

Yeni doğan döneminde tanı alan 3 osteogenesis imperfecta olgusu

Hasan KOÇ*, Pakize DEMİREZİCİ*, İsmail REİSLİ*, Saim AÇIKGÖZOĞLU**
Ümran ÇALIŞKAN*, İbrahim ERKUL*

*S.Ü.T.F. Pediatri Anabilim Dalı, **S.Ü.T.F. Radyodiagnostik Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Osteogenesis Imperfecta kemik frajilitesinin arttığı ve sıklıkla kemik kırıklarıyla karakterize kalıtsal bir bağ dokusu hastalığıdır. En belirgin semptomları sıklıkla doğum öncesinde de tanımlanabilen patolojik kemik kırıklarıdır. Mavi sklera ve sağırılık görülebilir. Doğumda üst ve alt ekstremitelerde kısalık ve eğrilik (yaylanma) gözlenen, ikisinde akut solunum sıkıntısı olan üç vaka sunuldu. Bütün vakalarda radyografik incelemelerde; femurlarda gevreklik, tibia ve femurda belirgin açılanma, uzun kemiklerde kırıklar ve bir vakada kafa kemiklerinde, kemikleşme azlığı tespit edildi. Bu bulgularla osteogenesis imperfecta tanısı alan vakalar seyrek görülmeleri nedeniyle literatür bilgileri ışığında sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Osteogenesis imperfecta, yenidoğan.

SUMMARY

Three cases of osteogenesis imperfecta diagnosed at newborn period

Osteogenesis imperfecta which is a heritable connective tissue disorder characterized by increased bone fragility and frequent bone fractures. The cardinal symptom pathologic fracture which is often recognized before birth: blue sclera and deafness may be present. In this paper, three newborn were reported. They had shortening and bowing of upper and lower limbs, and two of them suffered from acute RDS. In all cases, radiograms showed characteristic crumbling of femur, marked angulation of tibia and femur, fractures of the long bones and in one case, poor ossification of the bone of the skull. These cases diagnosed with osteogenesis imperfecta are discussed because of their rare presentation.

Key Words: Osteogenesis imperfecta, newborn.

Osteogenesis imperfecta (OI), kemik dansitesinin azalmasıyla meydana gelen bir hastalıktır. En çarpıcı lezyon kemiklerin gevrekliği olup, sklera, diş ve deri gibi dokuları da tutmaktadır. Kemikteki temel değişikliğin osteoid ara madde yapımındaki bir kusur olduğu kabul edilmektedir. Hasta çocuklar kırıklarla doğabilir, iyileşme ise aşırı kallus oluşması ve kötü kemikleşme ile olur. Diğer önemli bir klinik bulgusu ise, mavi skleradır. Skleranın fibriler doku zayıflığı nedeniyle ince olmasına ve dolayısıyla pigmentli katmanın rengini geçirmesine bağlıdır. Osteoskleroza bağlı sağırılık ve deri bulguları da kliniğe eşlik edebilir (1).

Son yapılan çalışmalarda otozomal dominant veya otozomal resessif geçmesine rağmen gen mu-

