

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Ç.Endokrinoloji Bilim Dalı Olgu Sunumu

İnt. Dr. Ahmet Sefa Gümüşsoy

Arş. Gör. Nübar Hacıyeva

Uzm. Dr. Fatih Kilci

Prof. Dr. Filiz Çizmecioğlu Jones



OLGU

- ✗ Ekstremitte kısalığı, antenatal dönemde oluşan kemik kırıkları ve eşlik eden solunum sıkıntısı nedeni ile dış merkez Yenidoğan YBÜ’de izlenen 7 günlük erkek bebek osteopetrozis ön tanısı ile tarafımıza yönlendirildi.

PRENATAL

- 23 yaşındaki sağlıklı anne
- Annenin ilk gebeliği
- Preeklampsi , eklampsi, GDM , enfeksiyon öyküsü yok.
- Annenin alkol, sigara, ilaç kullanım öyküsü yok.
- Prenatal USG'de **ekstremitelerde kısalık, polihidroamniyos** tespit edilmiş.

- ✗ NATAL

- ✗ 39 GH'lık, makat prezentasyon nedeniyle C/S ile 2980 gr, APGAR 9-10 ile doğan erkek bebek

- ✗ POSTNATAL

- ✗ K vitamini +
- ✗ Göz bakımı +
- ✗ Hepatit B aşısı +

SOYGEÇMİŞ

- Anne: 23y, SS, ev hanımı
- Baba: 31y, SS, işçi
 - 1. çocuk: Hastamız
- Anne ve baba arasında 3. derece kuzen evliliği mevcut.
- Uzak akrabaları arasında benzer klinik ile postnatal 2. gününde ex olan bebek öyküsü var.

FİZİK MUAYENE

- Vücut ağırlığı: 2980 gr (-1,78 SDS)
- Boy: 46 cm (- 2,62 SDS)
- Baş çevresi: 35 cm (-0,96 SDS)
- Vital bulgular:
 - Kan basıncı: 85/40 mmHg
 - KTA: 145/ dk
 - SS: 50/dk
 - VI: 36,0 °C

FİZİK MUAYENE

- × Genel durum: Orta, **hipoaktif, hipotonik**
- × Baş-Boyun: Kafa yapısı yuvarlak, simetrik. **Ön ve arka fontaneli geniş. Tüm sütürler geniş açık. Kafa kemikleri çok yumuşak. Retromikrognatisi mevcut.**
- × KBB: **Burun kökü basık. Antevert burun delikleri var.**
- × Göz: Skleralar ve konjonktiva doğal.
- × SS: Solunum sesleri doğal. Solunum sayısı 50/dk. Dispnesi yok.
- × KVS: S1 + S2 + ritmik, üfürüm yok. AFN +/-
- × GÜS: Haricen erkek. Testisler iki taraflı skrotumda, anomali yok.
- × MSS: Moro refleksi değerlendirilmedi. Emme aktif. Yakalama refleksi yok.
- × Ekstremiteler: Kas kitlesi doğal. Tonus azalmış. **Rizomelik kısalık** mevcut. (üst kol/ön kol= 0,875)



Rizomeli



LABORATUVAR

✗ PN:1. gün

✗ Ca: 9,7 mg/dl

✗ P: 6,6 mg/dl

✗ ALP: 82 U/L

✗ PTH: 3,6 pg/ml

✗ 25OH vitD: 12,7 ng/ml

✗ Spot idrar Ca/Cr: 0.61

✗ Hemogram ve diğer biyokimya parametreleri normal.

✗ PN:8. gün

✗ Ca: 9 mg/dl

✗ ALP : 221 U/L

✗ P: 5,45 mg/dl

✗ PTH: 18,5 pg/ml

✗ 25OH vitD: 24,8 ng/ml

✗ Hemogram ve diğer biyokimya parametreleri normal.

PATOLOJİK BULGULAR

- ✗ Burun kökü basık, retro-mikrognatisi var.
- ✗ Ön, arka fontaneller çok geniş ve tüm süturlar açık.
- ✗ **Rizomeli**
- ✗ Alt ekstremitelerde yaylanma (bowing)
- ✗ **Çoklu ekstremit ve kot kırıkları**

ÖN TANI??

