

OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA TİP II

(Osteogenesis Imperfecta Type II)

Süleyman Bayraktar*, Emel Ataoğlu*, Seher Tabanlı Bayraktar**, Ayşe Ayaz*,
Halil Şengül*, Murat Elevli***

Özet

Osteogenesis imperfecta (OI); tip 1 kollajenin yapı veya sentez bozukluğuna bağlı olarak gelişen, çocukluklarda yaygın osteoporoz ve buna bağlı kemiklerde fragilite, kırıklar ve deformitelerle karşımıza çıkan kalıtsal bir bağ dokusu hastalığıdır. Bu yazımızda intrauterin multipl kırıklar, aşırı bağ dokusu fragilitesi, solunum güçlüğü ile karşımıza çıkan ve osteogenesis imperfecta tip II tanısı konulan bir yenidoğan sunulmaktadır. OI tip II, kesin tedavisi olmadığından perinatal dönemde hastaların kaybedilmesi ile sonuçlanır. Bu nedenle prenatal tanı ile bu hastaların erken belirlenmesi en uygun yaklaşım olacaktır.

Anahtar kelimeler: Osteogenesis imperfecta, kırık, deformite

Summary

Osteogenesis imperfecta (OI) is a connective tissue disease that develops from structural or synthesis defect of type-I collagen, and it appears in children as osteoporosis and related fragility, bluish, erythema and other deformities. The current study investigates a type-II OI case with intrauterine multiple fractures, acute connective tissue fragileness and breathing problems. Since type-II OI has no cure, early detection with prenatal diagnosis would be the best approach to the problem.

Key words: Osteogenesis imperfecta, fracture, deformity

* Uz. Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

** Uz. Dr., Gökçeada Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çanakkale

*** Prof. Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şefi

GİRİŞ

Osteogenesis imperfekta (OI); kalıtsal bir bağ dokusu hastalığıdır. Genetik bozukluk yaygın osteoporoza, yaygın osteoporoz ise kemik fragilitesi, kırıklar ve iskelet deformitelerine yol açmaktadır. Klinik, radyografik ve moleküler genetik çalışmalar ile birbirinden farklı dört ana ve üç alt klinik tipi tanımlanmıştır. Sadece kemik kırıklarına eğilimin arttığı hafif formlardan, postnatal birkaç saatte ölüme, hatta, ölü doğumlara neden olan formlara kadar değişen geniş ve spektrum gösterebilmektedir ⁽¹⁾. Yazımızda ölümcül ve nadir bir formu olan osteogenesis imperfekta tip II tanısı alan bir yenidoğan sunulmaktadır.

VAKA

Aralarında akrabalık olmayan, 26 yaşında sağlıklı baba ile 24 yaşında sağlıklı annenin ikinci gebeliğinden ikinci canlı doğumu olan hastamız sectio ile 2250gr. olarak doğurtuldu. 1. dakika Apgar'ı 8, 5. dakika Apgar'ı 9 olarak değerlendirildi. Prenatal takiplerinin düzensiz olması nedeniyle intrauterin fraktürleri ancak 3. trimesterde tespit edilebilmişti. Fizik muayenesinde solunumu dispneik ve taşipneik, ekstremiteleri deforme, fontanelleri geniş, kemik yapıları oldukça yumuşak olarak tespit edildi. Özellikle alt ekstremitelerdeki angulasyon, gergin ve ince deri dikkat çekmekteydi (Resim 1,2). Çekilen tüm vücut grafisinde ekstremitelerinde çok sayıda bazılarında kallus oluşmuş fraktürler görüldü. Kemiklerinde genel bir osteopeni dikkat çekmekteydi (Graf 1,2). Batın ve kranial ultrasonografisi normal bulundu. Kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz değerleri normaldi. Hastamız doğumunu 48. saatinde solunum yetmezliği tablosu geliştiğinden kaybedildi.