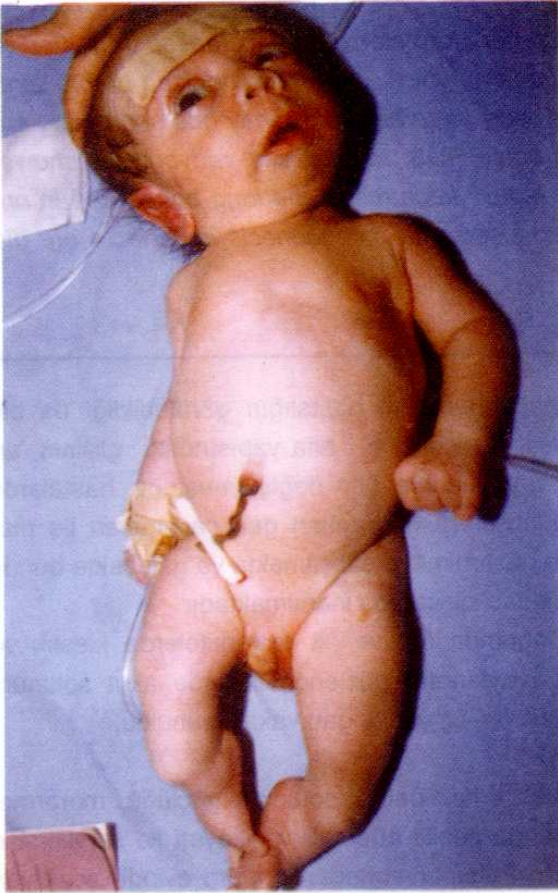
tasyonu sonucu bu hastalığın görülebildiği de bildirilmiştir (2) Kollajen I alfa yapısındaki glisinin, arginin veya serinle yer değiştirmesi bu hastalarda gösterilmiştir (3,4). Yapılan gen çalışmaları ile mutasyon gösterilmeye çalışılmakta ve gelecekte bunun yol gösterici olacağına inanılmaktadır.

Doğumda üst ve alt ekstremitelerde kısalık ve eğrilik (yaylanma) gözlenen ikisinde akut solunum sıkıntısı olan üç yenidoğan vakası sunuldu.

OLGU 1

2 günlük erkek bebek solunum güçlüğü, morarma, vücudunda çeşitli anomaliler şikayeti ile servisimize yatırıldı. Primipar anneden doğum evinde sezaryen ile doğduğu, yaygın kemik anomalilerinin varlığı ve

doğar doğmaz başlayıp iki gün boyunca yapılan tedaviye rağmen solunum sıkıntısının düzelmemesi üzerine servisimize sevk edildiği öğrenildi. Annenin hamileliği sırasında bir probleminin olmadığı, en az 6-7 kez ultrasonografi (USG) çekildiği fakat çocuğun normal olduğunun söylendiği öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık ve ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde ağırlığı; 2600 g, boyu 41 cm, baş çevresi 38 cm, göğüs çevresi 30 cm, baş-pubis 29 cm, pubis-topuk 12 cm idi. Genel durumu kötü, ileri derecede takipne ve dispnesi vardı, yenidoğan refleksleri alınamıyordu. Göğüs ön arka çapı artmış, göğüs yapısında asimetri ve deformite mevcuttu. Alın geniş, atipik yüz görünümü mevcut olup, mavi sklerası yoktu. Kalp ritmik taşikardik, batin muayenesi normaldi. Alt ekstremiteleri kısa olup bilateral femur ve tibiada açılanma mevcuttu. Pes equinovarusu vardı (Şekil 1,2). Kemik grafilerinde alt ekstremitelerde kırıklar ve kırıkların anormal iyileşmesine bağlı kallus dokusu izlendi. Ayrıca femur distali, tibia proksimalinde epifiz çekirdekleri görülmedi. Sol kla-

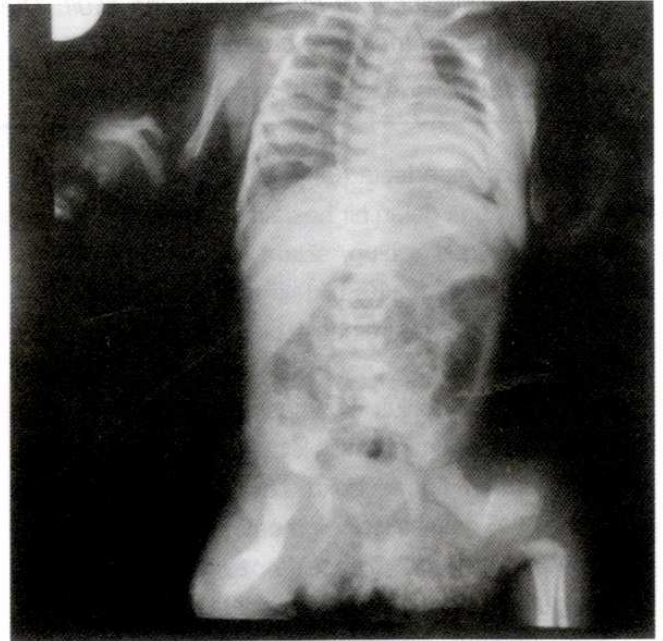


Şekil 1. Birinci vakanın yüz ve ekstremitelerinin görünümü.

