






Vitamin D-dependent rickets type IIA caused by a novel missense variant in the VDR gene and successfully treated via peripheral route

 Fatma Dursun,¹  Özlem Akgün Doğan,²  Nelgin Gerenli,³  Şerife Ece Ulu,¹
 Heves Kırmızıbekmez¹

¹Department of Pediatric Endocrinology, University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Pediatric Genetic, University of Acıbadem, İstanbul, Turkey

³Department of Pediatric Gastroenterology, University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Vitamin D-dependent rickets type IIA (VDDR2A) is a vitamin D receptor (VDR) defect caused by mutations in the VDR gene. Patients with VDDR2A have no response to oral calcium and are usually treated with intravenous calcium via a central route. However, the central catheter is associated with significant complications such as central catheter infection. An 18-month-old male presented with the clinical and laboratory findings of rickets. Genetic analysis revealed a novel previously unreported pathogenic variant ([c.460C>T] p. [Arg154Trp]) on the VDR gene. The patient was successfully treated with intravenous calcium therapy via the peripheral route. The 12-month intravenous therapy provided significant clinical and radiographic improvements.

Keywords: peripheral intravenous calcium therapy; VDR gene; vitamin D-dependent rickets type IIA.

Cite this article as: Dursun F, Akgün Doğan Ö, Gerenli N, Ulu ŞE, Kırmızıbekmez H. Vitamin D-dependent rickets type IIA caused by a novel missense variant in the VDR gene and successfully treated via peripheral route. Jour Umraniye Pediatr 2022;2(1):24–28.

ORCID ID

F.D.: 0000-0003-4880-8175; Ö.A.D.: 0000-0002-8310-4053; N.G.: 0000-0002-2395-163X; Ş.E.U.: 0000-0001-6844-5653; H.K.: 0000-0002-8663-3452

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, İstanbul, Türkiye

Received (Başvuru tarihi): 14.12.2021 **Accepted (Kabul tarihi):** 08.02.2022 **Online (Online yayınlanma tarihi):** 15.04.2022

Correspondence (İletişim): Dr. Fatma Dursun. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.

Phone (Tel): +90 505 267 14 03 **e-mail (e-posta):** fatmadursun54@yahoo.com

© Copyright 2022 by Istanbul Provincial Directorate of Health - Available online at www.umraniyepediatri.com

Vitamin D reseptör genindeki yeni missense mutasyonun neden olduğu ve intravenöz yolla başarıyla tedavi edilen vitamin D bağımlı rikets tip 2A

ÖZET

Vitamin D bağımlı rikets tip 2A, VDR genindeki mutasyonun yol açtığı vitamin D reseptör defektidir. Vitamin D bağımlı rikets tip 2A'lı hastalar oral kalsiyuma yanıtıdır ve santral kateter yolu ile intravenöz kalsiyum verilerek tedavi edilir. Bununla birlikte santral kateter enfeksiyonu gibi önemli komplikasyonlarla ilişkilidir. Burada, klinik ve laboratuvar bulguları ile 18 aylık rikets tanılı erkek hasta sunuldu. Genetik analizinde VDR geninde daha önce bildirilmeyen yeni bir varyant saptandı ([c.460C>T] p. [Arg154Trp]). Hasta periferik kateter ile verilen 12 aylık kalsiyum tedavisi ile başarılı şekilde tedavi edilerek, önemli ölçüde klinik ve radyolojik iyileşme sağlandı.

Anahtar Kelimeler: Periferik intravenöz kalsiyum tedavisi; VDR geni; vitamin D bağımlı rikets tip 2A.

