

Lasten riisitaudista aikuisten osteomalasiaan

Matti J. Välimäki, Raimo Voutilainen, Ilkka Kaitila ja Tiinamaija Tuomi

Lasten riisitaudissa ja aikuisten osteomalasiassa luun solunulkoisen väliaineen mineraalistuminen häiriintyy. Häiriö johtuu D-vitamiinin tai fosfaatin puutteesta. Asian tekee ajankohtaiseksi suomalaisten ilmeisen huono D-vitamiinitilanne. Riisitaudin oireita ovat lihasheikkous, motorisen kehityksen ja pituuskasvun hidastuminen, alaraajojen taipuminen kävelyiässä ja pahimmillaan hypokalsemian pohjalta aiheutuvat kouristukset. Aikuisten osteomalasian oireita ovat diffuusi luukipu, murtumat ja horjuva kävely. Varsinkin vanhuksilla seerumin alkalisen fosfataasin suurentunut aktiivisuus voi johtaa osteomalasian jäljille. D-vitamiinin puutos diagnosoidaan mittaamalla seerumin 25(OH)D-vitamiinipitoisuus. Luuston röntgentutkimukset ovat avuksi diagnostiikassa, ja joskus tarvitaan myös luubiopsiaa. Fosfaatin puutteen aiheuttamat riisitauti ja osteomalasia ovat harvinaisia mutta syntyvaltaan mielenkiintoisia tiloja. Elimistö tuottaa tekijää, joka lisää fosfaatin erittymistä munuaisissa ja estää biologisesti aktiivisimman D-vitamiinimetaboliitin kalsitriolin tuotantoa. Sairaus voi olla synnynnäinen tai liittyä hankinnaisena erilaisiin, yleensä vaikeasti paikannettaviin mesenkymaalisiin kasvaimiin.

Luu muodostuu soluista (osteoblastit, osteoklastit), solunulkoisesta väliaineesta, jonka määrällisesti tärkein osa on tyypin I kollageeni, ja luulle lujouden antavasta mineraalista, joka on lähes yksinomaan kiteistä kalsiumfosfaattia eli hydroksiapatiittia. Riisitaudissa ja osteomalasiassa luun mineraalistuminen häiriintyy; kalsiumfosfaatti ei saostu solunulkoiseen väliaineeseen normaalisti. Häiriö johtuu D-vitamiinin tai sen vaikutuksen taikka fosfaatin puutteesta. Erotuksena osteoporoosiin eli luukatoon on hyvä muistaa, että osteoporoosissa luusta häviää sekä mineraalia että solunulkoista väliainetta samassa suhteessa.

D-vitamiini

D-vitamiini on sekä ravinnosta saatava vitamiini että elimistönsä itsensä rakentama hormoni. Ihossa syntetisoituneesta 7-dehydrokolesterolis-

ta syntyy ultraviolettivalon vaikutuksesta D₃-vitamiinia eli kolekalsiferolia. Tätä saadaan myös ravinnosta, joka sisältää lisäksi kasvikunnan tuotteista lähtöisin olevaa D₂-vitamiinia eli ergokalsiferolia. Ihossa syntetisoitunut ja ravinnon mukana tullut D-vitamiini yhdistyvät ja hydroksyloituvat kahdesti, ennen kuin D-vitamiini saavuttaa biologisesti aktiivisimman muodon. Maksassa tapahtuu 25-hydroksylaatio, jolloin syntyy määrällisesti tärkein D-vitamiinimetaboliitti 25(OH)D-vitamiini. Tätä erittyä josain määrin sapen mukana suoleen, josta se imeytyy takaisin. Tämän enterohepaattisen kierron katkeaminen esimerkiksi malabsorptiossa voi johtaa D-vitamiininpuutokseen. 25(OH)D kulkeutuu munuaisiin, jossa se hydroksyloituu asemaan 1. Syntyvä 1,25-(OH)₂-D-vitamiini eli kalsitrioli on biologisesti aktiivisin D-vitamiinimetaboliitti. Munuaisten 1-hydroksylaatio on tarkan säätelyn alainen. Lisäkilpirauhashormo-

ni (PTH) ja hypofosfatemia lisäävät 1-hydroksylaatiota, kun taas hyperfosfatemia pienentää sitä. Tärkeää on kalsitriolin kyky vähentää omaa tuotantoaan negatiivisen palautteen kautta.

D-vitamiinin tärkein vaikutus on lisätä kalsiumin ja fosfaatin imeytymistä suolistosta. Tämän suolistovaikutuksen kautta D-vitamiini tarjoaa luulle tärkeät mineraalit kalsiumin ja fosfaatin. D-vitamiinin suorat luustovaikutukset tunnetaan huonommin. D-vitamiini on tärkeä myös lihasten toiminnalle. Sen puutokseen liittyy proksimaalinen myopatia.

Lähteet ja saantisuosituks. Ihmisen on varmaankin alun perin ollut tarkoitus tulla toimeen oman D-vitamiinintuotantonsa varassa. Siirtyminen pois päiväntasaajalta ja vaatetuksen lisääntyminen ovat lisänneet ravintoperäisen D-vitamiinin tarvetta. Auringonvalossa oleilu on edelleenkin yksinkertaisin tapa varmistaa D-vitamiinin saantinsa. Tärkeimmät ravinnon D-vitamiinilähteet ovat kala ja kalanmaksaöljy, vitamiinoidut margariinit, kananmunat, broileri ja uuden havainnon mukaan sienet (Lahti-Koski ja Kilkkinen 2001).

Valtion ravitsemusneuvottelukunta (1998) suosittaa D-vitamiinin päivittäiseksi saanniksi 200:aa yksikköä (= 5 µg) päivässä 60 vuoden ikään asti ja sen jälkeen 400:aa yksikköä (=10 µg), joka on suositettu määrä myös raskauden ja imetyksen aikana. Vanhusväestölle suositus voisi hyvin olla 600–800 yksikköä ympäri vuoden, mikä on varmasti turvallinen määrä (Byrne ym. 1995). Myrkytystilat ovat kehittyneet vasta 10 000 yksikön päivittäisillä annoksilla (Vieth 1999). Lapsille suositellaan kahden viikon iästä kolmen vuoden (tummaihoisille viiden vuoden) ikään 400:aa yksikköä (= 10 µg) kuitenkin niin, että äidinmaidonkorviketta saaville alle vuoden ikäisille lapsille suositus on 240 yksikköä (= 6 µg) (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 1998), koska korvikkeisiin on lisätty D-vitamiinia. Maitoa ei Suomessa varsinaisesti D-vitamiinoida. Rasvattoman ja ykkösmaidon D-vitamiinisisältö on vain saatettu kulutusmaidon tasolle.