vikula kırığı ve kallus dokusu görüldü. Servikal vertebralarda kuşuklu görüntü olup kesin kırık olarak nitelendirilemedi. Göğüs kafesi anomalisi vardı, kafa grafileri normaldi. Diğer laboratuvar incelemelerinde patoloji saptanmadı. Oı tanısı alan vaka yoğun bakım servisine yatırıldı. Nazal CPAP uygulandı. İdame sıvı tedavisi ve proflaktik antibiyotik başlandı. Solunum sıkıntısı devam ettiği için beslenemeyen bebeğe total parenteral beslenme uygulandı. Sol dirsek eklemindeki çıkık redükte edildi. Hastanın solunum sıkıntısı kaybolup, beslenmeye başladığı andan itibaren kalsitonin 50 IU/haftada 3 gün ve D vitamini 4000 Ü/gün tedavisine başlandı ve taburcu edildi. Poliklinik kontrollerine gelen hastada yeni kırık oluşmadı. Fakat yaklaşık 3 ay sonra evde pnömoni sonucu ex olduğu öğrenildi.

OLGU 2

Normal vajinal yolla evde ebe tarafından doğum yaptırılan 3 günlük erkek bebek vücudunda yaygın kemik kırıkları, sol kolunu hiç hareket ettirememesi şikayetleri ile getirildi. Annenin antenatal takibinin olmadığı, anne baba arasında akrabalığın bulunmadığı, ailenin üçüncü çocuğu olduğu, diğer aile fertlerinde benzer rahatsızlığın olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; ağırlığı 2910 g, boy 38 cm, baş çevresi 34 cm idi. Genel durumu iyi olup baş boyun muayenesinde süturları ileri derecede açıktı ve par-



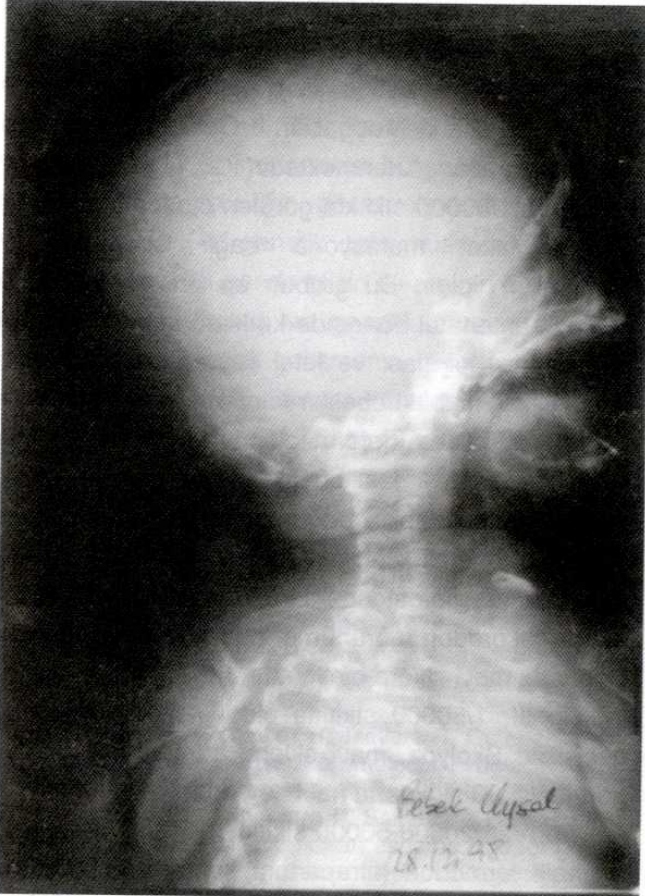
Şekil 2. Birinci vakanın bilateral femur ve tibiasında görülen açılanma, skolyoz ve sol klavikula kırığı.