GİRİŞ

Vitamin D bağımlı rikets tip 2A (VDBR2A) hipokalsemi, yüksek alkalin fosfataz (ALP), normal 25(OH)D ve çok yüksek 1,25(OH)2D düzeyi ile karakterize genetik rikets nedenlerinden biridir. VDBR2A, 1,25(OH)2D direncine yol açan vitamin D reseptör genindeki (VDR) homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyonlarla ilişkili otozomal resesif nadir bir hastalıktır (1, 2). Şu ana kadar çeşitli etnik gruplardan 70 farklı mutasyon bildirildi (3). Mutasyonların birkaç tanesi ligand bağlayıcı domain (LBD) iken, çoğunluğu DNA bağlayıcı domain (DBD) olarak ortaya çıkmıştır (4). DBD mutasyonlu çoğu hastada sıklıkla alopesi de bulunur (5).

VDBR2A'lı hastaların tedavisi henüz standardize edilmemiştir. Kalsiyumun bağırsaklardan emiliminde en önemli parametre vitamin D'nin yeterli ve aktif olmasıdır. Bu hastalarda vitamin D reseptör düzeyinde mutasyon olduğu için oral verilen kalsiyum yeterince emilememekte, intravenöz kalsiyuma özellikle ilk tanı döneminde ihtiyaç duyulmaktadır. Oral kalsiyum ve kalsitriol tedavisi erken dönemde yeterli olmamaktadır. Hochberg ve ark. (6) santral yoldan intravenöz (IV) kalsiyum ile tedavi edilen VDBR2A'lı çocuk hastalar bildirmiştir. Bu tedavi ile riketsin bulgularının dramatik şekilde iyileşmesine rağmen hastalarda sık santral kateter ilişkili enfeksiyon izlenmektedir. Dolayısıyla VDBR2A için santral kateter ile uygulanan tedaviden daha güvenli ve pratik yollar gereklidir. Birkaç çalışmada oral ya da periferik yoldan IV verilen kalsiyum tedavisinin serum kalsiyum seviyelerini düzenlediği ve riketsin bulgularını iyileştirdiği gösterilmiştir (2, 7, 8).

Genetik analizinde VDR geninde yeni bir homozigot LBD varyantı saptanan, periferik yoldan uygulanan aralıklı IV kalsiyum tedavisinden, yan etki olmadan yarar gören VDBR2A'lı bir çocuk hastayı sunmayı amaçladık.