Suomalaisten D-vitamiinitilannetta kuvastaa parhaiten seerumin 25-(OH)-D-vitamiinin pitoisuus. Mineraalistumisen häiriö edellyttää yleensä vaikeaa D-vitamiininpuutosta, kun taas lievä

puutos voi aiheuttaa luukadon eli osteoporosin lisäkilpirauhasten aktivaation ja luun lisääntyneen hajoamisen kautta. Seerumin 25-(OH)-D-vitamiinipitoisuuden pienentyessä kalsiumin imeytyminen suolistossa ja seerumin kalsiumpitoisuus pienenevät, minkä seurauksena lisäkilpirauhashormonin erity lisääntyy. Väestötutkimuksissa on todettu PTH-pitoisuuden kasvu, kun 25-(OH)-D-vitamiinipitoisuus on pienentynyt arvon 37 nmol/l alapuolelle (Thomas ym. 1998). Tätä on ryhdyttykin pitämään 25-(OH)-D-vitamiinipitoisuuden tavoitearvona, joka on selvästi suurempi kuin suomalaislaboratorioiden viitearvojen alaraja 20 nmol/l.

Vanhusten alttius D-vitamiininpuutokseen on tiedostettu. Lamberg-Allardt (1984) totesi, että vanhainkotien ja geriatrinen vuodeosastojen potilailla D-vitamiinipitoisuudet olivat ympäri vuoden tavoitearvoa pienemmät. Lokakuussa 1998 tavoitearvon alittava 25-(OH)-D-vitamiinipitoisuus löytyi kahdella kolmesta suomalais-sairaalan sisätautiosaston potilaasta (keski-ikä 63 vuotta) ja kahdella viidestä huomattavasti nuoremmasta avovastaanoton asiakkaasta (keski-ikä 44 vuotta) (Kauppinen-Mäkelin ym. 2001). Sairaalapotilailla tehdyt havainnot vastaavat täysin Bostonissa tehdyn tutkimuksen tuloksia (Thomas ym. 1998).

Hälyttävää on, että nuoriso näyttäisi olevan D-vitamiininpuutoksen uusi riskiryhmä. Talvella 1997 todettiin edellä mainitun tavoitearvon perusteella määritelty D-vitamiininpuutos kahdella kolmesta varsinaissuomalaisesta tytöstä (Lehtonen-Veromaa ym. 1999) ja omien vielä julkaisemattomien havaintojemme mukaan tilanne oli sama kahdella kolmesta suomalaisesta varusmiehestä alkukesällä 2000. Ala-Houhala ym. (1984) löysivät 564 tamperelaisen 2–17-vuotiaan lapsen aineistossa vaikean D-vitamiininpuutoksen (seerumin 25-(OH)-D-pitoisuus alle 12,5 nmol/l) 8 %:lta 2–5-vuotiaista, 17 %:lta 6–10-vuotiaista ja 22 %:lta 11–17-vuotiaista. Tämän tutkimuksen perusteella voidaan kysyä, miksi D-vitamiinilisän anto lopetetaan kolmen vuoden iässä.

Tiukkaa kasvisruokavaliota noudattavilla D-vitamiininpuutos on yleinen (Lamberg-Allardt ym. 1993). Myös tupakointi pienentää seeru-

min 25-(OH)-D-vitamiinipitoisuutta (Välimäki ym., julkaisematon havainto). On syytä muistaa, ettei D-vitamiininpuutos ole kansallismuutoksemme. Vaikeaa vitamiininpuutosta löytyy maahanmuuttajilta, erityisesti somaleilta. Peittävät vaatetus ja tumma iho vähentävät ultraviolettivalon vaikutusta, mikä altistaa heidät D-vitamiinin puutokselle.

D-vitamiinin puutoksen tai vaikutuksen vähentymisen syyt on lueteltu taulukossa 1. Vanhuksella monet syyt johtavat D-vitamiinin vaikutuksen vähentymiseen elimistössä. Auringonvaloaltistus on vähäistä, vanha iho muodostaa D-vitamiinin esiasteita huonommin kuin nuori, ruokavalio voi olla puutteellinen ja D-vitamiinin imeytyminen suolistosta saattaa olla vähentynyt. Edelleen D-vitamiinin muuntuminen biologisesti aktiivisemmaksi kalsitrioliksi eli 1,25-(OH)₂-D-vitamiiniksi munuaisissa on vanhuksilla vähentynyt. Ohutsuolen limakalvojen solut reagoivat myös D-vitamiiniin huonosti, jolloin kalsiumin imeytyminen suolistossa ei kasva odotetusti.

Riisitaudin ja osteomalasian oireet

Riisitaudin yleisoreita ovat lihasheikkous, motorisen kehityksen ja pituuskasvun hidastuminen.

Taulukko 1. D-vitamiinin puutoksen tai vaikutuksen heikkene-
misen syytä.