TARTIŞMA

Osteogenesis imperfecta (OI), osteoporoza sebep olan en sık genetik bağdoku hastalığıdır. OI'nin değişik tiplerinin histolojik ve biyokimyasal incelemesinde temel bozukluğun kemik ve derinin ekstrasellüler matriksini oluşturan tip I kollajen yapımında kalitatif ve kantitatif bozukluk olduğu görülmüştür. Normalde, iki pro-kollajen alfa-1 ve bir pro-kollajen alfa-2 zincirinin heliksal bir yapı içinde bir araya gelmesiyle pro-kollajen, ondan da kollajen meydana gelir. Pro-kollajen alfa-1 veya pro-kollajen alfa-2 genlerinde meydana gelen bir nokta mutasyonu sonucu bir ya da daha fazla sayıda aminoasitte değişiklik oluşur. Böylece pro-kollajen alfa-1 ya da pro-kollajen alfa-2 zincirleri, dolayısıyla, pro-kollajenin helikal yapısı etkilenir. Kusurlu oluşmuş pro-kollajen ise, kollajen yapımında kullanılamaz ve hücre içi yıkımına maruz kalır, böylece yeterli miktarda kollajen yapımı gerçekleşemez. Vakaların %10'unda biyokimyasal ve moleküler olarak herhangi bir bozukluk tespit edilemez ^(1,2,3,4,5).

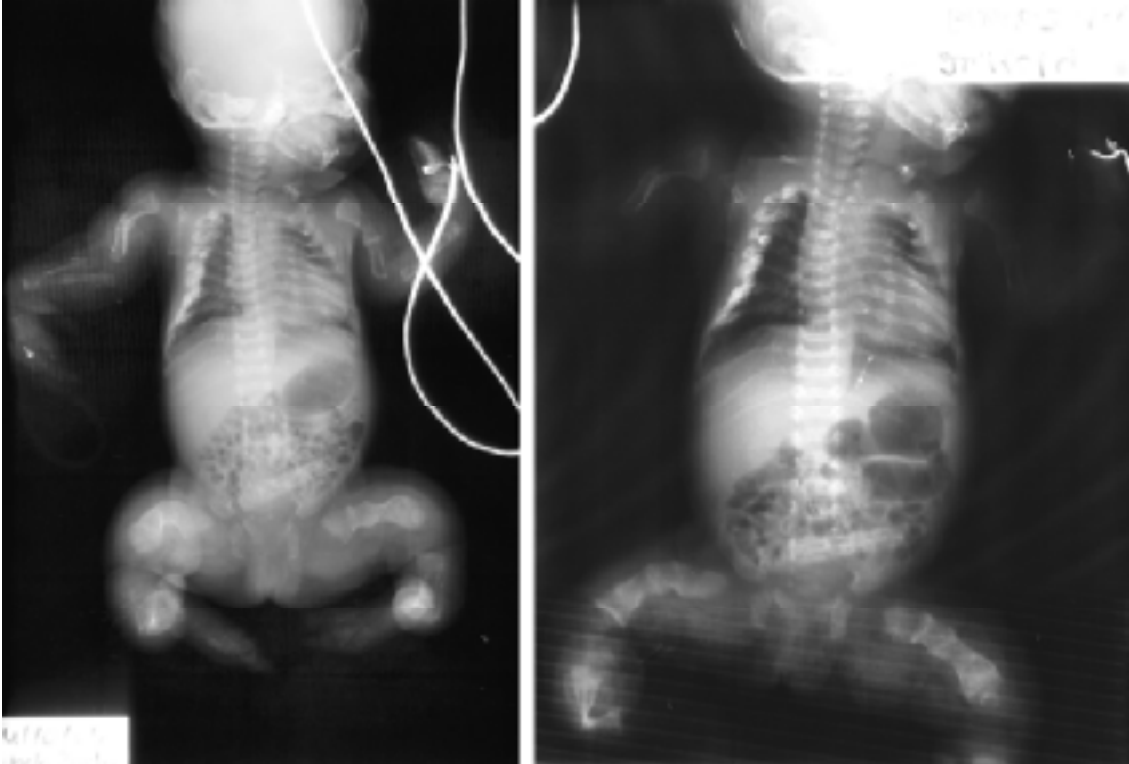
Tip I kollajen kemik, dentin, sklera ve bağlarda bulunan temel proteindir, bu dokularda OI'da öncelikle etkilenen dokulardır. Tekrarlayan kemik kırıkları, kemik deformiteleri, osteoporoz, ileti tipi işitme kaybı ve mavi sklera, eklem laksitesi, kısa boy hastalığın başlıca özellikleridir ⁽¹⁾.

OI, klinik ve radyolojik bulgularına göre 4 tipe ayrılır. Bunlardan en ağır seyreden tip II ölümcüldür. 60.000 doğumda bir görülür. Genelde otosomal dominant olup çoğu yeni mutasyondur ^(1,4,5). Hastamız ailenin 2. çocuğuydu. İlk çocukta ve ailede benzer hastalık tarif edilmemekteydi. Bu nedenle hasta yeni bir mutasyon olarak değerlendirildi.