yetal kemik palpe edilemedi. Belirgin mavi sklerası vardı. Dolaşım sistemi muayenesi normal olup, hafif takipnesi vardı. Alt ekstremiteleri belirgin derecede kısaydı. Femur ve tibiada geniş açılanma mevcuttu. Sol kolunu hareket ettiremiyordu. Aynı tarafta moro refleksi alınmıyordu. Kemik grafilerinde bilateral klavikula kemiklerinde, sağ ön-kol kemiklerinde ve femur shaftında transvers kırık hatları ve kallus oluşumu izlenmekteydi. Kemiklerin bilhassa kırık saptanan diafiz bölümlerinde yoğun kallus oluşumu ve deformasyon, kemikte genişleme ve kortekste incelme (osteoforotik görünüm) mevcuttu. Bilateral femur başları hipoplazik ve deforme idi. Asetabulum sığlaşmış, akordion görüntüsü vardı. Kafa grafisinde ön arka süturleri açık olup, süturlar arasında herniasyon kemiklerine ait görünüm izlenmekte idi (Vormian kemikleri). Diğer laboratuvar incelemeleri normaldi. Beslenmesi iyi olan bebeğin sol kolundaki yeni kırık ortopedistler tarafından atele alındı. Kalsitonin 50 IU/haftada 3 gün ve D vitamini 4000 Ü/

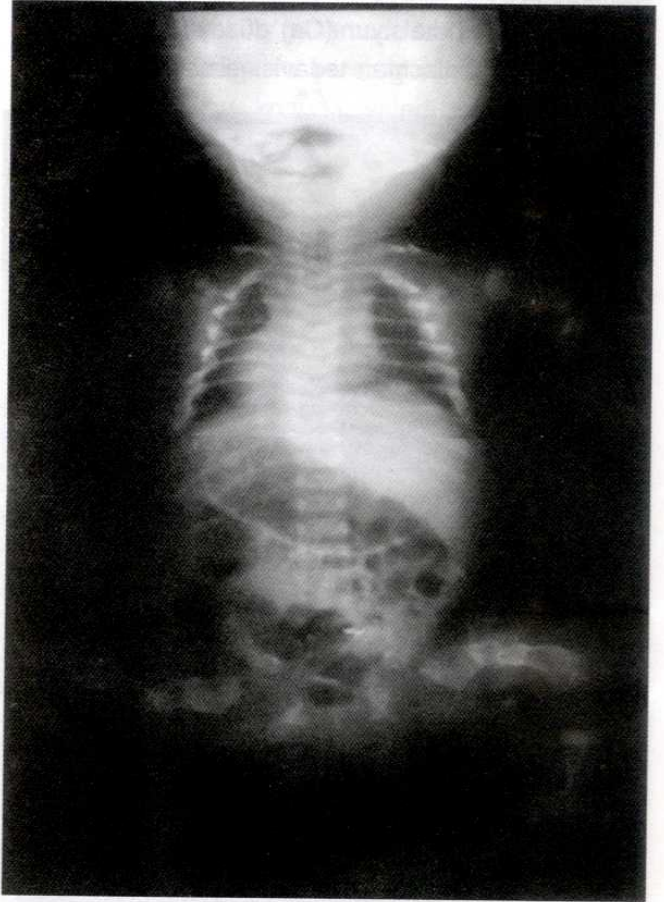
gün tedavisi başlanarak taburcu edildi. Ancak iki hafta sonra solunum sıkıntısı, morarma şikayeti ile tekrar başvuran hastaya bronkopnomöni, sepsis ve kalp yetmezliği tanılarıyla antibiyotik ve semptomatik tedavi başlandı. Fakat tedavinin üçüncü günü bir aylıkken ex oldu (Şekil 3,4).

