

D HİPERVİTAMİNOZUNA BAĞLI İNFANTİL HİPERKALSEMİ

Doç. Dr. Selahattin Peşkirioğlu*,/Doç. Dr. Şakir Tanındı**/
Dr. Armağan Başlı***/ Dyt. Nurhan Akçora****

Giriş

Serum kalsiyum (Ca) konsantrasyonunun % 12 mg. veya daha yukarı olduğu hallere hiperkalsemi denmektedir. Hiperkalsemiler klasik olarak sebeplerine göre şöyle sınıflandırılırlar :

I — Kemik Yıkımının Artması : Hiperparatiroidizm (Primer veya Sekonder), Kemik Metastazı yapan Tümörler, Myeloma, Ektopik Paratiroid Sendromu, Paget Hastalığı, Hipertiroidizm.

II — İntestinal Ca Absorbsiyonunun Artması : Sakoidozis, Süt-Alkali Sendromu.

D vitamininin normal Ca metabolizması için gerekli olduğu 40 yıldan beri bilinmektedir. Diğer taraftan D vitamininin yüksek dozlarda tehlikeli potansiyele sahip olduğuda malumdur. Esasında D vitamininin emniyetle kullanılma hudutları oldukça geniştir, yalnız çok yüksek dozlar toksikdir.

Amerika Pediatri Akademisi Beslenme Komitesi (2), Amerika Ulusal Bilimler Akademisi, Ulusal Yiyecek ve Beslenme Araştırma Kurulu (3) ve Kanada Beslenme Konseyi (4) çeşitli yaşlar için D vitamini ihtiyacını ve toksik değerlerini tespit etmişlerdir. Tespit edilen D vitamini ihtiyacı prematüreler, infantlar, çocuklar, adolesanlar ve hatta hamileler, laktasyondaki anneler için günde 400 International Unit (IU) dir.

* Gülhane As. Tıp Ak. Çocuk Sağ. ve Hast. Kl. Drk. Doç. Tbp. Kd. Alb.

** Gülhane As. Tıp Ak. Çocuk Sağ. ve Hast. Kl. Doç. Tbp. Kd. Alb.

*** Gülhane As. Tıp Ak. Çocuk Sağ. ve Hast. Kl. Asist. Hv. Kd. Yzb.

**** Yüksek İhtisas Hastanesi Diyetisyeni.

Sonradan etyolojisinde D vitaminin bulunduğu bilinen infantil hiperkalsemi, ilk olarak 1952 yılında Lightwood ve Payne tarafından bir grup bebekte görülmüş ve sebebi izah edilemeyen (İdyopatik) hiperkalsemi olarak bildirilmiştir (5, 6, 7). İnfantil hiperkalsemi klinik, laboratuvar ve prognozlarına göre hafif ve ağır olmak üzere iki grup altında sınıflandırılmıştır.

İngiltere'de 1956 da 200 vakada (8), Deutch ve Senturia (10), Daeschner ve Daeschner (11) birkaç vakada, Bongiovanni ve arkadaşlarında (12) üç vakada, genellikle inek sütü ile beslenen ve günde ortalama 1500 IU. D vitamini alan bebeklerde idyopatik hiperkalsemi tespit etmişlerdir.

Hafif tipinde karakteristik olarak fiziksel gelişme geriliği vardır, genellikle başlangıç 3—7 aylarda aniden olur, tedaviyle hatta tedavisiz olarak normale dönebilir. Bazen akut hiperkalsemik fazda ölen hastalar olmuştur.

Ağır tipinde ileri derecede gelişme geriliği, karakteristik «Elfin» şeytan yüzü, renal fonksiyon bozukluğu, şaşılık, ağır zeka geriliği, kafa kaidesinde ve uzun kemik metafizlerinde aşırı Ca birikmesi, çeşitli derecelerde aortik sistolik sufl mevcuttur, prognozu ağırdır. Mental, renal ve kardiovasküler hadiseler iyi tedaviye rağmen geri dönmezler. Hastaların büyük bir kısmı ölür (13).

Bu yazıda hiperkalsemi tanısı konan bir vaka üzerinde yapılan incelemeler anlatılmaktadır.

Vaka

Sekiz yaşındaki kız çocuk 10 aylıktan itibaren çeşitli şikayetlerle müteaddit defalar kliniğimize müracaatla yatırılmış veya ayaktan takip edilmiş ve edilmektedir.

Çocuğun, doğumdan itibaren çocuk doktoru tarafından kontrol edildiği, 3 aylıktan itibaren birer ay ara ile 3 defa D vitamini ampul enjekte edildiği, iki defa oral ViDe 3 ampul içerildiği, 4 şişe vitabiol içinde D₂ oral kullandığı, bundan sonra şikayetlerinin başladığı öğrenildi.

10 aylıkken, 1 aydır devam eden ateş, huzursuzluk, çok su içme, sık idrara çıkma ve kabızlık şikayetleri ile kliniğimize yatırıldı, üriner sistem enfeksiyonu tanısı ile 40 gün süren tedavi yapıldı ve iyileşme ile taburcu edildi. Hastaneye yattığında 10 kg., çıkarken 7 kg. idi. Taburcu olduktan sonra ateşin subfebril olarak 2 ay devam etti.