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Riittämätön saanti</p> <ul style="list-style-type: none"> Dietaarinen Malabsorptio <ul style="list-style-type: none"> gastrektomian jälkitila keliakia kolestyramiini, kolestipoli |
| <p>Kiihtynyt poistuminen</p> <ul style="list-style-type: none"> Enterohepaattisen kierron katkeaminen kolestaattinen maksasairaus malabsorptio |
| <p>Lääkkeet: fenobarbitaali, primidoni, fenytoiini, karbamatsipiini, rifampisiini ja glutetimidit</p> |
| <p>25-hydroksylaation häiriö</p> <ul style="list-style-type: none"> Maksasairaus Isoniatsidi |
| <p>1-hydroksylaation häiriö</p> <ul style="list-style-type: none"> Munuaisten vajaatoiminta D-vitamiinista riippuvainen tyypin I riisitauti Onkogeeninen osteomalasia Ketokonatsoli |
| <p>D-vitamiiniresistenssi</p> <ul style="list-style-type: none"> D-vitamiinista riippuvainen tyypin II riisitauti Fenytoiini |

nen, infektioherkkyyden lisääntyminen ja pahimmillaan hypokalsemian pohjalta syntyvät kouristukset. Luiden pehmeneminen voi aiheuttaa murtumia, ja kävelyssä alaraajojen pitkät luut taipuvat. Kallon aukileiden luutumisen hidastuu. Ruston määrän suurentuminen luutumismuutoksissa aiheuttaa kostokondraaliliitoksiin riisitaudin helminauhamuodostuksen. Pitkien luiden metafysit muuttuvat maljamaisiksi ja laajenevat aiheuttaen ns. kaksoismalleolien muodostumisen. Pitkään jatkuneessa riisitaudissa pallealihaksen vetovaikutus kiinnityskohdissaan tavallista pehmeämpiin kylkiluihin voi aiheuttaa rintakehän alaosaan molemminpuoliset sisäänvetäymät, ns. Harrisonin vaot.

Aikuisen osteomalasian yleisin oire on diffuusi luukipu. Se paikantuu erityisesti lonkkien seutuun ja alaraajoihin. Sääret taipuvat. Murtumia ja lantion epämuodostumia esiintyy. Proksimaalisen lihasheikkouden vuoksi kävely muuttuu horjuvaksi ankankävelyksi ja istualta ylös nouminen vaikeutuu.

Diagnostiikka

Röntgenkuvissa nähdään luun kuorikerroksen ohentuminen ja edellä kuvatut metafysien maljamaiset muutokset. Thoraxkuvassa ovat todettavissa kostokondraaliliitoksiin paikantuvat helminauhamuutokset. Milkman–Looserin pseudo-fraktuurat ovat röntgenkuvassa näkyviä poikittaisia korteksin läpi kulkevia kirkastumalinjoja, joissa on usein skleroottinen reunus. Niitä esiintyy tyypillisimmin kylkiluissa, reisiluissa, lantiossa ja metatarsaaliluissa. Myös ns. pajunoksamurtumat, joissa luu taipuu mutta murtumat ovat subperiostealisia, ovat osteomalasialle ominaisia. Sekundaarisen hyperparatyreoosin seurauksena esiintyy subperiosteaalista resorptiota erityisesti sormiluissa. Vaikeassa osteomalasiassa voi hyvinkin vähäisistä traumaista syntyä patologisia murtumia.

Biokemialliset löydökset ovat pienentyneet tai viitealueen alarajoilla oleva seerumin kalsiumpitoisuus, pienentynyt seerumin fosfaattipitoisuus, suurentunut alkalisen fosfataasin aktiivisuus ja pienentynyt kalsiumineritys virtsaan. Seerumin 25-(OH)-D-vitamiinin pitoisuus on

pienentynyt ja sekundaarisen hyperparatyreoosin merkinä intaktin PTH:n pitoisuus on suurentunut. Vitamiinipuutoksen toteamisen jälkeen selvitetään häiriön etiologiaa (mm. keliakiatutkimukset).

Osteomalasian diagnosoimiseksi tarvitaan joskus tetrasykliinimerkintään liitettävää luubiopsiaa ja näytteen histomorfometrasta tutkimusta. Tyypillisiä löydöksiä ovat mineraalustumattoman osteoidin määrän lisääntyminen ja mineraalustumisen hidastuminen.

Lasten riisitaudin hoito ja seuranta

Jos riisitautiin liittyy yleistyneitä kouristuksia, hypokalsemiaa hoidetaan aluksi laskimoon annettavalla 10-prosenttisella kalsiumglukonaatilla (alkuannos 0,2 ml/kg hitaasti, sen jälkeen 4–6 ml/kg/vrk). Jos hypokalsemia on oireeton, annetaan kalsiumia suun kautta laktaattina päivittäin 50 mg/kg jaettuna aterioiden yhteyteen kahden viikon ajan. D-vitamiinia annetaan suun kautta kalsiferolina 2 000 yksikköä päivittäin kuukauden ajan; samalla jatketaan suosituksen mukaista D-vitamiinin antoa (400 yksikköä). Jos hypokalsemia on alkuvaiheessa selvä eikä korjaannu nopeasti, voidaan antaa alfa-kalsidolia (E α) 0,06–0,1 μ g/kg/vrk suun kautta tai laskimoon muutaman päivän ajan, kunnes seerumin kokonaiskalsiumpitoisuus vakiintuu suuremmaksi kuin 2,0 mmol/l. Jos kuukauden kestävän päivittäisen D-vitamiinihoidon toteutumisesta on epävarmuutta, riisitauti voidaan hoitaa vaihtoehtoisesti antamalla 200 000 yksikköä D-vitamiinia kolme kertaa muutaman tunnin välein samana päivänä suun kautta, minkä jälkeen D-vitamiinin annossa pidetään kolmen kuukauden tauko (Ala-Houhala ym. 1995). Seurannassa pidetään silmällä riisitautimuutosten parantumista. Noin kahden viikon kuluttua hoidon aloituksesta tarkistetaan seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuudet, ja noin kahden kuukauden kuluttua suoritetaan kliininen tarkistus, otetaan ranteen röntgenkuva ja määritetään seerumin kalsium, fosfaatti ja alkalinen fosfataasi.