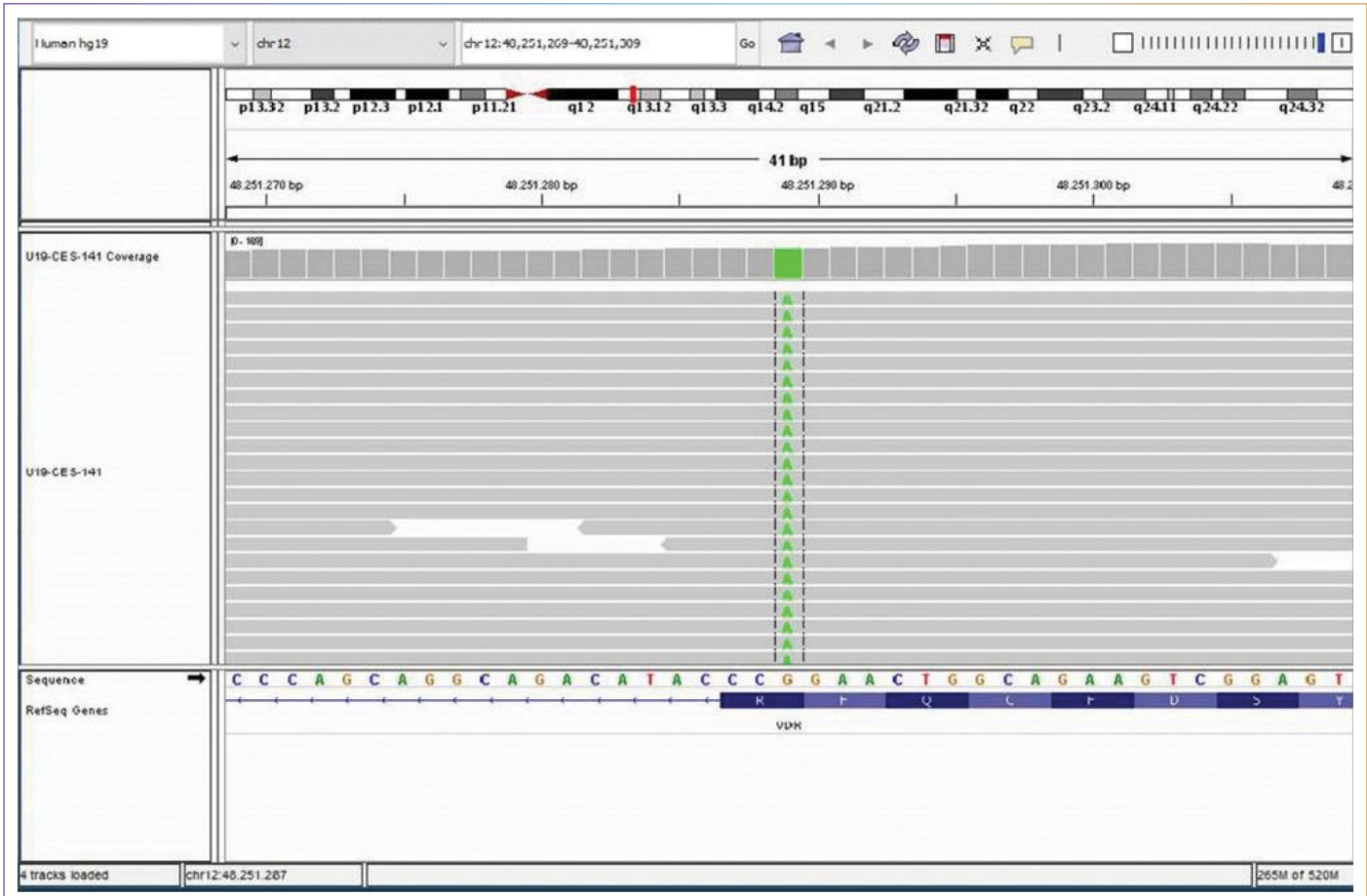
OLGU SUNUMU

On sekiz aylık erkek hasta yürüme bozukluğu ve hipokalsemi ile başvurdu. Yaşamının altıncı ayından itibaren var olan ishal bulgusundan ötürü çocuk gastroenteroloji tarafından yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinin normal olduğu



Şekil 1. Hastanın radyolojik bulguları. (a, b); başvuruda el bilek ve diz röntgenlerinde metafizde düzensizlik ve epifizde genişleme görüldü. (c, d); on iki aylık intravenöz kalsiyum tedavisinden sonra raşitik bulgularda iyileşme görülmektedir.

ve alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde anormallik saptanmadığı tespit edildi. Devam eden ishalin inek sütü alerjisine bağlı olduğu düşünülerek amino asit bazlı mama başlandığı ve kısmi iyileşme sağlandığı görüldü. Hasta-



Şekil 2. VDR geninin integratif genomik görüntülemesinde, hastamızın c.460C>T homozigot mutasyonu gösterilmiştir.