ği ve sonra düştüğü, 14 aylıkken ağılarken sağ gözünün kapanmadığı ve 1 hafta içinde düzeldiği, bu defa diğer gözün kapanmadığı, birkaç ay bu tablonun devam ettiği bunu takiben sol fasial paralizi belirtilerinin ortaya çıktığı, 2—3 ay sürüp kendiliğinden düzeldiği, 1—2 ay sonra aniden sağ gözün içe kaydığı, bu durumun 1 ay kadar devam edip yavaş yavaş düzeldiği, 4-5 aylık bir aradan sonra, 26 aylıkken sağ gözün tekrar içe kaydığı, 28. Ayda çocuğun görmediği öğrenildi.

Çocuğun bu geçen aylar süresince devamlı huzursuz (irritabl) olduğu, geceleri uyuyamadığı, devamlı ağladığı bildirildi. Huzursuzluğun hastanın uzun süre dışarıda güneşe maruz kaldığı günlerde özellikle daha fazla olduğu belirtiliyordu. Ailenin ifadesine göre uyku ve sedasyon için kullanılan ilaçlar başarısız olmuştu ve huzursuzluğu gittikçe artıyordu.

Öz Geçmişi : Prenatal dönemde annenin 1 şişe kalsiyum kullandığı, doğumun miadında olduğu, 4,5 kg. doğduğu, motor ve mental gelişmenin normal olduğu, 2,5 yaşına kadar günde 1,5 kg. süt içtiği, çocuk felci ve DBT karma aşılarının tam yapıldığı, çocukluk hastalığı geçirmediği öğrenildi.

Aile Hikâyesi : Anne 38, baba 41 yaşında, akrabalık yok. Babanın kardeşlerinde, anne ve babasında guatr mevcut, bazıları ameliyat olmuş, aile hikayesinde başkaca ilginç durum tespit edilemedi.

Fizik Muayene, Laboratuvar Bulguları, Teşhis ve Tedavi : Hasta huzursuz, sık sık ağlıyor, ağırlık 10 kg. (3 persentilin altında), boy 86 cm. (20 pensentilin altında), baş çevresi 45,5 cm. (3 persentilin altında), ateş 36,5°C, kan basıncı 12/60 mmHg, nabız 120/dk., her iki göz ekzoftalmik (Şekil 1—2), her iki pupilla midriatik, ışık refleksi çok az, gözdiplerinde optik atrofi, kulak zarlarında hiperemi tesbit edilmiş olup diğer sistemler normal bulunmuştur.

Rutin idrar ve kan bulguları, beyin omurilik sıvısı normal değerlerde, SGOT-20Ü., SGPT-25Ü., Kolesterol % 208 mg., Total lipid % 580 mg., NPN - % 60 mg., BUN - % 30 mg., Paul Bunnel testi (—), Bilirubin 0,8 mg., Ca - % 13 mg., P - % 9,2 mg., Alkalen fosfataz 7,8 B. Ü., İdrarda Sulkowitch (+++), EKG - Normal, EEG de bifrontal veya generalize serebrokortikal fonksiyon bozukluğu saptandı. Hasta ileri deremede irrite olduğundan zeka testi uygulanamadı.



Şekil : 1 - Vakanın önden görünümü

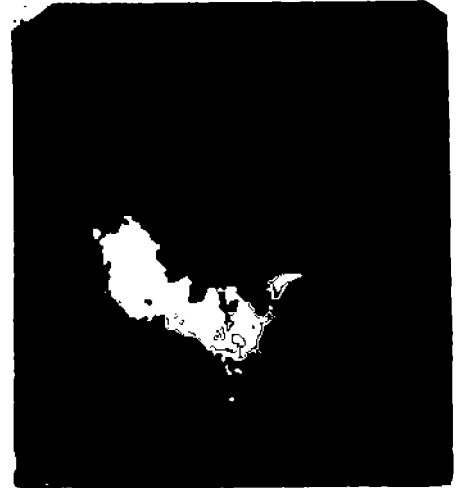


Şekil: 2 - Vakanın yandan görünümü

Radyogramlar : Ön ve yan kranioqramlarda (Şekil 3—4), kafa sütürleri birleşmiş, kafa kaide kemiklerinde kondansasyon hali, falks serebri, tentoriumda kalsifikasyon, her iki tarafta optik foramenler



Şekil : 3 - Vakanın ön-arka kranioqramı.

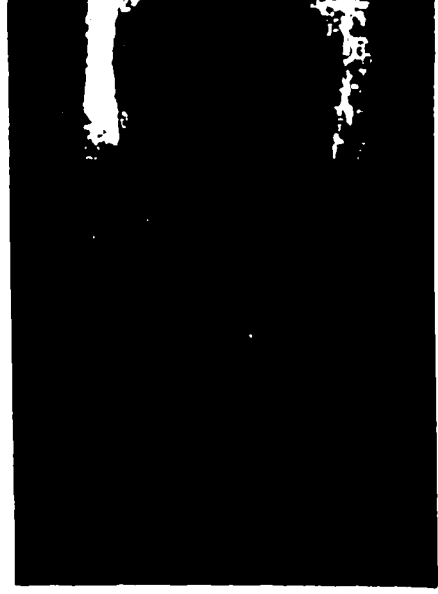


Şekil : 4 - Vakanın yan kranioqramı.

etrafı kondanse, kanallar, sella tursika daralmış. Her iki el bilek ve parmak kemiklerinde medüller bir osteoskleroz hali, gövde ve alt ekstremitte kemik radyogramlarında (Şekil 5—6—7), bütün ke-



Şekil : 5 - Vakanın gövde ve pelvis grafisi,



Şekil : 6 - Vakanın ön-arka alt ekstremitte grafisi.