Esimerkkipotilas. Terveyskeskuslääkäri lähetti kaksivuotiaan pojan keskussairaalan poliklinikkaan pituuskasvun hidastumisen vuoksi. Poika oli nuorin perheen

viidestä lapsesta. Raskausaika oli ollut normaali. Lapsen syntymäpaino oli 3670 g ja pituus 50 cm. Apgarin pisteitä hän sai kymmenen. Psykomotorinen varhaiskehitys oli ollut normaalia. Suhteellinen pituus oli pienentynyt 0,3 vuoden arvosta +0,4 SD vähitellen arvoon -2,8 SD kahden vuoden ikään mennessä. Paino oli pysynyt koko ajan välillä +11 – -4 %. Äidin pituus oli 158 cm ja isän 171 cm, joista saatiin odotuspituudeksi -0,9 SD. Poliklinikassa (helmikuussa) lapsen yleistila todettiin hyväksi. Hän vastusteli kliinistä tutkimusta lähes raivokkaasti. Pituuskasvun hidastumista pohdittaessa arveltiin sen selittyvän mahdollisesti perimällä, koska lähisuku oli yleensäkin verraten lyhytkasvuista. Ajoittain esiintyneiden löysien ulosteiden vuoksi tutkittiin keliakian seulomiseksi gliadiini- ja retikuliinivasta-aineet sekä seerumin kalsium, fosfaatti ja alkalinen fosfataasi. Seulontatuloso osoittautui negatiiviseksi; kalsiumpitoisuus oli 2,30 mmol/l (viitealue 2,2–2,6), fosfaattipitoisuus 0,90 mmol/l (1,25–2,1) alkalisen fosfataasin aktiivisuus 1 942 U/l (250–1 000). Uudella poliklinikakäynnillä todettiin kohdennetussa kliinisessä tutkimuksessa ns. helminauhamuodostus kylkiluissa ja kaksoismalleolit nilkoissa ja ranteissa. Ranteen röntgenkuvassa värttinä- ja kyynärluun metafysiin päät näkyivät maljamaisina ja epätarkkarajaisina. Tarkennetussa ravitsemusanamneesissa selvisi, että D-vitamiinivalmisteiden käytössä oli ollut pitkäköjä taukoja kuluneen talven aikana. Todettu riisitauti hoidettiin tavanomaisesti D-vitamiinilla (2 000 yksikköä = 50 μ g/vrk kuukauden ajan). Riisitaudin biokemialliset ja radiologiset muutokset korjautuivat nopeasti ja pituuskasvu kiihtyi.

Aikuisten osteomalasian hoito ja seuranta

Hoidossa käytettävä valmiste valitaan häiriön syyn mukaisesti. Harvinaisissa tilanteissa, joissa 1-hydroksylaasi on häiriintynyt tai potilaalla on D-vitamiiniresistenssi, käytetään alfa-kalsidolia (E α), aluksi 1–2 μ g/vrk, myöhemmin 0,5–2,0 μ g/vrk, joskus jopa 6 μ g/vrk tai dihydrotakysterolia (Dygratyl, aluksi 1–2 mg/vrk, myöhemmin 0,2–0,6 mg/vrk). Varsinaisessa D-vitamiinin puutoksessa on mielekkäintä käyttää D-vitamiinia. Vaikeassa puutoksessa tarvitaan alkuun 50 000 yksikköä päivässä 1–2 viikon ajan, minkä jälkeen sama annos annetaan viikoittain. Myöhemmin annosta voidaan pienentää 10 000–20 000 yksikköön annettavaksi kerran viikossa. Varastojen täytyttyä riittää 800 yksikköä päivässä. Jos halutaan käyttää alfa-kalsidolia tai dihydrotakysterolia, annoksiin sovelletaan edellä esitettyjä neuvoja. On huomattava, että varastojen täytyttyä alfa-kalsidolin annosta voidaan pienentää määrään 0,25–0,5 μ g/vrk ja dihydrotakysterolin annosta määrään 0,2–0,4 mg/vrk.



Kuva 1. Multipelit fraktuurat potilaan lantiossa.

Hoitoa seurataan määrittämällä seerumin kalsium, kreatiniini ja alkalinen fosfataasi, jos tämä on ollut suurentunut, sekä ajoittain vuorokausivirtsan kalsium. D-vitamiinihoitoa voidaan seurata 25-(OH)-D- ja alfa-kalsidolihoitoa 1,25-(OH)₂-D-vitamiinimäärityksin. Dihydrota-kysterolihoitoa ei ole mahdollista seurata D-vitamiinimetaboliittimäärityksin.

Esimerkkipotilas on 46-vuotias nainen, joka keutui tutkimuksiin jalkojen heikkouden ja selkäsäryn vuoksi. Nämä vaivat olivat ilmaantuneet viisi vuotta aiemmin. Hänet oli kirjoitettu sairauseläkkeelle 38-vuotiaana diagnooseilla sydämen vajaatoiminta ja syndroma neuroticodepressiva. Iskiasleikkaus oli suoritettu kahdesti. Selkäkipu oli tullut paremmaksi, mutta jalkojen heikkous jäi estämään kävelyä. Potilas kykeni liikkumaan vain keppien avulla. Hänen pituutensa oli lyhentynyt 12 cm 148 cm:iin, ja paino oli 45 kg. Röntgenkuvinna todettiin multipelit fraktuurat lantiossa (kuva 1) ja kylkiluissa. Seerumin alkalisen fosfataasin aktiivisuus oli suurentunut arvoon 1 500 U/l (60–275), seerumin PTH-pitoisuudeksi saatiin silloisella menetelmällä 1,4 µg/l (viitealue alle 0,50), ja virtsan vuorokautinen hydroksiproliniineritys oli 0,355 µmol/m² (0,07–0,18). Potilas lähetettiin jatkotutkimuksiin yliopistosairaalan endokrinologian poliklinikkaan työdiagnoosin primaarinen hyperparatyreoosi ja syöpä. Lasko

oli 10 mm/h, hemoglobiinipitoisuus 145 g/l, seerumin kreatiinipitoisuus 58 µmol/l ja kalsiumpitoisuus 2,13 mmol/l, virtsan vuorokautinen kalsiumineritys 0,65 mmol (1,25–1,40), seerumin fosfaattipitoisuus 0,96 mmol/l (0,85–5,50), virtsan vuorokautinen fosfaatineritys 24 mmol (19–48), seerumin magnesiumipitoisuus 0,91 mmol/l (0,7–1,0) ja virtsan vuorokautinen magnesiumineritys 3,6 mmol (2,5–7,5). Seerumin alkalisen fosfataasin isoentsyymitutkimuksessa suurin osa kokonais-AFOS:sta oli luustoperäistä. Löydökset sopivat hyvin D-vitamiininpuutokseen, jonka varmisti seerumin 25-(OH)-D-vitamiinin pitoisuus 12 nmol/l. Laajoissa etiologisissa tutkimuksissa puutokselle ei kyetty osoittamaan selvää syytä. Potilas hoidettiin edellä esitetyllä tavalla. Biokemiallinen löydös normalistui ja mikä tärkeintä, potilas sai takaisin liikuntakykynsä.