nın öyküsünden 38 gestasyonel haftasında, 3800 gram, normal spontan vajinal yoldan doğduğu, anne ve babasının birinci derece kuzen evliliği yaptığı öğrenildi. Hastanın başvurusunda kilosu 8500 gram (-2,4 standart deviasyon skoru [SDS]) boyu 75 cm (-2,2 SDS) idi. Fizik muayenesinde frontal bossing, el ve ayak bileklerinde metafizyel genişleme saptandı. Nörolojik muayenesi ve diğer sistemik muayeneleri normaldi. El bileği X-ray grafisinde raşitik bulgular gözlemlendi (Şekil 1a, b). Alınan tetkiklerinde D vitamini eksikliği ile uyumlu olarak 25(OH) D seviyesi 11 ng/mL saptandı ve nutrisyonel rikets tedavisi olarak 3000 ünite oral vitamin D3 uygulandı. 25(OH)D düzeyindeki önemli artışa rağmen hastanın hipokalsemik ve hipofosfatemik kalması, yüksek doz D vitaminine rağmen düzelme olmaması nedeniyle vitamin D bağımlı rikets nedenlerinden biri olabileceği düşünüldü. Hasta kalsitriol 75 ng/kg/gün ve günde dört kez IV kalsiyum glukonat (9 mg/kg/doz) ile tedavi edildi. Normal kalsiyum ve parathormon (PTH) seviyelerine ulaştıktan sonra hasta kalsitriol ve oral kalsiyum tedavileri ile taburcu edildi. Ancak üçüncü ay izleminde sol bacağına alt kısmında şişlik saptandı. X-ray görüntülemeye proksimal tibia da fraktür görüldü. Laboratuvarında hipokalsemi, hipofosfatemik ve artmış PTH, ALP seviyeleri belirlendi. İdrar kalsiyum/kreatinin oranı 0,02 idi (0,05–0,3). Uygulanan oral kalsiyum ve kalsitriolün artan dozlarına rağmen klinik ve laboratuvar

iyileşme gözlenmedi. 1,25(OH)2D seviyesi uyumsuz sınırdaki yüksek olması nedeniyle hastada genetik rikets tiplerinden biri olan VDBR2A düşünüldü ve aileden aydınlatılmış onam alındıktan sonra genetik analiz çalışıldı. Genetik analizde önceden bildirilmeyen VDR geninde yeni patojenik missense homozigot varyant saptandı ([c.460C>T] p. [Arg154Trp]) (Şekil 2). VDBR2A tanısının doğrulanmasından sonraki dört aylık takibinde oral yüksek doz kalsitriol (1 µg/kg/gün) ve oral kalsiyum (5 g/gün elementer kalsiyum) tedavisine ek olarak, hastaneye yatırılarak haftada iki gün altı saatte bir periferik yoldan IV kalsiyum glukonat (9 mg/kg/doz elementer kalsiyum) uygulandı. Takiplerinde hastaya yüksek doz kalsitriol, oral kalsiyum ile 16 kür IV kalsiyum glukonat infüzyonu uygulandı. Yedinci ay takibinde serum PTH ve ALP seviyeleri düşmeye başladı ve X-ray grafilerinde rikets bulgularının belirgin şekilde iyileştiği görüldü (Şekil 1c, d). Takiplerinin devamında IV kalsiyum glukonat infüzyonları, haftada bir gün ve günde dört kez periferik yoldan uygulanmaya geçildi, yüksek doz kalsitriol ve oral kalsiyum tedavisine devam edildi. Kalsiyum ekstrasvazasyonu ve başka bir yan etki gözlenmedi. Serum kalsiyum ve PTH seviyeleri sırasıyla 8–8,7 mg/dL ve 50–100 pg/mL arasında seyretti. On iki aylık IV tedaviyle önemli klinik ve radyolojik iyileşme sağlandı ve bu süreçte 13 cm boyu uzadı. Hastanın ishal şikâyeti tekrarlamadı.