Şekil : 7 - Vakanın yan alt ekstremitte grafisi.

miklerde yaygın bir osteosklerotik görünümü yanında uzun kemiklerin metafizlerinde sklerotik bölgeden adeta çizgiyle ayrılmış gibi görünen homojen osteoporotik görünüm dikkati çekmekteydi. İntravenöz pyelografi ve direk batin radyografilerinde üriner sisteme ait kalsifikasyon tespit edilememiş ancak uyluk bölgesinde damar traseleleri istikametinde damar duvarı kalsifikasyonundan ileri gelen radyolojik görünümler tespit edilmiştir. Göğüs grafisinde aorta kapak bölgesinde kalsifikasyon görülmedi.

Hastada yukarıdaki hikaye, fizik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla hiperkalsemi düşünüldü. Hastaneye yattığı günden itibaren aşırı derecede huzursuz idi. Geceleri hiç uyuyamıyordu. Çeşitli ve yüksek dozda müsekkinlere hiç cevap vermedi. Bunun üzerine hastaya 5—6 gün D vitaminsiz ve Ca suz diyet verildi. Bir hafta içinde klinik bulgularda dramatik bir değişme oldu. Huzursuzluk azaldı. Gece uykuları nisbeten düzeldi. Bu esnada serum Ca u % 12,3 mg. olarak bulundu. Tanıyı doğrulamak için bu defa hastaya D vitamini yükleme testi yapıldı, 5 gün günde 98000 IU. D vitamini verildi. Bunu takiben hastada huzursuzluklar arttı, gece uykuları bozuldu, serum kalsiyumu % 13 mg. olarak tespit edildi. Yukarıdaki testten sonra hastaya günde 1,2 mg/kg.a prednizolon başlandı. 10 gün sonra klinik bulgular aynen devam ediyordu. Ca seviyesinde ise minimal bir düşme oldu (% 12,8 mg). Hastanın Ca, P, Alkalemi fosfataz değerleri Tablo — I de özetlenmiştir.

Tablo — 1
Vakanın Ca, P ve Alkalemi Fosfataz Değerleri
(5 Yıllık)

Tarih	Ca % mg.	P % mg.	Alk.F.	Sulkowitch
23. 8.1971	13	9,2	7,8 BÜ.	+++
28. 8.1971	14,2	—	—	—
16. 9.1971 (Ca ve D vit.siz diyetten sonra)	12,3	4,6	—	—
23. 9.1971 (D vit. yükledikten sonra)	13	—	—	—
2.10.1971 (Prednizolondan sonra)	12,8	—	—	—
8.12.1971	6,8	5,8	5,4 BÜ.	—
19. 7.1973	—	5,1	83,8 KAÜ.	—
8. 5.1974	8	5	101 mü/ml	—
20.10.1975	11	—	190 mü/ml	—
3. 5.1976	11,7	6,3	101 mü/ml	--

Kortikosteroid uygulanmasından sonra hastanın tedavisine başlandı. Tedavi sadece diyeti kapsadı. Hastane ve evde pişirmelerde iç-

me suyu olarak damıtık su, yiyecek olarak ise günde 50 mg. Ca ihtiva eden diyet verildi. 50 mg. lık Ca diyetine ait bir günlük yemek listesi Tablo — II de gösterilmiştir.

Tablo — 2
Vakamıza Uygulanan 50 mg. Ca ihtiva eden bir günlük diyet örneği.

	<u>Ağırlık</u>	<u>Ölçü</u>
Sabah		
Çay (2 küp şeker)	125 gr.	1 çay bardağı
Yağ	20 gr.	3 çay kaşığı
Reçel, Bal	15 gr.	1 yemek kaşığı
Ekmek	25 gr.	Çok ince bir dilim
Kuşluk		
Meyva suyu	100 cc.	1/2 su bardağı
Öğle		
Sebze püre	100 gr.	1/2 su bardağı
Kırmızı mercimek çorba	150 cc.	1/2 kap
Su muhallebisi	150 cc.	1 kase
İkiindi		
Meyva suyu	100 cc.	1 kase
Akşam		
Oğlenin aynısıdır		

Hastanın tedaviden sonraki 4. ayda klinik bulguları normale döndü, huzurlu, uykuları iyi, güneş ve ışığı farkediyordu ve serum Ca değeri % 6,8 mg. idi.

4 yaşında klinik bulgular normal, boy 94 cm (3 persentilin altında), ağırlık 13 kg. (3 persentilin altında), radyogramlarda osteosklerozda azalma mevcut, EEG de jeneralize paroksimal aktivite tarzında serebral subkortikal fonksiyon bozukluğu mevcuttu.