Hypofosfateemiset riisitauti ja osteomalasia

Koska niin kasvi- kuin eläinkunnan tuotteissa on runsaasti epäorgaanista fosfaattia, fosfaatin ravitsemuksellinen puute on hyvin harvinaista. Sitä ilmenee keinoruokinnassa keskosilla ja fosfaattia ravinnosta sitovia lääkkeitä käyttävillä. Niinpä hypofosfateeminen riisitauti joko johtuu

perinnöllisestä fosfaattiaineenvaihdunnan häiriöstä tai on kasvaimen aiheuttama paraneoplastinen ilmiö. Jälkimmäisestä käytetään kirjallisuudessa nimityksiä tumor induced osteomalacia (TIO) ja oncogenic hypophosphatemic osteomalacia (OHO). Hypofosfatemian muodot on esitetty taulukossa 2.

Sekä OHO:ssa että perinnöllisissä hypofosfatemioissa fosfaatin imeytyminen primaarivirtsasta verenkiertoon on estynyt, mistä seuraavat hypofosfaturia, hypofosfatemia ja riisitauti tai osteomalasia. Perinnölliset muodot ilmenevät yleensä varhaislapsuudessa, OHO taas missä iässä hyvänsä. HYKS:n perinnöllisyyslääketieteen yksikön tiedossa, seurannassa ja osittain hoidossa on 51 perinnöllistä hypofosfatemiaa sairastavaa potilasta.

X-kromosomaalinen hypofosfatemia (XLH) on tavallisin perinnöllinen hypofosfateeminen riisitauti. Siitä käytettiin aikaisemmin nimitystä D-vitamiiniresistentti riisitauti, mutta koska kyse ei ole todellisesta resistenssistä, nimityksestä on syytä luopua. XLH:n kliiniset piirteet, biokemialliset löydökset ja molekyyli-taustakin tunnetaan jo hyvin (Tenenhouse ja Econs 2001). Patogeenittinen mekanismi on sitä vastoin vielä epäselvä. XLH periytyy X-kromosomissa vallitsevasti. Riisitauti ilmenee 1–2 vuoden iässä yleensä samoin oirein kuin D-vitamiininpuutoksen aiheuttama riisitauti. Kallon sagittaalisauman synostoosi on myös suhteellisen tavallinen oire. Se aiheuttaa venekallon ja otsan prominenssin ja vaatii yleensä operatiivisen avauksen. Hampaistossa esiintyy periapikaalisia absesseja. Aikuisilla tavataan polvi- ja nilkkanivelten ennenaikaista artroosia sekä yleistä jäykkyyttä, joka johtuu paitsi nivelistä myös ligamenttien, nivel-

kapselien ja paravertebraaliligamenttien kalkkiutumista eli entesopatiasta. Nykyisin erotetaan omaksi sairaudekseen tyyppin II XLH. Tässä taudissa ovat lisäoireina spinaalisten osteoosi ja siitä aiheutuva neurologinen oireisto, nefrokalsinoosi ja kuulon sensorineuraalinen heikkous.

XLH:ssa seerumin kalsiumpitoisuus on normaali, fosfaattipitoisuus pieni, alkalisen fosfaatin aktiivisuus vain hieman suurentunut ja intaktin PTH:n pitoisuus joko normaali tai lievästi suurentunut. Potilailla on huomattava fosfaturia, vaikka munuaisten toiminta muutoin on normaali. Aminoasiduriaa, glukosuriaa tai proteinuriaa ei yleensä esiinny.

XLH johtuu Xp22.1:ssä olevan PHEX-geenin mutaatioista (HYP Consortium 1995). Tyyppin II XLH johtuu saman Xp22.1-alueen deleetiosta, josta seuraavat sekä PHEX-geenin että spermiinisyntetaasigeenin virheet (Meyer ym. 1998).

Olemme äskettäin tutkineet tiedossamme olevat suomalaiset hypofosfateemista riisitautia sairastavat potilaamme ja etsineet PHEX-geenin mutaatioita. Viidentoista potilaan taudit olivat yksittäisiä tapauksia, ja ne kaikki olivat alkaneet varhaislapsuudessa. Potilaista viisi kuului perheisiin, joissa oli useita sairaita ja joissa periytymismalli sopi X-kromosomaaliseen vallitsevaan periytymiseen. Kaikissa familiaalisissa tapauksissa ja 14 yksittäisessä tapauksessa löysimme PHEX-geenin mutaation. Kahdessa muussa familiaalisessa tapauksessa periytymismalli ei sopinut X-kromosomaaliseksi. Näissä ei löytynyt PHEX-geenin mutaatioita. Kaikkiin löydetyistä 18 mutaatiosta 15 oli aikaisemmassa kirjallisuudessa tuntemattomia (Tyynismaa ym. 2000). Mutaatiodiagnostiikkaa ei teh-

Taulukko 2. Hypofosfateemisen riisitaudin muodot.

| Etiologia | Periytymistapa | Kromosomi | Geeni |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|--------|
| Ravitsemuksellinen | | | |
| X-kromosomaalinen hypofosfatemia (XLH) | X | Xp22.1 | PHEX |
| Autosomaalinen dominantti hypofosfatemia (ADHR) | AD | 12p13 | FGF23 |
| Hypofosfateeminen luutauti (HBD) | AD | 12p13? | FGF23? |
| Autosomaalinen resessiivinen hypofosfatemia (ARHR) | AR | ? | ? |
| Onkogeenninen hypofosfateeminen osteomalasia (OHO) eli tuumoriosteomalasia (TIO) | | | |

AD=autosomaalinen vallitseva, AR=autosomaalinen peittyvä, X= X-kromosomaalinen vallitseva

dä maassamme rutiinimaisesti. Painavin perustein siihen voidaan ryhtyä yliopistollisten sairaaloiden perinnöllisyyslääketieteen yksiköiden selvitysten jälkeen.