Kırılğan kemik hastalığı

Osteogenezis imperfekta

AYIRICI TANI

- Konjenital Rikets
- Hipofosfatazya
- Neonatal ağır hiperparatiroidi
- Dwarfizm (FGFR-3 geni hastalıkları)
 - Akondroplazi
 - Hipokondroplazi
 - Tanatoforik displazi
- Rizomelik kondrodisplazi punktata
- Osteopetrozis

Borg, S.A. and Bishop, N.J. (2018) New diagnostic modalities and emerging treatments for neonatal bone disease. Early Human Development, 126. pp. 32-37. ISSN 0378-3782

OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA (OI)

- Osteogenezis İmperfekta, azalmış kemik yoğunluğuna bağlı kemik kırıkları ve iskelet deformiteleriyle karakterize kalıtsal bağ doku hastalığıdır. “cam kemik hastalığı” olarak bilinir.
- Sıklık: 1/20.000 doğum

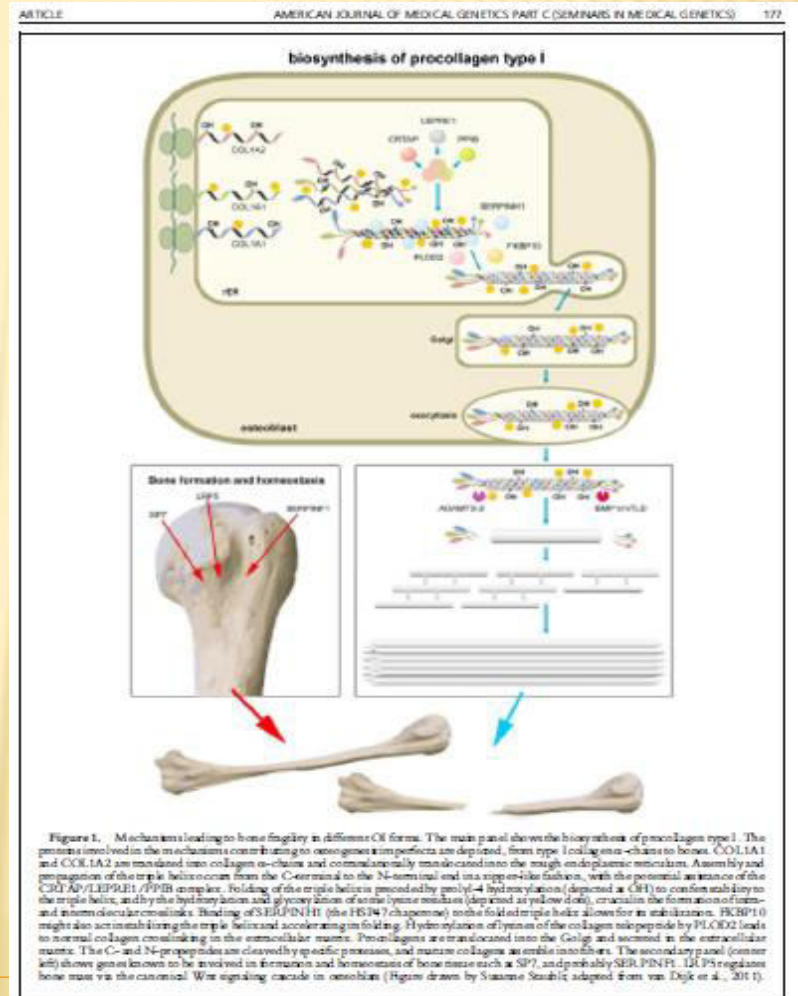
OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA (OI)

- ✗ Perinatal ölümlerden, kemik kırıklarının eşlik etmediği hafif formlara kadar oldukça geniş bir varyasyona sahiptir.
- ✗ Klinik özellikler hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir.

ETYOPATOGENEZ

- Tip 1 kollajenin sentezindeki niteliksel ve niceliksel kusurlardan kaynaklanır.

KOLLAJEN SENTEZİ



OSTEOGENESIS IMPERFECTA

- Çoğunlukla otozomal dominant olarak kalıtılır.
- **Otozomal resesif** kalıtılan tipler de tanımlanmıştır.
- Klinik özellikleri ve hastalık seyirlerine göre genişletilerek 13 alt grupta incelenmektedir.
- Tanı klinik ve genetik analizler yardımıyla konulur.