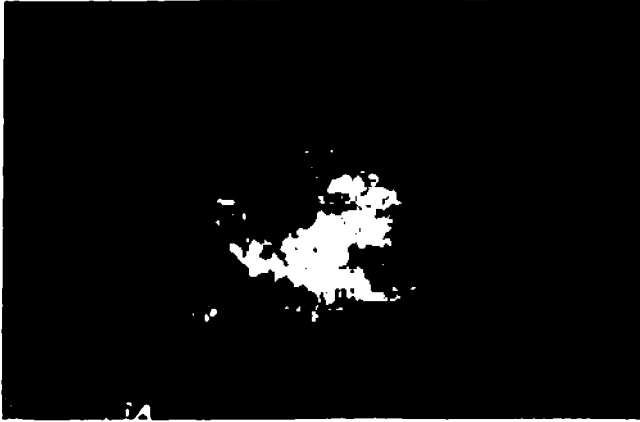
7 yaşında (1975 yılı) klinik bulgular normal (görme hariç), EEG yaşına göre hafif diffüz yavaş, radyogramlarda metafiz bölgelerindeki osteosklerotik ve osteoporotik kısımları ayıran hat kaybolmuş, kemik tamamen normal görünümde, yalnız kalvariumda digital impresyonlarda artma mevcuttu (Şekil 8—9—10).



Şekil : 8 - Tedaviden sonra üst ekstremite grafisi.



Şekil : 9 - Tedaviden sonra alt ekstremite grafisi.



Şekil : 10 - Tedaviden sonra kafa grafisi, digital impresyonlardaki artma dikkatli çekiyor

Bu tarihten itibaren günlük kalsiyum miktarı 50 mg. dan 120 mg.a çıkartıldı ve günde 500 IU. D vitamini başlandı, Tablo III de 120 mg.lık Ca diyetine ait 1 günlük örnek verilmiştir.

Tablo — 3
Vakamıza Uygulanan 120 mg. Ca İhtiva
eden bir günlük diyet örneği.

Protein (gr)	Yağ (gr)	Kar. Hid. (gr)	Kalori	Kalsiyum (mg)	Fosfor (mg)
60	102	235	2000	120	200
			Ağırlık	Ortalama Ölçü	
Sabah					
Çay (2 küp şeker)			125 gr.	1 çay bardağı	
Yağ (Tereyağ)			20 gr.	3 çay kaşığı	
Reçel			30 gr.	2 yemek kaşığı	
Ekmek			30 gr.	1 ince dilim	
Portakal suyu			100 cc.	1/2 su bardağı	
Öğle					
Et (tavuk, koyun, kuzu, sığır)			75 gr.	2 adet köfte kadar	
Patates			100 gr.	1 orta boy	
Sebze ezme çorba			15 cc.	1 kase	
Yağ (yemeklere ilave edilecek)			25 gr.	5 çay kaşığı	
Meyva			100 gr.	1 porsiyon	
Akşam					
Et (tavuk, koyun, kuzu, sığır)			75 gr.	2 adet köfte kadar	
Pilav			30 gr.	1/2 porsiyon	
Söğüş salata (domates, salatalık, vs.)			100 gr.	1 orta boy	
Sebze püre veya yemeği (bitki. yağlı)			100 gr.	1 porsiyon	
Meyvalı jöle			150 gr.	1 kase	

Hasta son olarak Mayıs 1976 da görüldü. Wisch zeka testi sonucu IQ : 111, kan kalsiyum değeri 11,7 mg., klinik bulgular normal bulundu ve diyetteki kısıtlama kaldırılarak serbest diyet verildi.

Tartışma

D vitamininin metabolizmasında vücudun 3 değişik cevabı vardır (14).

- a) Hipersensitivite (İnfantil hiperkalsemiden sorumlu sayılır),
- b) Normal cevap,

c) Vitamin D'ye rezistans (D vitaminine dirençli raşitizme sebep olur).

İnfantil hiperkalseminin etyolojisinde D vitaminine hipersensitivite (6), kolesterol metabolizmasında defekt (15), D vitamininin transferinde bozukluk (16-32) ve diğer ihtimaller öne sürülmüştür.

Vakamız hikayesinde erken infanfil aylardan başlayarak süt çocukluğu döneminde aşırı dozda D vitamini kullanan ve diyet hikayesinde normalden fazla süt ve sütlü gıdalarla beslenen bir hasta olarak ele alınmıştır. Dolayısıyla hastamızın etyolojisini hipersensitiviteden ziyade aşırı miktarlarda D vitamini alınımına bağlayabiliriz.

Bir şahısta D vitaminine olan sensitivite her zaman aynı değildir zira bazı araştırmalarda D vitamini tedavisi yapılan hastalarda farklı zamanlarda D vitaminine olan hassasiyette farklı olarak bulunmuştur (33).

Beuren (34) ve Friedman (23) hamile ve genç hayvanlarda yüksek miktarlarda (104 IU/kg/gün) vitamin D vererek aortik lezyon meydana getirmişlerdir ve insanlardaki sendromunda D vitaminine bağlı hipersensitivite ile meydana gelebileceğini hipotez olarak ileri sürmüşlerdir. Diğer taraftan Fraser (22) ve Antia (35) ise yukarıdaki fikirlerin yeterli olmadığını bildirmişlerdir. Vakamızda da prenatal dönem için bu hipotez geçerli değildir. Zira bu dönemde annenin D vitamini alma hikayesi yoktur.