OLGU 3

Hastanemiz Kadın doğum servisinde sezaryenle doğan kız bebek; vücudunda yaygın kemik kırıklarının olması, yarık damağının bulunması, mekonyum ile boyalı olması nedeniyle yeni doğan yoğun bakım ünitesine alındı. Annenin hamilelik döneminde probleminin olmadığı, fakat doktor kontrollerine düzenli gitmediği öğrenildi. Ailenin ilk çocuğu olup, anne baba arasında akrabalık yoktu. Babada belirgin boy kısalığı ve bacadaki kırıklarına bağlı sakatlığı mevcuttu. Baba bu nedenle araştırılmamıştı. Ailenin diğer fertlerinde benzer has-



Şekil 3. İkinci vakanın kafa grafisi: Ön-arka suturalar açık, suturalar arasında herniasyon kemiklerine ait görünüm (=vormian kemikleri).



Şekil 4. İkinci vakanın bilateral klavikula kemiklerinde, sağ ön kol kemiklerinde ve femur shaftında transvers kırık hatları kallus oluşumu, bilateral femur başları hipoplazik ve deforme, asetabulum sığlaşmış, akordeon görünümü.

talık yoktu. Fizik muayenesinde ağırlığı 2160 g, boyu 39 cm, baş çevresi 33 cm idi. Genel durumu orta, üst ve özellikle alt ekstremiteleri çok kısa olup, bilateral femur ve tibiada açılanma mevcuttu. Kalça muayenesinde ileri derecede abduksiyon kısıtlılığı vardı. Moro refleksi bilateral pozitif, emme ve yakalama refleksi alınıyordu. Yüz görünümü normal olup, mavi sklerası belirgin ve inkomplet yarık damağı mevcuttu. Kemik grafilerinde uyluk distali ve bacak kemiklerinde çok sayıda fraktürler ve deformasyon izlenmekteydi. Femur proksimali laterale yer değiştirmiş olup, asetabulum sığıdı. Femur başı hipoplazik izleniyordu. Femur distalinde epifiz çekirdekleri görülmekte fakat proksimalde görülmemekteydi. Sol femur sağında kırık hattı ve deformasyon vardı. Ayrıca bilateral ön-kol kemiklerinde deformasyon sağ ön-kol kemiklerinde kırık hatları izlenmekteydi (Şekil 5). Başlangıçta beslenmesi düzenli olmayan hasta nazogastrik sonda ile beslendi. Kan kalsiyum(Ca) düzeyi düşük olması nedeniyle Ca replasman tedavisine başlandı. Yattığı



Şekil 5. Üçüncü vakanın sol femurda kırık hattı ve deformasyon, bilateral ön-kol kemiklerinde intrauterin kırıklara bağlı deformasyon, sağ ön-kol kemiklerinde kırık hatları.

dönem içinde bütün vücudunun kemik grafileri çektilirerek doğuştan mevcut olan kırıkları tesbit edildi. Hasta genel durumu düzeliş, kan Ca düzeyi normale geldikten sonra kalsitonin 50 IU/haftada 3 gün, D vitamini 4000 Ü/gün tedavisi başlanarak taburcu edildi. Hasta düzenli olarak poliklinik kontrollerine çağrıldı. Kontrollerinde kan Ca, P, ALP düzeyleri ve idrar keatinin., Ca, P, Mg düzeyleri tetkik edildi. Ayrıca yeni kırık oluşup oluşmadığı araştırıldı. Altı ay süresince izlenen hastada izlendiği sürede hiç yeni kırık gözlenmedi. Altı aylık iken hasta pnömoniden ex oldu.