Classification of OI Types

OI Type	Gene Defect	Phenotype
Dominant inheritance		
Classical Sillence types		
I	<i>COL1A1</i> null allele	Mild, nondeforming
II	<i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>	Lethal perinatal
III	<i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>	Progressively deforming
IV	<i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>	Moderately deforming
<i>COL1</i> -mutation negative		
V	<i>IFITM5</i>	Distinct histology
Recessive inheritance		
Mineralization defect		
VI	<i>SERPINF1</i>	Distinct histology
3-Hydroxylation defects		
VII	<i>CRTAP</i>	Severe to lethal
VIII	<i>LEPRE1</i>	Severe to lethal
IX	<i>PPIB</i>	Moderate to lethal
Chaperone defects		
X	<i>SERPINH1</i>	Severe
XI	<i>FKBP10</i>	Progressive deforming, Bruck syndrome 1
C-Propeptide cleavage defect		
XII	<i>BMP1</i>	Severe, high bone mass case
Unclassified		
Zinc-finger transcription factor defect	<i>SP7</i>	Moderate
Cation channel defect	<i>TMEM38B</i>	Moderate to severe
WNT signaling pathway defect	<i>WNT1</i>	Moderate, progressively deforming

Gen	OI Tipli	Hastalığın mekanizması	Fenotip	Eşlik eden bulgular
COL1A1	I	Tip 1 kollajen üretiminde azalma	Hafif	Deformiteye yol açmayan prepubertal kırıklar, erken sağırılık, aort yetersizliği
COL1A1 COL1A2	II	Anormal tip 1 kollajen üretimi	Ölümcül	Kosta, uzun kemik ve vertebra kırıkları, akciğer hipoplazisi, santral sinir sistemi malformasyonları ve kanamaları
	III	Anormal tip 1 kollajen üretimi	Şiddetli	Üçgen yüz, kısa boy, şiddetli uzun kemik deformiteleri, uzun vertebra pedikülleri, metafiz ve epifizlerde “patlamış mısır” görünümü, azalmış yürüme yeteneği
	IV	Anormal tip 1 kollajen üretimi	Orta	Kısa boy, uzun kemiklerde bükülme, skolyoz ve eklemlerde gevşeklik
IFITMS	V	Kollajen mineralizasyonunda yetersizlik	Orta	Ön kol interosseöz mebranın kalsifikasyonu, radius başında çıkıklık, hiperplastik kallus oluşumu

Gen	OI Tipi	Hastalığın mekanizması	Fenotip	Eşlik eden bulgular
SERPINF1	VI	Mineralizasyon bozukluğu	Orta veya şiddetli	Doğumda sağlıklı ardından ilerleyici şiddetli deformiteler, mineralizasyon yetersizliği ve ilik kanat biyopsilerinde “balık pulu” görünümü
CRTAP	VII	Kollajenin 3-hidroksilasyon defekti	Şiddetli veya ölümcül	Rizomeli, neonatal kırıklar, metafizlerde “patlamış mısır” görünümü, kısa boy
LEPRE1	VIII	Kollajenin 3-hidroksilasyon defekti	Şiddetli veya ölümcül	Rizomeli, metafizlerde “patlamış mısır” görünümü, kısa boy
PPIB	IX	Kollajenin 3-hidroksilasyon defekti	Şiddetli	Kısa boy
SERPINH1	X	Şaperon defekti	Şiddetli	Böbrek taşları
FKBP10	XI	Şaperon defekti	Orta veya şiddetli	Kontraktürler
BMP1	XII	Kollajen prosesinde defekt	Şiddetli	Aşırı esneklik
SP7	XIII	Bozulmuş osteoblast farklılaşması	Orta	Dişlerin dökülmesinde gecikme
WNT1	Sınıflandırma dışı	Bozulmuş osteoblast fonksiyonu	Orta veya şiddetli	Santral sinir sistemi malformasyonları

KLİNİK

✖ Kemik dışı klinik özellikler

- İşitme kaybı
- Diş anormallikleri
- Göz bulguları
- Bağ dokusu bulguları
- Hiperkalsiüri, böbrek taşı
- Kardiyovasküler bulgular (aort kökü dilatasyonu)
- Nörolojik bulgular (Makrosefali, hidrosetali)