İnfantil hiperkalseminin ağır şekli genellikle hamileliklerinin ilk 15 gün ile 3 ayı arası D vitaminine maruz kalan annelerin çocuklarında meydana gelmektedir (18). Burada D vitaminini alan hamilelerin semptomları diğer hamilelerden farklı değildir.

İngiltere'de infanfil hiperkalseminin görülme oranı 1/20000 dir, bunlarında % 8 i ağır tip infanfil hiperkalsemidir. (22) Türkiyedeki insidans ise bilinmemektedir, eğer Türkiye'nin doğal şartları ve gelişmiş ilaç kullanımı düşünülürse, infanfil hiperkalseminin İngiltere'den hiçde az olmayacağı kolayca söylenebilir.

Bazı müellifler (19) infanfil hiperkalseminin hafif ve ağır şekillerini zat prognozlu, fakat patolojik bulguları aynı olan iki antite olarak kabul ederlensede bu görüşe uymayanlarda mevcuttur (36).

Hafif tip infanfil hiperkalsemili bebekler, vakamızda olduğu gibi hayatın ilk 3—7 ayında normaldirler. Semptomlar ani olarak gelişir. İlk belirtiler gastrointestinal sisteme aittir. Bunlar iştahsızlık,

kusma ve kabızlıktır. Gelişme geriliği aşıkardır. Poliüri, susuzluk hissi, dehidratasyon, ateş nöbetleri görülür. Çocuklar aktif fakat huzursuzdurlar, ağırlıkları normal hudutların altındadır. Ağır tipinde başlangıç semptomları ayındır, daha erken başlar, hatta doğuşta bulunabilir.

Hastamız 9 ay civarında uzun süren, sebebi izah edilemeyen ateş, poliüri, huzursuzluk, fizik gelişme geriliği ve mükerrer idrar yolu enfeksiyonu bulguları ile tarif edilen infantil hiperkalsemiyi kuvvetle düşündürmüştür.

Hafif ve ağır infantil hiperkalseminin görülme sıklığı erkek ve kızlarda eşittir, ailevi insidans nadirdir. Illig ve Prader (28) tek yururta ikizlerinde hafif tip hiperkalsemi rapor etmişler ve bunların 3 ncü kardeşlerindedede aynı hastalığı meydana çıkarmışlardır. Forfar (20) 11 ailede ikişer kardeşte infantil hiperkalsemi tespit etmiştir. Kenny ve arkadaşları (27) ağır hiperkalsemili kardeşi olan bir asemptomatik hiperkalsemili vaka rapor etmişlerdir.

Vakamızın ailesinde hiperkalsemiye rastlanılmamıştır, ailede dikkati çeken tek husus baba tarafından guatr hikayesi olmasıdır.

Hafif tip hiperkalsemide yüz görünümü normaldir, strabismus yoktur. Ağır tipinde ise yüz görünümü tipiktir, cin veya şeytan yüzü olarak adlandırılır, sarkık yanaklar, geniş ağız, kıvrık belirgin üst dudak, düz burun köprüsü, kısa kalkık burun, hipertelorizm, epikantal kıvrım, içe şaşılık, düşük kulak seviyesi, kalkık kulak kepegesi hastalara bu özel yüz görünümünü verir, geçici fasial paralizleride görülür (17).

Hastamızın yüz görünümü klasik şeytan (Elfin) yüzünün aynısı olmamakla beraber, oldukça benzer tarafları vardır (Şekil 1-2). Vakamın birkaç haftalık periyodlar halinde gösterdiği geçici vasıftaki fasial paralizler ve sağda tersiner özellikteki abduzens paralizisi, kranial foramenlerde sıkışmalara ve düzelmelere sebep veren kemik değişiklikleri ile izah edilebilmektedir. Benzer vakalarda kafa çift--rine ait bulgular bildirilmiştir (17—24).

Vakamız başlangıçta ileri derecede huzursuz olduğu için zeka testi için girişimler sonuç vermemiştir. 7 yaşında uygulanabilen test sonucu IQ:111 bulundu. Bu zeka seviyesi ağır tip infantil hiperkalsemiye zıt düşmektedir. Zira bunlarda oldukça ileri mental retardasyon görülür, IQ ları 40—70 arasındadır (22). Hafif tipte ise mental retardasyon yoktur.

Her iki grupta ortak olarak görülen adele hipotonisi, derin tendon reflekslerinin hiperaktivitesi, hipertansiyon, ses kısıklığı, hafif vakaların % 10 unda (37, 38), ağır vakaların büyük bir kısmında görülen ve valvüler kalsifikasyon sonucu (30) parasternal bölgede duyulan sufl, sağ—sol veya kombine ventrikül hipertrofisi (22) hastamızda gözlenmemiştir.

Laboratuvar bulguları, ağır tipte daha belirgin olmakla birlikte, çok benzerdir. Serum Ca seviyesi % 12—18 mg arasında değişir. Beyin omurilik sıvısında Ca normal değerdedir (38).

Vakamızda serum Ca seviyesi çok yüksek olmamakla beraber mükerrer muayenelerde normalin üstünde bulunmuştur (Tablo I). Hastada uykusuzluk ve huzursuzluğun D vitamini ile ilişkisini ortaya koymak üzere yapılan D vitamini yükleme testini takiben bu davranışlardaki aşırı artma ve kan Ca undaki yükselme, D vitamini ve Ca u kısıtladıktan kısa bir süre sonra davranışların ve kan Ca unun normale dönmesi, tanıyı koydurmada çok önemli bir hareket noktası olmuştur.