TARTIŞMA

Oİ doku bağlarındaki düzensizliğe bağlı çeşitli semptomlarla birlikte, kemik fragilitesiyle karakterize kalıtsal bir hastalıktır (2). Oİ klinik bulguları göz önünde tutularak Sillences sınıflandırmasına göre 4 tipe ayrılır (1,2).

Tip I; 1/20000-40000 sıklıkta otozomal dominant geçiş gösterir. Hastalık ekstremitte kırıkları skoliyoz,vertebra anomalisi,eklem gevşekliliği ile seyrederek. Mavi sklera çoğunda mevcut olup ileri yaşlarda sağırılık kliniğe ilave olabilir. Çok azı antenatal kırıklarla doğabilir. Genelde ilerleyen yaşlarda kırıklar gözlenmektedir(1,2).

Tip II; 1/60000 sıklıkta görülen otozomal resessif geçişli, fakat mutasyona bağlı sporadik de görülebilen tipidir. Bu grubun en önemli farkı bebeklerin antenatal dönemde kırıklara sahip olup, deformitelerle doğması ve letal seyretmesidir. Düşük doğum ağırlıklı bebekler intrapartum kırıklarla doğarlar. Toraks deformiteleri mevcut olup, osteopeniye bağlı kafası büyük ve yumuşaktır. Atipik yüz görünümü olabilir. Doğumda kısa ekstremitelerin görülmesi önemli kliniğidir. Ayrıca ekstremitte ve kafatasında yaygın osteopeni ve Vormian kemikleri, femurda akordeon görünümü bu hastalarda tipiktir. Çoğunda mavi sklera mevcuttur(1,2).

Tip III; 1/50000 sıklıkta olup otozomal resessif geçişlidir. Skolyoz, mavi sklera, intrapartum kırıklar görülebilir. Kliniği daha hafif seyrederek(1,2).

Tip IV; 1/20000-50000 sıklıkta görülür. Hastalığın en hafif formudur. Intrapartum kırık yoktur. Klinikte kırık yerine osteoporoz dikkati çeker(1,2).

Bizim vakalarımızdan birincisi, düşük doğum ağırlığı, toraks deformitesi, büyük kafatası, atipik yüz yapısı, intrapartum kırık ve deformiteleri letal sey-

retmesi, ikinci vaka, aşırı eklem kısalığı, mavi sklera, intrapartum kırık ve grafilerinde femurda akordeon kemik görünümü, başta Vormian kemiklerinin görülmesi ve letal seyretmesi sebebiyle tip II osteogenezis imperfecta kabul edildiler. Üçüncü vakamız daha hafif kliniğe sahip olması, intrapartum kırıkların olması, mavi sklera ve skolyozun bulunması, babasında kırık ve buna bağlı sakatlığının olması sebebiyle tip III kabul edildi.

Her ne kadar vakalarımızda genetik çalışma yapılamamışsa da, Moyen ve arkadaşları da (5) vücudunda yaygın kemik kırıkları olan, solunum sıkıntısı ile servise yatırılan ve respiratuar distress sendromu nedeni ile beş saatte ex olan bir vakayı genetik çalışma yaptırmaksızın tip II letal Oİ kabul etmiş ve kliniğe göre sınıflandırmada bulduklarını belirtmişlerdir. Bizim vakalarımızda da solunum sıkıntısı başlangıçta mevcuttu, fakat hastalarımızın birincisi üçüncü ayda, ikincisi birinci ayda ve üçüncüsü de altıncı ayda solunum sıkıntısı ve pnömoni nedeniyle kaybedildi.