Resim 1,2. Özellikle alt ekstremitelerde fraktürlere bağı deformiteler ve kısa ekstremiteler



Grafi 1,2. Kemiklerde yaygın osteopeni ve fraktürler



Oİ tip II'li hastalar düşük doğum tartısı ve kısa boy ile doğarlar. Ekstremitelerde çok sayıda intrauterin fraktür vardır. Göğüs kafesi kaburga kırıklarına bağlı olarak ufaktır. Kafa kemiklerinin çok yumuşak olduğu ve fontaneller büyük olduğundan baş gövdeye göre büyüktür. Kısa, künt, çeşitli noktalardan açılmış şekilde görünen bacaklar ve kollar dikkati çeker. Deri ince ve frajildir, hatta doğum sırasında yırtılabilir. Kemik grafilerinde ise kostalarda tesbih dizisi kırıklar, uzun kemiklerde akordiyon ya da teleskop gibi görünen kırıklar, kafa ve yüz kemiklerinde yaygın osteopeni ve kafada odaklar halinde kıkırdak adacıkları dikkati çeker. Olgumuz da yukarıda söz edilen tüm bu klasik özellikleri taşımaktaydı. Ultrasonografik değerlendirme santral sinir sistemi kanamaları izlenebilir. Ancak olgumuzun kranial ve batin ultrasonografileri normaldi. Oİ tip II'de olguların %50'si ölü doğar, kalanlar ise doğumdan kısa süre sonra göğüs kafesinin kıkırdak yapısının yeterli ventilasyona izin verecek kadar gelişmemesi nedeniyle solunum yetmezliğinden kaybedilir. Hastamızda ilk saatlerde yeterli solunumu yapmasına rağmen daha sonra gelişen solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Olguların çoğu yeni mutasyon olduğu için sonraki çocuklarda yinleme riski %1'den azdır, ancak germinal mosaisizm varsa bu oran %5-7'dir ^(2,5). Prenatal dönemde ultrasonografi ile tanımlanabilir ve tanı konulduğu anda aileye medikal abortus önerilir ^(4,5,6,7). Olgumuzun düzenli takipleri yapılmadığından gebeliğin ilerlemesine engel olunamamıştı.

Ayırıcı tanıda ilk akla gelmesi gereken hastalık olan hipofosfatazyada alkali fosfataz düşük olup idrarla fosfoetanolamin atılımı artmıştır. Olgumuzun kalsiyum, fosfor ve alkali fosfataz değerleri normal sınırlarda bulunmasıyla hipofosfatazya düşünülmüdü ⁽¹⁾.

Oİ tip II ölümcül bir hastalık olduğu için tedaviden çok genetik değerlendirme ve erken tanı önem taşımaktadır. Olgumuz prenatal izlemin önemini ortaya koyan güzel bir örnektir.

KAYNAKLAR

1. Joan C. Marini: Osteogenesis Imperfecta: Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. 2337 (2004)
2. Cole WG, Patterson E, Bonadi J, et al.: The clinicopathological features of three babies with lethal osteogenesis imperfecta resulting from the substitution of glycine by valine in the pro alpha 1 (I) chain of type I procollagen. *J Med Genet.* 29:112 (1992).
3. Culbert AA, Lowe MP, Atkinson M, et al: Substitutions of aspartic acid for glycine-220 and of arginine for glycine-664 in the triple helix of the pro alpha 1 (I) chain of type I procollagen produce lethal osteogenesis imperfecta and disrupt the ability of collagen fibrils to incorporate crystalline hydroxyapatite. *Biochem J.* 311:815 (1995).
4. Hall BD: Genetic skeletal dysplasia. Behrmann, R.E., Kliegman, R.M., Arvin, A.M (eds). Textbook of Pediatrics. 15th edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia (1996) pp. 1978.
5. Sillence DO, Barlow KK, Garber AP, et al: Osteogenesis imperfecta type II. Delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *Am J Med Genet.* 17:407 (1984).
6. Chon Solel L, Zolezzi F, Pignatti PF, Mottes M: Intrafamilial variable expressivity of osteogenesis imperfecta due to mosaicism for a lethal G382R substitution in the COL1A1 gene. *Mol Cell Probes.* 10:219 (1996).
7. Chen FP, Chang LC: Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta congenita by ultrasonography. *J Formos Med Assoc.* 95:386 (1996).