İnfantil hiperkalsemilerde normal olan serum inorganik fosfor seviyesi, vakamızda başlangıçta normalin iki misline yakın değerdedir. İnfantil hiperkalsemilerde normal veya düşük seviyelerde olmasıyla bu hastalığı hiperatiroidizmden ayırt etmeye yarayan alkalin fosfataz vakamızda da normal hudutlarda bulundu, fakat D vitamin-siz diyet tedavisine bağlı olarak aktivitesi tedricen arttı.

İnfantil hiperkalsemide paratiroid dokusundan yapılan histolojik çalışmalar normaldir (29, 30).

İdrarda lökosit ve granüle silendir bulunabilir ve hemen hastaların tamamında akut faz esnasında kan üre nitrojeni yüksektir. Hafif tipte renal bulgular geçici, ağır tipte ise kalıcıdır. Glomerüler filtrasyon hızı, renal plazma akımı ve tubuler sekresyon fonksiyonları azalmıştır (16). Alfa₂ ve gamma globulin fraksiyonlarının artması yüzünden total serum proteinleri yükselmiştir. Kolesterol seviyesi sıklıkla yüksektir. Forfar ve arkadaşları (21) 19 hafif tip hiperkalsemili vakada yüksek kolesterol seviyesi tespit etmişlerdir. Fyfe (24) 8 infantil hiperkalsemi vakasında yüksek A vitamini seviyeleri bildirmiştir.

Vakamızın kan ve idrar analizlerinde idrardaki aşırı sulkowitch müsbetliği ve serum Ca yüksekliğine ilave bulgu infantil hiperkalsemilerde mutad olan NPN yüksekliğidir. Kan kimyasındaki diğer tetkik sonuçları normal değerlerde bulunmuştur.

Hafif tipte genellikle uzun kemiklerin radyolojik görünüşleri normaldir, bazan ağır metal zehirlenmelerinde olduğu gibi metafizlerde transvers bantlar halinde artmış kemik dansitesi vardır (38).

Ağır formda radyolojik bulgular çok yaygındır (16—39), genellikle uzun kemiklerin metafizlerinin ve bilhassa kafa kaidesi ile orbital bölgenin dansitesi artmıştır. Bazen metafizlerde osteoporoz, femurda bozuk tubulasyon görülür. Kalsiyum özellikle böbrekte depolanır, ayrıca kan damarları, beyin, intramusküler mesafelerde ve bronşlardada toplanır. Seyrek olarak kraniosinostozise rastlanır.

Vakamızın iskelet sisteminin radyografik çalışması sonucu tüm bulguların ağır forma uyduğu görülmüştür. Vakadaki en ilginç yön kalsifikasyonun tentorium ve falks serebride kesif şekilde görülmüş olması ve hastada bilateral optik atrofinin ortaya çıkması ile hastada tam körlük meydana gelmiş olmasıdır. İncelenen vakaların hiç birisinde bu derece ağır görme kusuru yaratan optik atrofiye rastlanılmamıştır. Ayrıca hastada kraniosinostozisin mikrosefaliye ve artan impresyodigitalise sebep olduğu düşünülmektedir. Vakada takip ettiğimiz süre içerisinde kafa içi basıncının akut olarak arttığını düşündüren bir periyod izlenmemiştir. Optik atrofi ve artmış impresyo digitalis için böyle bir ihtimalde söz konusu olabilmesi mümkünsede, vakamızda optik atrofinin optik foramen sıkışması sonucu olduğu görüşü ağırlık taşımaktadır.

Hastada klasik ektopik kalsifikasyon bölgesi olarak bilinen aort kapağı bölgesi ve renal parankima klinik ve radyolojik bulgularla dikkatle incelenmiş olmasına rağmen bunlarda patoloji saptanmamış, ancak uyluk damarlarının bir tanesinin çeperinde minimal kalsifikasyona çizgiler dikkati çekmiştir.

Hiperkalsemili vakalardaki EEG lerde yüksek voltajlı bilateral senkron, frontal delta aktivitesi, teta ile delta aktivitelerinde artma ve patsantral yavaşlama olduğu bildirilmiştir (40).

Vakamızda yapılan üç EEG nin ilk ikisinde paroksizmal kortikal ve subkortikal generalize fonksiyon bozukluğu, sonuncusunda ise yaşına göre hafif diffüz yavaş EEG bulguları saptanmıştır.

Hafif tip infantil hiperkalseminin prognozu genellikle iyidir. Mitchell'in (7) takip ettiği 3—6 yaşları arasındaki 13 hafif tip hastanın tamamı iyileşmiş, kilo almaları, boylarının uzaması, zekâları verenal fonksiyonları normale dönmüştür. Hafif tipte nadiren ölüm bildirilmiştir. Bu ölümler akut hiperkalsemik ataklar esnasında meydana gelir.