Genetik analiz

Hastanın olası tanısının moleküler etyolojisini belirlemek için klinik ekson sekansı planlandı. Periferel kandan QIAamp DNA Mini (Qiagen) kit standart protokollerine uygun olarak otomatik DNA izolasyonu çalışıldı. Test kapsamında dizileme, Illumina V2 kimyasalları kullanılarak SOPHIA Clinical Exome Solution kullanılarak Illumina Next Seq 500 platformunda yapıldı. Varyantların yorumlanması 2015 ACMG standartları ve kılavuzlarına göre yapılmıştır (9). Daha önce hastalıklarla ilişkilendirilen mutasyonları araştırmak için İnsan Gen Mutasyon Veritabanı (HGMD) ve ClinVar veritabanları kullanıldı. Hasta örneğinde, VDR geni (NM_000376), s. (Arg154Trp), c.460C>T missense homozigot varyantı tespit edildi. Silico tahmin algoritmalarının çoğu (MutationTaster, SIFT, DANN, GERP) bu varyantın protein düzeyinde (PP3) zararlı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Varyant, ClinVar ve HGMD gibi veri tabanlarında rapor edilmemiştir. Yukarıda açıklanan kanıtlar (PM1, PM2, PP2 ve PP3) ve hastanın klinik bulguları göz önüne alındığında, tanımlanan varyant yeni olası patojenik varyant olarak sınıflandırıldı. Segregasyon analizinde ebeveynlerin aynı mutasyon için heterozigot olduğu belirlendi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, genetik analizle VDR geninin LBD'de yeni missense varyant saptanan 18 aylık erkek hasta sunuldu. VDBR2A bağırsaktan vitamin D bağımlı kalsiyum emilim eksikliği ve buna bağlı olarak PTH seviyelerindeki artışla karakterizedir. Sekonder hiperparatiroidizm ve hipofosfatemiden dolayı kemiklerde raşitik değişiklikler ortaya çıkar (2, 7). Raşitik değişiklikleri tersine çevirmek için yüksek doz oral kalsitriol, kalsiyum ve kalsiyum absorpsiyonunun vitamin D bağımsız yolağı için IV kalsiyum infüzyonu kullanılabilir (10). Ancak VDBR2A tanılı çoğu hasta yüksek doz oral kalsiyum tedavisine dirençlidir ve bu hastalarda rikets tedavisi için IV kalsiyum gereklidir. Bizim hastamız da oral kalsiyum ve yüksek doz kalsitriol tedavisine yeterli yanıt vermediği için IV kalsiyum başlandı.

Kalsiyum infüzyonu klasik olarak santral kateter aracılığıyla uygulanır. Ancak bu santral kateter enfeksiyonu gibi hayati komplikasyonlara yol açar (2). Ayrıca santral kateterin genel anestezi altında her 14 günde bir değiştirilmesi gereklidir. Santral kateter ilişkili risklerden ötürü birkaç çalışmada IV kalsiyum tedavisinin periferel ven yoluyla uygulanmasına yönelik yeni terapötik rejimler bildirildi (2, 7). Ersoy ve ark. (2) periferel ven yoluyla IV kalsiyum infüzyonunu aralıklı uyguladı (her ay art arda beş gün). Ayrıca Abalı ve ark. (7) ayaktan takip edilen hastalara haftada üç gün periferel ven yoluyla kalsiyum verdi. Malloy ve ark. (5) IV kalsiyum ile bazı önemli klinik sonuçlar bildirmişlerdir. Birincisi, PTH bir sonraki IV infüzyondan sonra yükselebilir. Bizim hastamızda da infüzyon öncesi PTH değerleri başlangıçta yüksek iken daha sonra düşmeye başladı. İkincisi IV infüzyona bağlı nefrokalsinozis riskidir. Bizim hastamızda rutin yapılan üriner sistem ultrasonografilerde nefrokalsinozis saptanmadı. Son olarak da IV kalsiyum infüzyonu sonrası fosfor düzeylerinin düşebileceği bildirilmiştir. Hastamızın takiplerinde tedrici olarak fosfor düzeyleri PTH düzeylerinin düşmesine paralel olarak yükselme eği-

limindedir. Sonuç olarak, VDBR2A tanılı hastamız periferel yolla uygulanan IV kalsiyum glukonat infüzyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edildi ve yan etki izlenmedi.