Patofysiologisesti XLH on erittäin mielenkiintoinen sairaus. Sille on kaksi luonnollista hiirimallia, Gy ja Hyp, joita käyttäen on voitu tutkia sen patofysiologiaa. PHEX-mRNA ilmentyy runsaimmin luun osteoblasteissa. Vastoin odotuksia se ei ilmenny lainkaan munuaisten tubuluksissa eikä suolen limakalvossa. Jo vuosia sitten hiirikokeet osoittivat, että hypofosfateeminen vaikutus siirtyy parabioottisesti eli kudossillalla Hyp-hiirestä terveeseen hiireen. Hyp-hiiren munuaisten ei terveeseen hiireen siirrettyä aiheuta terveen sairastumista eikä terveen hiiren munuaisten Hyp-hiireen siirrettyä sen paraneamista. PHEX-geenin löydyttyä ja siinä olevien mutaatioiden selvittyä on ilmennyt, että geeni koodaa toistaiseksi vielä tuntematonta valkuais- tai valkuaisjoukkoa, fosfatoniiinia, joka verenkierron mukana kulkeutuu munuaisten proksimaalitulbuluksiin ja estää siellä fosfaatin reabsorption (Drezner 2000).

Taulukossa 2 luetellut autosomissa periytyvät hypofosfateemiset riisitautien muodot ovat hyvin harvinaisia.

Hypofosfateemista riisitautia ja osteomalasiaa sairastavien hoito on muodosta riippumatta samankaltainen mutta ei sama. Potilaat tarvitsevat hyvän selostuksen sairaudestaan, perinnöllisyysneuvonnan sekä luuston ja nivelten ongelmien oireenmukaista hoitoa eli fysioterapiaa, joskus ortopedisia toimenpiteitä ja kipulääkitystä. Kraniosynostoosi on usein avattava. Hampaiston periapikaalisia absesseja hoidetaan antibiootein, ja niiden uusiutuminen pyritään estämään mm. hammaskuorin. Alaraajat on usein oikaistava leikkauksella.

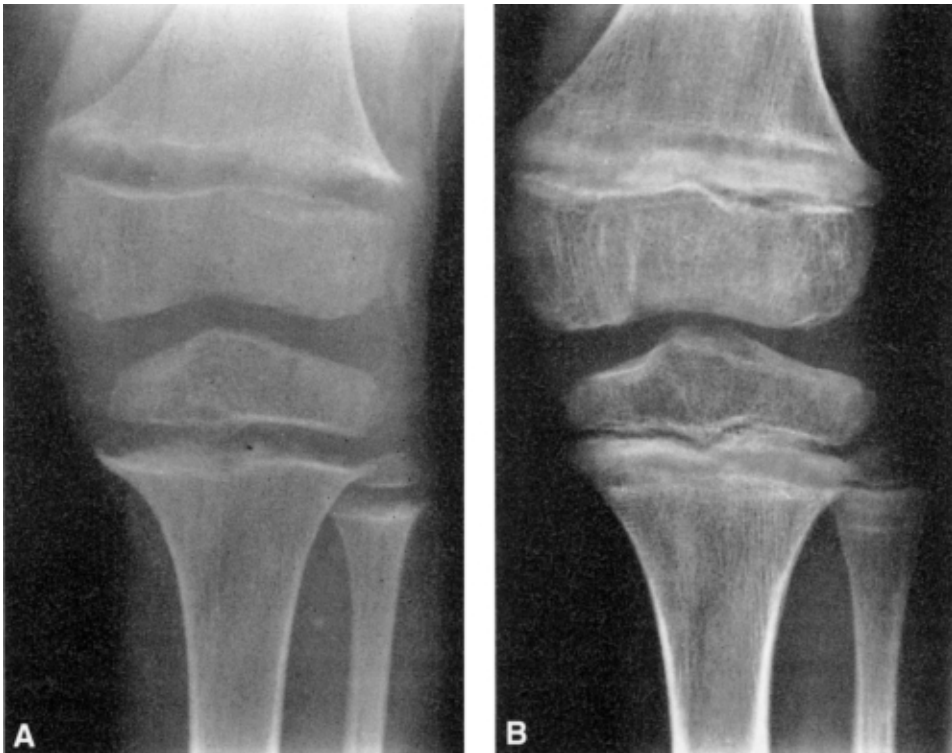
Hypofosfateemien lääkehoidossa pyritään korvaamaan virtsaan menetetty fosfaatti, pitämään seerumin fosfaattipitoisuus tasaisena ja korjaamaan D-vitamiinin aineenvaihdunnan häiriö. Erityisen tärkeää on estää fosfaattisubstituution aiheuttama tertiääri hyperparatyreoosi. Tämän katsotaan liittyvän fosfaattipitoisuuden kasvun aiheuttamaan seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemiseen ja edelleen tämän ai-

kaansaamaan lisäkilpirauhasten aktivoitumiseen, joka ajan mittaan voi muuttua autonomiseksi. Lääkehoito ei ole nykymuodossaan tyydyttävä, sillä riisitautia ja osteomalasiaa ei aina saada sillä parannetuksi. Lisäksi useilla potilailla ilmenee lääkityksen aiheuttamia komplikaatioita, kuten nefrokalsinoosia ja hyperparatyreoosia.

Fosfaatti (1–3 g/vrk) annetaan suun kautta poretabletteina neljänä tai viitenä annoksena tasavälein. Lääkitys johtaa varsin suureen seerumin fosfaattipitoisuuden vuorokausivaihteluun, ja usein siitä on seurauksena lisäkilpirauhashormonin liikaeritys. Fosfaattisubstituutio liitetään alfakalsidoliin (0,5–3,0 µg/vrk), joka annetaan kahtena annoksena. Sen tarkoituksena on mm. estää hyperparatyreoosi (Tenenhouse ja Econs 2001).

