 4 cm., küçülmüştü. Bebek kliniğe yatışının 7. ayında taburcu olduğunda ağırlığında 3700 gr., boyunda 10 cm. artış sağlandı, fontaneli kapandı, yeni 8 dişi çıktı. Desteksiz oturuyor, sıralıyor ve destekle adımlıyordu. Taburcu olurken hemoglobin 11.4 gr/dl, alkalen fosfataz 6.4 mü/kml, el bilek grafisi normaldi (Şekil 6).

Myelofibrosise at bulguların raşitizm tedavisi ile gerilemesi tanıyı destekledi.



Resim V : İlk kez D vitamini tedavisinden sonra el-bilek grafisinde kalsifikasyon hattında belirginleşme.



Resim VI : Tedavi sonucunda normale dönmüş el-bilek grafisi.

## TARTIŞMA

Myelofibrosis idiopatik olabildiği gibi malign hastalıklar, tüberküloz osteoskleroz, Gaucher hastalığı, raşitizm gibi hastalıklara ve toksik maddelere sekonder olarak da gelişebilmektedir. Primer veya idiopatik myelofibrosis genellikle yetişkinlerde görülmekte ise de çocuklarda da bildirilmektedir (12). Takdim edilen hasta gösterdiği pansitopeni, hepatosplenomegali, raşitizm bulguları, kemik iliğindeki myelofibrotik değişiklikler ve bu bulguların D vitamini tedavisine olumlu yanıt vermesiyle raşitizme sekonder myelofibrosise örnek oluşturmaktadır.

Raşitizm ve myelofibrosis beraberliği ilk kez 1964 yılında Say ve Berkel tarafından «Bir bebekte idiopatik myelofibrosis» adıyla yayınlanmıştır (8). Bu makalede takdim edilen 7.5 aylık bebekte görülen myelofibrosis idiopatik olarak yorumlanmışsa da bebeğin belirgin raşitik bulguları olduğu dikkati çekmektedir (8). İki yıl sonra Cooperg ve Singer D vitamini eksikliğine bağlı reversibl myelofibrosis tanımlamışlardır (3). Özsoylu ve arkadaşları 1976 yılında 30 aylık bir period içinde raşitizme sekonder myelofibrosis gösteren onbir olgu bildirmişlerdir (11). Yetkin ve arkadaşları farklı şiddetle raşitizm ve hematolojik bulguları olan hastalarda kemik iliği değişikliklerini araştırmış, raşitizm bulguları, anemi ve myeloid metaplazi gösteren beş olguda kemik iliğinde retikülin boyası ile 2 (+) ile 4 (+) arasında değişen retikülin fibril artımı saptamışlardır. Hafif raşitik bulguları olan anemisi belirgin olmayan olgularda bile kemik iliğinde hafif ölçüde myelofibrosis bulguları görüldüğünü bildirmişlerdir (13,14).

Dvitamininin aktif formu olan 1,25 Dihidroksikolekalsiferolün (Calcitriol) mineral ve iskelet metabolizmasındaki etkisi iyi bilinmektedir. Klasik mineral metabolizmasındaki rolünün yanı sıra calcitriolün hematopoetik doku üzerinde biyolojik etkinliğini gösteren birçok klinik gözlem mevcuttur (5). Kalsitriolün kemik iliği stem cell hücrelerinin farklılaşmasında düzenleyici rolünün yanı sıra immün sistem ve endokrin sistemler üzerinde de etkili olduğu, non spesifik immün yanıtların regülasyonunda rol oynadığı, eksikliğinde makrofaj ve

polimorf nükleer lökositlerin göçü ve fagositik aktivitesinin azaldığı bildirilmektedir (5,6). Kronik böbrek yetmezliği gösteren bazı hastalarda da myelofibrosis gelişebildiği bildirilmektedir. Bu olgularda gelişen raşitik osteodistrofinin ve sekonder hiperparatiroidinin myelofibrosisten sorumlu olduğu düşünülmüştür. Kronik böbrek yetmezliğinde oluşan ağır anemide gelişen myelofibrosis de katkısı olmaktadır (8).

Takdim ettiğimiz olguda myelofibrosis ve aneminin D vitamini tedavisi ile düzelmiş olması D vitamini eksikliğine bağlı raşitizme sekonder bir myelofibrosis olgusu tanısını desteklemiştir.

Raşitizm gösteren tüm olgularda hematolojik bulgular ayrıntılı olarak değerlendirilmeli özellikle anemi gösteren olgularda diğer nutrisyonel anemi nedenlerinin yanısıra myelofibrosis de etkili olabileceği gözönünde tutulmalıdır.