Hastamızın genetik analizinde daha önceden bildirilmeyen VDR geninde yeni patojenik missense homozigot varyant saptandı ([c.460C>T] p. [Arg154Trp]). Bu patojen varyant LBD'de idi. Şimdiye kadar bildirilen varyantların çoğunluğu DBD saptanmıştır ve bu hastalarda sıklıkla alopesi de eşlik eder (5). Alopesi eşlik eden hastaların kliniğinin daha ağır olduğunu belirten olgular bildirilmiştir (2). Fakat her zaman genotip-fenotip korelasyonu olmayabilmektedir (2). Bizim hastamızın mutasyonu LBD olduğu için alopesi yoktu. Fakat alopesisi olmadığı halde oral kalsiyum ve yüksek doz kalsitriole yanıt alamadık ve IV kalsiyum infüzyon ihtiyacı oldu.

SONUÇ

Bu çalışmada, VDR geninde yeni missense varyanta sahip VDBR2A tanısı alan bir olgu sunuldu. Hastaya oral kalsitriol ve kalsiyum tedavisine ek olarak, haftada bir gün altı saatte bir periferel yoldan verilen IV kalsiyum glukonat infüzyonu ile klinik ve laboratuvar olarak başarı sağladık. Böylece bu hastalar, santral kateterin neden olduğu enfeksiyon riskine maruz kalmadan güvenle tedavi olabilmektedir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazarlık Katkıları: Fikir – FD, ÖAD, HK; Tasarım – FD, ÖAD, ŞEU; Denetleme – FD, ÖAD, HK, NG; Veri toplanması ve/veya işlemesi – FD, NG, ÖAD, ŞEU; Analiz ve/veya yorum – FD, ÖAD, NG, HK; Literatür taraması – FD, HK, NG, ŞEU; Yazıyı yazan – FD, HK, ŞEU, NG, ÖAD; Eleştirel inceleme – FD, HK.

Informed Consent: Written, informed consent was obtained from the patient's family for the publication of this case report and the accompanying images.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Authorship Contributions: Concept – FD, ÖAD, HK; Design – FD, ÖAD, ŞEU; Supervision – FD, ÖAD, HK, NG; Data collection and/or processing – FD, NG, ÖAD, ŞEU; Analysis and/or interpretation – FD, ÖAD, NG, HK; Literature review – FD, HK, NG, ŞEU; Writing – FD, HK, ŞEU, NG, ÖAD; Critical review – FD, HK.

KAYNAKLAR

1. Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic causes of rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2017;9(Suppl 2):88–105.
2. Ersoy B, Kiremitci S, Isojima T, Kitanaka S. Successful intermittent intravenous calcium treatment via the peripheral route in a patient with hereditary vitamin D-resistant rickets and alopecia. Horm Res Paediatr 2015;83:67–72.
3. Human Gene Mutation Database. Available at: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>. Accessed May 12, 2020.

4. Kittaka A, Kurihara M, Peleg S, Suhara Y, Takayama H. 2 alpha-(3-hydroxypropyl)- and 2 alpha-(3-hydroxypropoxy)-1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 accessible to vitamin D receptor mutant related to hereditary vitamin D-resistant rickets. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2003;51:357–8.
5. Malloy PJ, Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin D action. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:93–106.
6. Hochberg Z, Tiosano D, Even L. Calcium therapy for calcitriol-resistant rickets. *J Pediatr* 1992;121:803–8.
7. Abalı S, Tamura M, Turan S, Atay Z, Isguven P, Güran T, et al. Hereditary vitamin D-resistant rickets: A report of four cases with two novel variants in the VDR gene and successful use of intermittent intravenous calcium via a peripheral route. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33:557–62.
8. Weisman Y, Bab I, Gazit D, Spierer Z, Jaffe M, Hochberg Z. Long-term intracaval calcium infusion therapy in end-organ resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. *Am J Med* 1987;83:984–90.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med* 2015;17:405–24.
10. Ma NS, Malloy PJ, Pitukcheewanont P, Dreimane D, Geffner ME, Feldman D. Hereditary vitamin D resistant rickets: Identification of a novel splice site mutation in the vitamin D receptor gene and successful treatment with oral calcium therapy. *Bone* 2009;45:743–6.