OTOZOMAL DOMINANT TIPLER

(SİLLENCE I–IV)

Tip I:

- ✗ Tüm hasta grubunun yarıya yakını oluşturur.
- ✗ En hafif formlar biridir.
- ✗ Kırık başlangıcı genelde 1 yaş ve sonrasında görülür.
- ✗ Mavi sklera, işitme kaybı ile gider.
- ✗ Klinik olarak hastalarda kolay morarma, eklem laksitesi ve aile bireyleriyle karşılaştırıldığında hafif boy kısalığı vardır.

OTOZOMAL DOMINANT TIPLER

(SİLLENCE I–IV)

Tip II:

- ✗ En şiddetli formdur.
- ✗ Skleralar koyu mavi, gri renktedir.
- ✗ Genişlemiş ön ve arka fontaneller vardır.
- ✗ Gestasyonel yaşlarına göre doğum kiloları az ve boyları kısadır.
- ✗ İntrauterin kırıklar görülür.
- ✗ Hastalarda kosta kırıklarına bağlı solunum sıkıntısı görülür.
- ✗ Perinatal dönemde letal seyirlidir.

OTOZOMAL DOMINANT TIPLER

(SILLECE I–IV)

Tip III:

- ✗ İlerleyici olarak deformiteler ile seyreden ölümcül olmayan en ağır tiptir.
- ✗ Mavi sklera hafiftir olsa bile yaşla giderek açılır.
- ✗ İşitme kaybı sıktır.
- ✗ Ciddi boy kısalığı, sık tekrarlayan kırıklar ve dentinogenezis imperfecta ile seyreder

OTOZOMAL DOMINANT TIPLER

(SILLENCES I–IV)

Tip IV:

- ✗ Çok geniş fenotipte olabilirler.
- ✗ Uzun kemik kırıkları sık görülür ancak genellikle yürüyebilirler.
- ✗ Boyları yaşitlarından kısa olur.
- ✗ Skleralar normaldir.
- ✗ İşitme kaybı nadir görülür.
- ✗ Dentinogenesis siktir.

OTOZOMAL DOMİNANT TİPLER

× **Tip V:**

- × İnterferon-induced transmembrane protein 5 (*IFITM5*) genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır.
- × Aile öyküsü olan hastalarda *COL1A1* ve *COL1A2* mutasyonu gösterilemeyen vakalarda tanımlanmıştır.

OTOZOMAL DOMİNANT TİPLER

- × **Tip V:**

- × Çeşitli derecelerde sklerada değişikliklere eşlik eden: Önkolda intraosseos membranda kalsifikasyon, uzun kemiklerin büyüme plaklarında metafizyel bantlar ve kırıklara yapılan cerrahi girişim sonrası abartılı kallus yanıtı ile karakterizedir.

OTOZOMAL RESESİF TİPLER

Tip VI:

- *SERPINF1* eksikliği sonucu oluşur. Orta- ağır klinikteki bu tipte kemik histolojisinde balık pulu görünümü karakteristiktir.
- Mavi sklera görülmez.
- Alkalen fosfataz diğer tiplere göre yüksek olabilir.
- Bifosfanat tedavisine daha az yanıt verir.

OTOZOMAL RESESİF TIPLER

- **Tip VII :**
- CRTAP (Cartilage associated protein)
- Orta ağır form
- Beyaz/ gri/ hafif mavi sklera,
- Normal baş çevresi
- Doğumda fraktürler, ekstremitte deformiteleri, osteopeni görülür.
- **Rizomeli** önemli özelliğidir.