Potilaita seurataan laboratoriotarkoituksella 3–4 kuukauden välein ja kliinisesti 0,5–1 vuoden välein, lapsuudessa tiheämmin. Seerumin fosfaattipitoisuuden nopean vuorokausivaihtelun vuoksi määrittäminen tulisi tehdä sovittuna hetkenä, mieluiten juuri ennen lääkkeen ottamista. Käytännössä tämä on ongelmallista, ja siksi yksittäiset fosfaattimääritykset eivät kerro annoksen sopivuudesta. Lääkehoidon riittämättömyyteen viittaavat aina seerumin alkalisen fosfataasin ja lisäkilpirauhashormonin suurentuneet arvot. Seerumin kreatiniini määritetään ja munuaisten kaikututkimus suoritetaan vuosittain. Jos todetaan nefrokalsinoosia, lääkehoito joko keskeytetään tai annosta vähennetään oleellisesti. Jos potilaalle kehittyy hyperkalsemia ja lisäkilpirauhashormonipitoisuus on suurentunut, voidaan aluksi suurentaa alfakalsidoliannosta PTH-pitoisuuden pienentämiseksi. Ellei tämä johda hyperparatyreoosin korjaantumiseen, hoito keskeytetään. Kahdelle HYKS:n perinnöllisyyslääketieteen yksikössä hoidetulle potilaalle on jouduttu suorittamaan paratyreoidektomia tertiäärin hyperparatyreoosin vuoksi.

Onkogeeninen osteomalasia. Osa ensisijaisesti mesenkymaalisista kasvaimista erittää verenkiertoon tekijää, joka estää fosfaatin imeytymistä suolistosta ja erityisesti sen takaisin imeytymistä munuaistubuluksissa. Seurauksena on runsas fosfaatin eritysvirtsaaminen ja hypofosfate-



Kuva 2. A) Pojan tullessa tutkimuksiin 6 vuoden iässä jalkojen kipuilun takia polven röntgenkuvassa oli nähtävissä selkeät riisitautimuutokset: femurin, tibian ja fibulan kasvulevyt olivat leventyneet ja suuttuiset. B) Jo puolen vuoden fosfaatti-alfakalsidolilääkitys kavensi ja kirkasti kasvulevyt, joiden mineralisoitumaton rustovyöhyke oli kalkkeutumassa. (Kaitila 1995).

mia. Normaalitilanteessa hypofosfatemia lisää munuaisissa D-vitamiinin 1-alfahydroksylaatioita PTH:sta riippumattomalla mekanismilla, mutta onkogeenisessa osteomalasiassa näin ei käy. Ei tiedetä, estääkö kiertävä tekijä suoraan munuaisten 1-alfa-hydroksylaasin toimintaa vai lisääkö se entsyymien RNA:n tai entsyymiproteiinin hajoamista. Lopputuloksena on kuitenkin vallitsevaan fosfaattipitoisuuteen nähden suhteettoman pieni $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ -vitamiinipitoisuus. Seerumin PTH- ja kalsiumpitoisuudet ovat yleensä viitealueella. Oireet ovat kuten osteomalasiassa yleensä, mutta lihasheikkous on pahempaa hypofosfatemian vuoksi. Seerumin fosfaatti- ja $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ -vitamiinipitoisuudet ovat yleensä pienemmät ja lihasheikkous pahempaa kuin perinnöllisissä hypofosfatemioissa (DiMeglio ym. 2000).

Onkogeeminen osteomalasia on kuvattu useiden eri kasvainten yhteydessä. Vuoteen 1996

mennessä raportoiduista 102 tapauksesta 27 %:ssa oli kyseessä hemangioperisytooma tai hemangiooma, 9 %:ssa fibrooma ja 7 %:ssa jättilöskasvain (Drezner 1996). Loputkin olivat pääosin mesenkymaalisia hyvän- tai pahanlaatuisia kasvaimia. Kasvaimet sijaitsivat usein pään alueella, erityisesti nenän sivuonteloissa tai raajoissa. Niitä voi löytyä ihon luomista tai neurofibroomista ja ne ovat erittäin pieniä ja hitaasti kasvavia (DiMeglio ym. 2000). Iho kannattaa tutkia huolella. Magneettikuvauksen lisäksi kasvaimen paikannusta voidaan yrittää gallium- tai oktreotidikartoituksella.

Kasvaimen poisto normalistaa seerumin ja virtsan fosfaattipitoisuudet sekä seerumin $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ -vitamiinipitoisuuden. Rowe ym. (2000) löysivät hiljattain kasvainten erittämän aiemmin tunnistamattoman valkuaisaineen ja nimesivät sen MEPE:ksi (matrix extracellular phosphoglycoprotein). Tämä valkuaisaine on rakenteeltaan

hyvin samankaltainen kuin monet muut luun matriksin fosfoglykoproteiinit, kuten osteopontiini ja dentiinisialofosfoproteiini, ja MEPE-geeni on paikannettu samalle kromosomialueelle 4q näiden aineiden geenien kanssa. Onkogeneista osteomalasiaa aiheuttavien kasvainten lisäksi MEPE-alkuainetta löytyy aivoista ja luuytimestä sekä pieniä määriä keuhkoista, munuaisista ja istukasta (Rowe ym. 2000). Alustavien havaintojen mukaan kasvaimet saattavat erittää poikkeavaa MEPE-muotoa, joka kenties kilpaillee normaalin MEPE-proteiinin kanssa. MEPE:n fysiologinen merkitys on kuitenkin edelleen tuntematon. Myöskään MEPE-proteiinin ja perinnöllisen X-kromosomiin kytkeytyneen hypofosfateemisen osteomalasian aiheuttavan PHEX-proteiinin yhteyttä ei tunneta. Kliininen taudinkuva on näissä kahdessa osteomalasian muodossa varsin samanlainen, mikä on herättänyt ajatuksen, että PHEX ja MEPE liittyisivät samaan fysiologiseen verkostoon.

Onkogeneisen osteomalasian hoito on ensisijaisesti kasvaimen kirurginen poisto. Jos tämä ei ole mahdollista, pyritään fosfaattikorvauksella ja kalsitriolilla saamaan seerumin fosfaattipitoisuus viitealueen alarajalle.