Son yıllarda özellikle Oİ tip II vakalarında, genetik çalışmaya öncelik verilmiştir. Sztrolovics ve arkadaşları (3), tip II de kollajen alfa-1 helikal yapısındaki 211 amino terminal bölgedeki glisinin arginin ile yer değiştirdiğini göstermiştir. Cohen Solal ve arkadaşları (4), genetik çalışmalarıyla COLIA2 geni ismini verdiği gende glisin ile arginin arasındaki transisyonu göstermiş ve genetik tanının önemini vurgulamıştır. Genetik çalışmanın yapılamadığı yerlerde perinatal USG ile tanı konulabileceğine dair pek çok yayın mevcuttur. Bulas DI ve arkadaşları (6)

Oİ'li 6 hastayı prenatal dönemde USG ile takip ettiklerini bildirmişlerdir. Tip II Oİ'li iki vakasında prenatal USG takipleri sırasında 16. ve 17. haftada femur kısalığının, 19. haftada ise kırıklarının gözlemlendiğini, tip III ve IV kabul edilen 4 hastada ise prenatal takiplerinde hiç kırık gözlenmediğini, doğum sonrası kırıklarının oluştuğunu bildirmişlerdir. Özellikle prenatal takiplerde tip II Oİ'nin tanısının USG ile konulabileceği ve aileye bilgi verilebileceği ifade edilmiştir. Wax ve arkadaşları (7) da, ikinci trimesterde yapılacak USG ile letal Oİ formunun tanısının konulabileceğini belirtmiştir. Birinci vakamızda 6-7 kez USG yapılmasına rağmen kırıklarının tesbit edilememesi, diğer vakalarımızın da düzenli takiplerinin olmaması bizim hastalarımız açısından büyük talihsizliktir.

Oİ tedavisi de önemli tartışma ve araştırma konusudur. Yoshikozu ve arkadaşları (8) hastalarına kalsitonin tedavisi başlayarak yarar gördüklerini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Pamidronate tedavisinin denendiği ve yarar görüldüğü iddia edilmekle birlikte bu konuda yeterli sayıda çalışma mevcut olmayıp rutin olarak kullanılmamaktadır (9).

Biz hastalarımıza kalsitonin 50 IU nazal yolla haftada iki gün ve D vitamini 4000 Ü/günde olacak şekilde başladık. Takiplerimizde yeni kırık gözlenmedi. Tip II kabul ettiğimiz birinci vakamızı üç aylık iken, ikinci vakamızı bir aylıkken solunum sıkıntısı ve pnömöni nedeni ile kaybettik. Tip III kabul edilen üçüncü vakamız da 6 aylık iken pnömöniyle ex olup hiç kırık gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

- Hall BD. Genetic skeletal displasias: Inherited Osteoporoses. In : Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1996; p. 1978-80.
- Moriwake T, Seino Y. Recent progress in diagnosis and treatment of osteogenesis imperfecta. Acta Paediatr Japon 1997; 39: 521-7.
- Sztrolovics R, Glorieux FH, Travers R. Osteogenesis imperfecta: Comparison of molecular defects with bone histological changes. Bone 1994; 15: 321-8.
- Cohen Solal L, Zylberberg L, Salgalli A, Gomez Lira M, Mottes M. Substitution of an aspartic acid for glycine 700 in the alfa 2(I) chain of type I collagen in a recurrent lethal type II osteogenesis imperfecta: dramatically affects the mineralization of bone. J Biol Chem 1994; 269: 14751-58.
- Moyen G, Nkova JL, Pongui M, Mafouta AM. Lethal osteogenesis imperfecta. In a Congolese newborn infant. Arch Fr Paediatr 1993; 50: 891-3.
- Bulas JR, Smith JF, Floyd RC. Variable prenatal appearance of osteogenesis imperfecta: J Ultrasound Med 1994; 13: 419-27.
- Wax JR, Smith JF, Floyd RC. Lethal osteogenesis imperfecta: Second trimester sonographic diagnosis in a twin gestation. J Ultrasound Med 1994; 13: 711-3.
- Yashikazu Nishi, Kazuko Hamamoto. Effect of long-term calcitonin therapy by injection and nasal spray on the incidence of fractures in osteogenesis imperfecta. J Paediatr 1992; 121: 477-80.
- Bembi B, Parma A, Bottega M, Ceschel S, Zanatta M, Martini C, Ciana G. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. J Paediatr 1997; 131: 622-5.