Osteogenesis Imperfecta Type VII: An Autosomal Recessive Form of Brittle Bone Disease

L. M. WARD,¹ F. RAUCH,^{1,3,4} R. TRAVERS,¹ G. CHABOT,¹ E. M. AZOUZ,² L. LALIC,¹
P. J. ROUGHLEY,^{1,4} and F. H. GLORIEUX^{1,3,4}

¹Genetics Unit, Shriners Hospital for Children, Montréal, Québec, Canada

²Department of Radiology, Montréal Children's Hospital and Shriners Hospital for Children, McGill University, Montréal, Québec, Canada
³Departments of ³Pediatrics and ⁴Surgery, McGill University, Montréal, Québec, Canada

Osteogenesis imperfecta (OI) is a heritable disease of bone with low bone mass and bone fragility. The disease is generally classified into four types based on clinical features and disease severity, although recently fifth and sixth forms have also been reported. Most forms of OI are autosomal dominant. Rarely, autosomal recessive disease has been described. We report the clinical, radiological, and histological features of four children (age 3.9–8.6 years at last follow-up; all girls) and four adults (age 28–33 years; two women) with a novel form of autosomal recessive OI living in an isolated First Nations community in northern Quebec. In keeping with the established numeric classification for OI forms, we have called this form of the disease OI type VII. The phenotype is moderate to severe, characterized by fractures at birth, bluish sclerae, early deformity of the lower extremities, coxa vara, and osteopenia. Rhizomelia is a prominent clinical feature. Histomorphometric analyses of iliac crest bone sam-

Patients with a moderate-to-severe form of the disease who do not fit one of the aforementioned descriptions are classified with OI type IV.

This latter group is heterogeneous and likely comprises patients suffering from a variety of different OI forms. Among these, we have recently described a disease entity that we have named OI type V.¹² This is a moderate-to-severe form of OI with an autosomal dominant inheritance, which is characterized by hypertrophic callus formation, calcification of the interosseous membrane of the forearm, and a mesh-like appearance of the bone matrix on histological sections. Another novel phenotype that has emerged from the OI IV group, named OI type VI, features osteopenia and bone fragility due to a mineralization defect, in the absence of any abnormality in mineral metabolism.¹⁴ The inheritance of this form of OI is not yet known.

In the majority of families with OI, the disease is associated with mutations in one of the two genes that encode collagen type

Bone Vol. 31, No. 1
July 2002:12–18

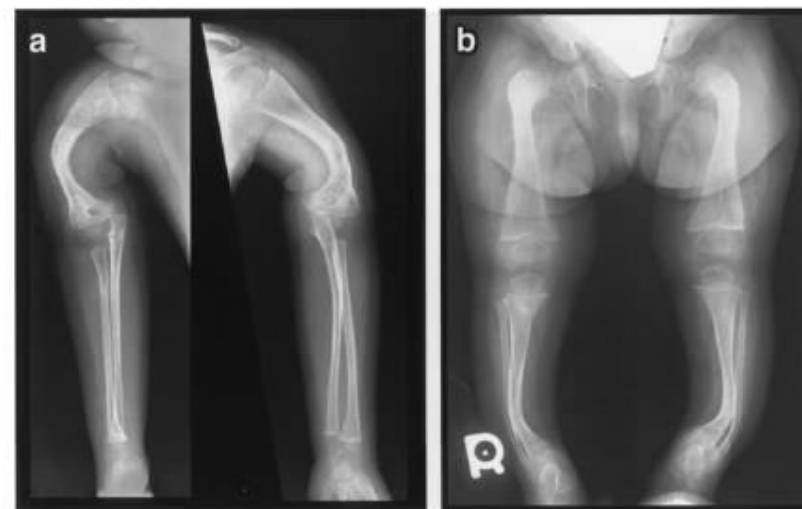


Figure 2. (a) Patient V-3, age 3 years 5 months, showing selective shortening of the humeri (rhizomelia). (b) Patient V-6, age 4 months, showing bilateral coxa vara. Bowing deformity of the lower extremities is also evident.