Ağır tipin prognozu oldukça kötüdür. Hovels ve Stephan'ın (29) takip ettikleri ağır tip hiperkalsemili 44 hastanın 1/4 ü 11 ay ile 3,5 yaş arasında ölmüştür. Renal yetmezlik ölümün başlıca nedenidir. Ölmeyen hastalardada ağır sekeller kalmaktadır. Bunlardan mental retardasyon en trajik olanıdır. Renal ve kardiyak sekeller ise ciddi komplikasyonlar yaratır.

Serum kalsiyumunun yüksek seyri 4 sene kadar ısrar edebilir (28). Yüksek kolesterol seviyesi Ca'dan daha uzun süre devam eder (30).

İleri yaşlarda yukarıda bahsedilen stigmalar, aort valvülü ve böbrek parankimi ile ilgili kalsifikasyonlar ve bunların meydana getirdiği tablolar devam etmekle beraber serum kalsiyumunun normal bulunduğu bildirilmektedir.

Hastamız 5 senelik takip ve tedavi sırasında zeka, davranış sosyal uyum bakımından son derece tatminkar bulunmuş, ancak fiziki gelişmesinde boy, kilo ve kafa çevresi 3 persentilin altında seyretmiştir, idrar yolları enfeksiyonunda nüks görülmemiş, aort stenozunu düşündürecek klinik ve radyolojik durum gelişmemiştir. Ancak hastaya bu kadar uzun süre Ca ve D vitamininden kısıtlı diyet verilmesi sekonder olarak raşitik kemik değişikliklerini ortaya çıkarabileceğini düşündürmüştüde yapılan seri radyolojik tetkiklerde böyle bir değişim saptanmamış sadece kısıtlı diyet süresince tedrici bir şekilde serum alkalin fosfataz aktivitesinin arttığı görülmüştür. Bu nedenle hasta klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak emniyette bulunduğu 1975 yılı ortasından itibaren diyet kalsiyumu günde 50 mg dan 120 mg a artırılmış bu sırada hastaya günde 400 IU D vitamini almasına müsaade edilmiştir. Mayıs 1976 tarihinden itibaren alkalin fosfatazın 190 ü/ml-den 101 ü/ml-ye düşmesi ve serum Ca seviyesinin normal bulunması üzerine tamamen serbest diyet verilmesi ve hastanın aralıklarla kontrolü uygun görülmüştür.

Özet

Bilindiği gibi hiperkalsemi sebeplerinden bir tanesi aşırı D vitamini alımıdır. D vitamini Türkiye'de gerek çocuk doktorları gerek diğer tıp doktorları tarafından çoğu kez düzensiz ve uygun olmayan dozlarda kullanılan bir ilaçtır.

Aşağıda, süt çocuğu çağında aşırı dozlarda D vitamini preparatları kullanan bir kız çocuğunun klinik ve laboratuvar durumları, uzun süreli özel diyet tedavisi ve sonuçları tartışılmıştır.

Summary

A case of hypercalcemia secondary to excess use of vitamin D and its severe clinical and radiological manifestations are presented. The beneficial effects of the restriction of calcium and vitamin D in diet is demonstrated and discussed.

KAYNAKLAR

- 1 — Paterson, C. R., Downie, W. W., Hedley, A. J.: Hypercalcemia (Some problems of diagnosis and management). *Practitioner*, Vol. 209 : 811-816, Dec. 1972
- 2 — American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition: The prophylactic requirement and the toxicity of vitamin D. *Pediatrics*, 31 : 512, 1963.
- 3 — Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences—National Research Council: *Recommended Dietary Allowances*. 1964, ed. 6. Publication No. 1146 Washington. D. C.
- 4 — Dietary Standard for Canada: *Canadian Bulletin on Nutrition*. 6, No 1. Ottawa Canada: Queen's Printer, March 1964.
- 5 — Lightwood, R.: Idiopathic hypercalcaemia with failure to thrive. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 45 : 401, 1952.
- 6 — Lowe, K. G., Henderson, J. L., Park, W. W., and McGreal, O. A.: The Idiopathic hypercalcaemic syndromes of infancy. *Lancet*, 2 : 101, 1954.
- 7 — Mitchell, R. G.: The Prognosis of Idiopathic Hypercalcaemia of Infants. *Arch. Dis. Childhood*, 35 : 383, 1960.
- 8 — Committee Report: Hypercalcaemia in infants and vitamin D. *Brit. M. J.*, 1 : 149, 1956.
- 9 — Cuthbertson, W. F. J.: The Vitamin D Activity of Plasma of Children with Idiopathic Hypercalcaemia. *Brit. J. Nutr.*, 17 : 627, 1963.
- 10 — Deutch, M., and Senturia, H. R.: Idiopathic hypercalcaemia with osteoporosis. *Bull. Jewish Hosp.*, 5 : 20, 1954.
- 11 — Daeschner, G. L., and Daeschner, C. W.: Severe Idiopathic hypercalcemia of infancy. *Pediatrics*, 19 : 362, 1957.
- 12 — Bongiovanni, A. M., Eberlein, W. R., and Jones, I. T.: Idiopathic hypercalcemia of infancy, with failure to thrive. Report of 3 cases with a consideration of the possible etiology. *New England J. Med.*, 257 : 951, 1957.