Bu vakalarda myelofibrosis ile ilgili klinik bulgular belirgin olmasa da, Yetkin ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi (13,14) kemik iliği biopsi materyalinin histoşimik incelemesinin yapılması ile sıklığın bildirilenden daha fazla olduğunun gösterilmesi mümkündür.

## ÖZET

Myelofibrosis kemik iliğinin hiposellülaritesi, fibroz elemanlarının artımı ve myeloid metaplazi olarak bilinen ekstramedüller hematopoiesisi yansıtan hepatosplenomegali ile karakterize bir klinik tablodur. Daha çok yetişkinlerin bir hastalığı olan primer myelofibrosis çocuklarda nadir olarak görülmekte ve bu yaş grubunda bildirilen olguların büyük bir kesimini sekonder myelofibrosis oluşturmaktadır. 1,25 Dihidroksikolekalsiferolün (1,25 DHCC) kemik mineralizasyonundaki etkisi kadar hematopoetik doku üzerindeki etkisi de dikkati çekmektedir. D vitamini eksikliği ile birlikte olabilen myelofibrosis olguları giderek artan sayıda bildirilmektedir. D vitamini eksikliğine bağlı raşitizme sekonder myelofibrosis tanısı alan ve tüm bulguları D vitamini tedavisi ile düzelen on iki aylık bir olgu takdim edildi.



## SUMMARY

### Vitamin D-Deficiency Rickets and Kmyelofibrosis

Myelofibrosis which is known as myeloid metaplasia is characterized by hypocellularity and fibrosis of the bone marrow. The disease is almost always associated with an enlarged liver and spleen as a result of 'extramedullary hemotopoesis.

Idiopathic myelofibrosis is a disorder and is relatively more frequent in adults. In children secondary myelofibrosis accounts most of the cases. The importance of 1,25 DHCC on mineral metabolism is well known, and it is also known that calcitriol is effective on hematopoietic system. Rickets and secondary myelofibrosis according to vitamin D deficiency has been reported in increasing number.

In this report a patient with rickets and secondary myelofibrosis according to vitamin D deficiency whose findings are reversible by vitamin D treatment is described.

## KAYNAKLAR

1. Arlet PH Nicodeme R A Done D Fournier D Delsol G Talle Y : Clinical evidence for 1,25 Hydroxychole calciferol action in myelofibrosis. *Lancet* 1 : 1013, 1984.
2. Boxer : Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med.* 137 : 588-90, 1977.
3. Brovall C Mitchell H Saral R Santos GV Cıvın CI : Acute myelofibrosis in the child. *J. Pediatr.* 103 : 91, 1983.
4. Cooper AA Singer OP : Reversible myelofibrosis due to vitamin D deficiency rickets. *Can. Med. Assoc. J.* 94 : 392-95, 1966.
5. Editorial : Vitamin D and the lymphomedullary system. *Lancet* 1 : 1105-9, 1984.
6. Manopolas S Deftos LJ : The vitamin D endocrine system and the hematolymphopoietic Tissue. *Ann. Intern. Med.* 100 : 144-6, 1984.
7. Lau S Ramsay NKC Smit II CM KacKenna R Kersey JH : Spontaneous resolution of severe childhood myelofibrosis. *J. Pediatr.* 98 : 585-88, 1981.
8. Say B Berkel İ : Idiopathic myelofibrosis in an infant. *J. Pediatr.* 64 : 580-85, 1964.

9. Schlackman N Green AA Naiman JL : Myelofibrosis in children with chronic renal insufficiency. J. Pediatr. 87 : 720-24, 1975.
10. Öcal G Berkin R Abal G Turhanoglu İ Usta N : Süt çocukluğu döneminde güncelliğini koruyan D vitamini yetersizliğine bağlı raşitizm sorunu. Hacettepe Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 26 : 39-44, 1983.
11. Özsoylu Ş Rizz GM Hasanoglu E : Anemia in rickets due to vitamin D-deficiency. Türk. J. Pediatr. 18 : 25-34, 1976.
12. Yetkin S Özsoylu Ş : Myeloid metaplasia in vitamin D deficiency Rickets. Scand. J. Hematol. 28 : 180-85, 1982.
13. Yetkin S Özsoylu Ş Ruacan Ş Tekinalp G Çağlar M : Vitamin D yetersizliği raşitizm ve myelofibrosis. T. Kl. Tıp Bil. Araştırma Der. 5 : 445-48, 1987.
14. Yetkin S Özsoylu Ş Ruacan Ş Tekinalp G Sarıalioglu F : Vitamin D deficiency rickets and myelofibrosis. J. Pediatr. 114 : 213-7, 1989.