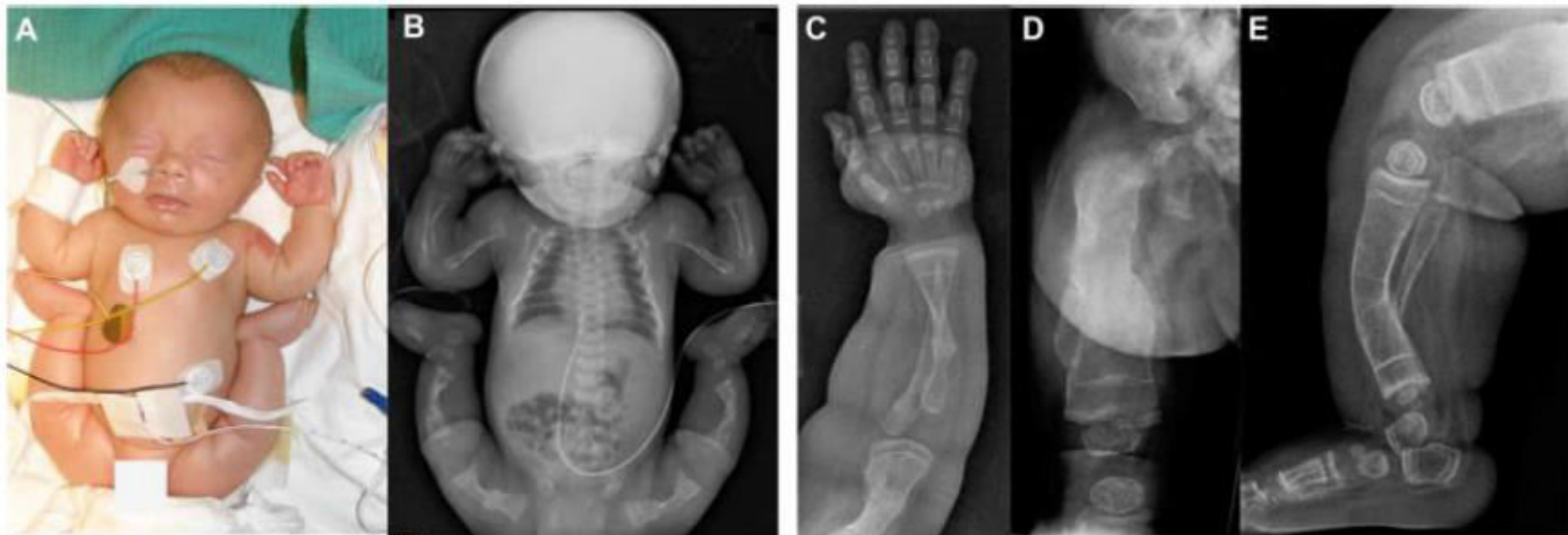


Figure 2. Patient with recessive OI due compound heterozygous nonsense mutations in CRTAP. Photograph at birth (A) and babygram at birth (B) showing multiple fractures of femurs and tibiae, bowing of humeri, radii and ulnae, and slender ribs with no overt fractures. Radiographs at the age of 7 months following bisphosphonate treatment from age 5 months (C–E). Bisphosphonate-induced sclerotic lines are visible, but generalized osteopenia persists. There is bowing of ulna and radius (C); consolidating fractures in humerus and radius (D). The right femur shows the consequences of multiple fractures with considerable bowing and shortening; tibia and fibula are bowed (E). Overall, the severe radiographic features are indistinguishable from those of collagen 1-related OI type III (*Images courtesy of Children's Hospital Luzern and University Children's Hospital Basel, Prof. C. Hasler*).

× **Diğer tipler:**

- × LEPRE1 (OI tip VIII) ve PPIB (OI tip IX) mutasyonlarında üçlü helikal yapının katlanmasında sorun vardır ve çok ağır fenotipe sebep olur.

TEDAVİ

- ✗ Rehabilitasyon
- ✗ Cerrahi tedavi
- ✗ Farmakolojik tedavi
 - D vitamini
 - Kalsiyum
 - Bifosfonat
 - Büyüme hormonu??

PROGNOZ

- ✘ Hem yaşam süresini hem de fonksiyonel seviyeyi kısıtlayan kronik bir hastalıktır.
- ✘ Tip 2'li bebekler genellikle birkaç yıl içinde kaybedilir.
- ✘ Tip 3'te yaşam süresi kısalmıştır. Genellikle sandalyeye bağımlıdırlar. Agresif bir rehabilitasyonla ev içi ambulasyonları sağlanabilir.
- ✘ Tip 1 ve 4'te ise yaşam süresi normal beklenir.
- ✘ Tip 7 tanısı ile 13 yaşına kadar izlenen vakalar bulunmaktadır.