- 13 — American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition: The Relation between infantile hypercalcemia and vitamin D—Public Health implications in North America. *Pediatrics*, Vol 40, No 6, P 1050—1061, Dec. 1967.
- 14 — Taussig, H. B.: Possible Injury to the Cardiovascular System from Vit D. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 65, No. 6, Dec. 1966.
- 15 — Forfar, J. O., Balf, C. L., Maxwell, G. M., and Tompsett, S. L.: Idiopathic hypercalcaemia of infancy: clinical and metabolic studies with special reference to the aetiological role of vitamin D. *Lancet*, 1:981, 1956
- 16 — Fellers, F. X., and Schwartz, R.: Etiology of the severe form of Idiopathic hypercalcemia of infancy: A defect in vitamin D metabolism *New Eng. J. Med.*, 259 : 1050, 1958.
- 17 — Fletcher, R. F.: A Case of Osteosclerosis with Hypercalcaemia and Renal Failure. *Arch. Dis. Childhood*, 32 : 245, 1957.
- 18 — Forbes, G. B., Cafarelli, C., Manning, J.: Vitamin D and infantile hypercalcemia. *Pediatrics*, Vol. 42, No. 1, P : 203, July 1968.
- 19 — Forfar, J. O. and Tompsett, S. L.: Idiopathic Hypercalcemia of Infancy *Adv. Clin. Chem.*, 2 : 167, 1959.
- 20 — Forfar, J. O.: Clinical and Metabolic Studies in Idiopathic Hypercalcaemia of Infancy. M. D. Thesis, Scotland, 1958, University of St. Andrews, p. 78. Cited by F. M. Kenny et al, *J. Pediat.*, 62 : 531, 1963.
- 21 — Forfar, J. O., Tompsett, S. L., and Forshall, W.: Biochemical Studies in Idiopathic Hypercalcemia of Infancy. *Arch. Dis. Childhood*, 34:525, 1959
- 22 — Fraser, D., Kidd, B. S. L., Kooh, S. W., and Paunier, L.: A new look at infantile hypercalcemia. *Pediat. Clin. N. Amer.*, 13 : 503, 1966.
- 23 — Friedman, W. F. and Roberts, W. C.: Vitamin D. and the supravalvular aortic stenosis syndrome. The transplacental effects of vitamin D on the aorta of rabbit. *Circulation*, 34 : 77, 1966.
- 24 — Fyfe, W. M.: Vitamin A levels in Idiopathic Hypercalcaemia. *Lancet*, 1 : 610, 1956.
- 25 — Hovels, O. and Stephan, U.: III. Das Krankheitsbild der «idiopathischen» hypercalcaemie, eine chronische vitamin D—Intoxication. *Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde*, 18 : 116, 1962.
- 26 — Illig, R., Prader, A.: Kasuistische Beiträge zur idiopathischen Hypercalcämie und vitamin D Intoxication. *Helv. Paediat. Acta*, 14 : 618, 1959.
- 27 — Kenny, F. M., and others: Metabolic Studies in a Patient with Idiopathic Hypercalcemia in Infancy. *J. Pediat.*, 62 : 531, 1963.
- 28 — Payne, W. W.: The blood chemistry in idiopathic hypercalcaemia. *Arch. Dis. Childhood*, 27 : 302, 1952.

- 29 — Rhaney, K., and Mitchell, F. G. : Idiopathic Hypercalcaemia of Infants. *Lancet*, 1 : 1028, 1956.
- 30 — Schlesinger, B. E., Butler, N. R., and Black, J. A. : Severe Type of Infantile Hypercalcaemia. *Brit. M. J.* 1 : 127, 1956.
- 31 — Shiers, J. A., Neuhauser, E. B. D., and Bowman, M. D. : Idiopathic Hypercalcemia. *Am. J. Roentgen*, 78 : 19, 1957.
- 32 — Smith, D. W., Blizzard, R. M., and Harrison, H. E. : Idiopathic hypercalcemia : A case report with assays of vitamin D in the serum. *Pediatrics*, 24 : 258, 1959.
- 33 — Nordin, B. E. C. (1971) : *Brit. med. J.* i, 571.
- 34 — Beuren, A. J., Apitz, J., Stoermer, J., Kaiser, B., Schlange, H., Berg, W., and Jörgensen, G. : Vitamin D—hypercalcämische Herz und Gefässer krankung. *Mschr. Kinderheilk.*, 114 : 457, 1966.
- 35 — Antia, A. N., Wiltse, H. E., Rowe, R., Pitt, E. L., Levin, S., Otteson, O. E., and Cooke, R. E. : Pathogenesis of the supra-avalvular aortic stenosis syndrome. *J. Pediat.*, 71 : 431, 1967.
- 36 — Black, J. A. : Review — Idiopathic Hypercalcemia and Vitamin D. *German Med. Monthly*, 9 : 290, 1964.
- 37 — Coleman, E. N. : Electrocardiographic Changes in Idiopathic Hypercalcaemia of Infancy. *Brit. M. J.*, 2 : 467, 1959.
- 38 — Creery, R. D. G., and Neill, D. W. : Idiopathic Hypercalcaemia in Infants with Failure to Thrive. *Lancet*, 2 : 110, 1954.
- 39 — Eban, A. : Idiopathic Hypercalcemia of Infancy. *Clin. Rad.*, 12:31, 1961.
- 40 — Allen, M. E., and all. : Electroencephalographic abnormalities in hypercalcemia. *Neurology*, Vol 20, No. 1, 15—2, Jan. 1970.