Esimerkkipotilas. Aikaisemmin terve kuusivuotias poika alkoi juosta kömpelösti ja valitella jalkojensa

kipeytymistä. Puolen vuoden kuluessa hänelle kehittyi lihasheikkoutta, pihtipolvet, kaksoismalleolit, kylkiluurustorajaan »helminauhut» ja Harrisonin vaot eli tyypilliset riisitaudin kliiniset merkit. Röntgentutkimukset osoittivat polvien ja yleisesti kaikkien putkiluiden epifyysissä tyypilliset riisimuutokset (kuva 2). Laboratoriolöydöksiä lapsella todettiin hypofosfatemia (seerumin fosfaattipitoisuus 0,48 mmol/l), hyperfosfatemia (seerumin AFOS 2 004 U/l) ja normokalsemia (seerumin kalsiumpitoisuus 2,52 mmol/l), jotka sopivat D-vitamiinipuutoksenkin aiheuttamaan riisitautein. Pojan ravitsemus oli kuitenkin anamneesin mukaan normaali ja seerumin 25-(OH)-D-vitamiinipitoisuus oli viitealueella mutta 1,25-(OH)₂-D-vitamiinipitoisuus pienentynyt. Intakti PTH oli viitealueella. Hypofosfateemisen riisitaudin varmisti munuaistubulusten vähentynyt fosfaatin reabsorptio (TRP), joka oli vain 40–70 % (viitealue 85–90 %). Epätavallisen myöhään alkaneen ja nopeasti kehittyneen hypofosfateemisen riisitaudin syyksi epäiltiin heti paraneoplasiaa, mutta huolimatta perusteellisista tutkimuksista kasvainta ei löytynyt. Pojalle aloitettiin jatkuva fosfaatti-alkaloidilääkitys, jolla hänen yleisvoimiansa ja riisitautinsa paranivat lähes täysin. Puolen vuoden kuluttua kliiniset oireet, röntgenmuutokset sekä hypofosfatemia ja hyperfosfatemia ilmenivät uudelleen. Tuumoria ei nykyään löytynyt, ja lääkkeitä lisättiin. Lapsen vointia ja lääkityksen vaikutusta seurattiin yksitoista vuotta, jolloin liikennetapaturman vuoksi otetussa thoraxkuvassa havaittiin retrotorakaalinen kahden kananmunan kokoinen kylkiluuhun kiinnittynyt tuumori. Kasvain voitiin poistaa kokonaan. Histopatologisesti se osoittautui hemangioperisytoomaksi. Neljäntenä leikkauksenjälkeisenä päivänä seerumin fosfaattipitoisuus oli normaalistunut ilman substituutiolääkitystä, ja alkalisien fosfaatin pitoisuus todettiin normaaliksi vuoden kuluttua. Riisitauti parani.

Kirjallisuutta

- Ala-Houhala M, Parviainen MT, Pyykkö K, Visakorpi JK. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Finnish children aged 2 to 17 years. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:232–6.
- Ala-Houhala M, Sorva R, Pelkonen A, ym. Riisitaudin uusi tuleminen – esiintyvyys, diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 1995;111:337–44.
- Byrne PM, Freaney R, McKenna MJ. Vitamin D supplementation in the elderly: review of safety and effectiveness of different regimes. *Calcif Tissue Int* 1995;56:518–20.
- DiMeglio AD, White KE, Econs MJ. Disorders of phosphate metabolism. *Endocr Metab Clin North Am* 2000;29:591–609.
- Drezner MK. Tumour-induced rickets and osteomalacia. Kirjassa: Favus MJ toim. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, s. 319–25.
- Drezner MK. PHEX gene and hypophosphatemia. *Kidney Int* 2000;57:9–18.
- HYP Consortium. A gene (HYP) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nature Genet* 1995;11:130–6.
- Kaitila I, Riisi. *Duodecim* 1995;111:2310–6.
- Kauppinen-Mäkelin R, Tähtelä R, Löyttyniemi E, Kärkkäinen J, Välimäki MJ. A high prevalence of hypovitaminosis D in Finnish medical in- and outpatients. *J Intern Med* 2001;249:559–63.
- Lahti-Koski M, Kilkkinen A. Ravitsemuskertomus 2000. KTL:n julkaisuja B1/2001 (www.ktl.fi/ravitsemus).
- Lamberg-Allardt C. Vitamin D, sunlight exposure and 25-hydroxyvitamin D levels in the elderly during one year. *Ann Nutr Metab* 1984;28:144–50.
- Lamberg-Allardt C, Kärkkäinen M, Seppänen R, Biström H. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and secondary hyperparathyroidism in middle-aged white strict vegetarians. *Am J Clin Nutr* 1993;58:684–9.
- Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Irjala K, ym. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy peripubertal girls. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:746–51.
- Meyer RA Jr, Henley CM, Meyer MH, ym. Partial deletion of both the spermine synthase gene and the Pex gene in the X-linked hypophosphatemic Gyro (Gy) mouse. *Genomics* 1998;48:289–95.
- Rowe PSN, de Zoysa PA, Dong R, ym. MEPE, a new gene expressed in bone marrow and tumors causing osteomalacia. *Genomics* 2000;67:54–68.
- Tenenhause HS, Econs MJ. Mendelian hypophosphatemias. Kirjassa: Schriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, toim. The metabolic & molecular bases of inherited diseases. 8. painos. New York: Mc-

Graw-Hill, 2001, s. 5039–67.

Thomas MK, Llyod-Jones DM, Thadhani RI, ym. Hypovitaminosis D in medical patients. N Engl J Med 1998;338:777–83.

Tyynismaa H, Kaitila I, Ala-Houhala M, Nanto-Salonen K, Alitalo T. Identification of fifteen novel PHEX gene mutations in patients with

hypophosphatemic rickets. Human Mutat 2000;15:383–4.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Uudet suositukset kansanravitsemuksen kehittämiseksi 1998.

Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr 1999;69:845–6.

MATTI J. VÄLIMÄKI, dosentti, vastaava ylilääkäri

matti.valimaki@hus.fi

HYKS:n endokrinologian klinikka

PL 340, 00029 HUS

RAIMO VOUTILAINEN, professori, ylilääkäri

KYS:n lastenklinikka

PL 1777, 70211 Kuopio

ILKKA KATTILA, dosentti, apulaisyliääkäri

HYKS-Laboratoriodiagnostiikka, perinnöllisyyslääketieteen

yksikkö

PL 140, 00029 HUS

TIINAMAJA TUOMI, dosentti, akatemiutkija

Helsingin yliopisto, sisätautien laitos

PL 340, 00029 HUS