AYIRICI TANI

- Konjenital Rikets
- Hipofosfatazya
- Neonatal ağır hiperparatiroidi

- Dwarfizm (FGFR-3 geni hastalıkları)
 - Akondroplazi
 - Hipokondroplazi
 - Tanatoforik displazi

- Rizomelik kondrodisplazi punktata
- Osteopetrozis

RİKETS, HIPOFOSFATAZYA

Disease	HPP	Nütrisyonel rikets	X'e bağlı hipofosfatemik rikets	Osteogenezis imperfekta
Serum ALP	↓	↑	↑	normal
Serum PLP	↑	↓	↓	normal
İdrar PEA	↑	↓	↓	normal
Ca/P	↑ veya N	↓ veya N (Kalsiyum)	↓ (Fosfor)	normal
PTH	↓ veya N	↑	normal	normal
Vitamin D	normal	↓	normal	normal

HİPOFOSFATAZYA

- ✗ TNSALP (kemik, karaciğer, böbrek) izoenzimini kodlayan ALPL geninde fonksiyon kaybı mutasyonları
 - + Düşük ALP
 - + Artmış ALP substratları
 - ✗ İnorganik pirofosfat (PPi)
 - ✗ Pridoksal-5-Fosfat (PLP)
 - ✗ Fosfoetanolamin (PEA)
 - + Normal ya da artmış serum Ca^{++} & PO_4
 - Ağır mineralizasyon eksikliği
 - Kraniosinostoz
 - Rikets, iskelet deformasyonu
 - Osteomalazi
 - İyileşmeyen , tekrralayan kırıklar
 - Vitamin B6 bağımlı nöbetler
-
- ✗ **Bifosfanat ve yüksek doz vitamin D tedavisi klinik tabloyu kötüleştirir.**

Enzim replasman
tedavisi

NORMAL REFERENCE VALUES FOR SERUM ALP ACTIVITY IN NORTH AMERICA.

LOWEST NORMAL SERUM OR PLASMA ALP ACTIVITY (U/L) ¹	
Age	Male/Female
<1 mo	60
1-11 mo	70
1-3 y	125
4-11 y	150
12-13 y	160/110
14-15 y	130/55
16-19 y	60/40
>20 y	40

NEONATAL AĞIR HİPERPARATİROİDİ

- Yenidoğan döneminde kırıklar, toraks deformitesi, solunum sıkıntısı
 - Ca sensing reseptöründe inaktive edici mutasyon
- Hiperkalsemi
- PTH yüksekliği

AKONDROPLAZİ & HIPOKONDROPLAZİ

- ✗ Rizomeli
- ✗ Psödo makrosefali
- ✗ Midfasiyal hipoplazi
- ✗ Frontal kabarıklık

TANATOFORİK DİSPLAZİ

- ✗ Dar sternum, kısa kosta
- ✗ Uzun kemiklerde kısalık
- ✗ Belirgin alın
- ✗ Ufak yüz
- ✗ Makrosefali

- Kısa ve düz uzun kemikler
- Yonca yaprağı şeklinde kafa (cloverleaf skull)
- Omurlarda düzleşme daha az
- Polihidramnion



RİZOMELİK KONDRODİSPLAZİ PUNKTATA

- ✗ Rizomeli
- ✗ Metafizyel genişleme
- ✗ Epifizyel kırkırdakta noktasal kalsifikasyonlar
- ✗ İktiyotik deri döküntüleri



Şekil 2. Humerus ve femurda bilateral kısalık ve metafizyel genişleme, uzun kemik epifizlerinde noktasal tarzda kalsifikasyon odakları.

OSTEOPETROZİS

- ✗ Kemik dansitesinde artış
- ✗ Ekstramedüller hematopoez
- ✗ HSM
- ✗ Anemi, trombositopeni
- ✗ Görme ve işitme kaybı
- ✗ Kafa grafisinde periorbital dansite artımına bağlı “gözlük bulgusu”



KLİNİK SEYİR

- ✘ Hastamız Yenidoğan YBÜ'de izleme alındı.
- ✘ Ortopedi tarafından değerlendirilen hastaya yeni bir cerrahi girişim düşünülmeydi.
- ✘ O.İmperfekta ve hipofosfatazya için genetik analiz gönderildi.
- ✘ Genetik sonucuna göre bifosfanat tedavisi verilmesi, taburculuk sonrası FTR programına alınması planlandı.

TEŞEKKÜRLER.