

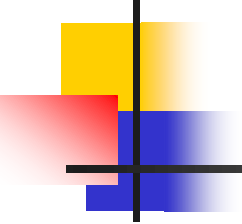


Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Endokrinoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

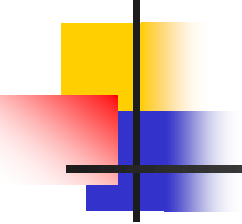
16 Haziran 2016 Perşembe

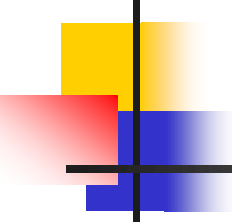
Yandal Ar. Gör. Uzm. Dr. Müge Atar
Doç. Dr. Filiz Çizmecioğlu



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Vaka Sunumu

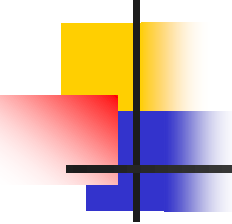
Uzm Dr Müge ATAR
Doç Dr Filiz Mine ÇİZMECİOĞLU

- 
-
- Postnatal 3. gününde iken solunum sıkıntısı ve eşlik eden rizomelisi olması nedeniyle akondroplazi ön tanısıyla izlenmekte olduğu yenidoğan yoğun bakım ünitesinden danışıldı.



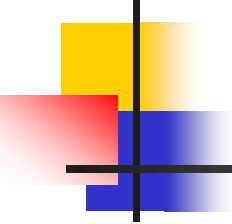
ÖZGEÇMİŞ

- Prenatal: takipli gebelik, bacak boyunun kısa olduğu söylenmiş
- Natal: miad, 3.370 gr , C/S
- Postnatal: solunum sıkıntısı (+)



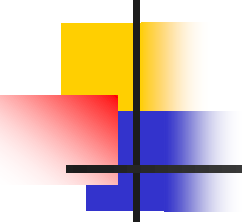
SOYGEÇMİŞ

- Anne: 22 y, SS
- Baba: 30 y, SS
 - 1. kardeş: 3Y, SS
 - 2. kardeş: hastamız
- Anne ve baba arasında akrabalık (+), hala dayı çocukları
- Ailede bilinen hastalık öyküsü: Dedelerinin dedelerinin dedesinde boy kısalığı öyküsü (+) 130 cm?



FİZİK MUAYENE

- Va: 3.500 gr (-1,35 SDS)
- Baş çevresi: 37 cm (-1,5 SDS)
- Vital bulgular:
 - Kan basıncı: 85/40 mmHg
 - KTA: 125/ dk
 - SS: 55/dk
 - VI: 36,8 °C



Fizik Muayene

- Genel durum iyi, huzursuz
- Ön 2x1 açık normal bombe
- Arka fontanel açık 1x1 cm
- Sütür sagitalis açık
- Rizomeli (üst kol/ön kol: 0,7)

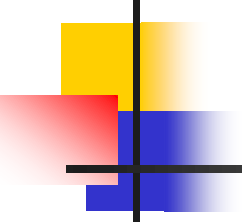


Laboratuvar

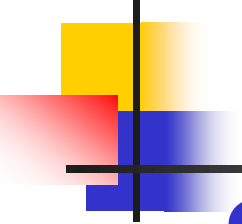
AKŞ:	63 mg/dl
Ca:	7,9 mg/dl
P:	6,5 mg/dl
ALP:	132 U/L
PTH:	32,9 pg/ml

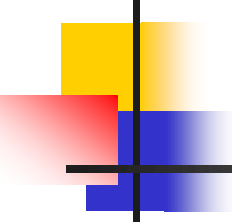
25 (OH) Vit D3:	7,82 ng/ml





■ Tani?

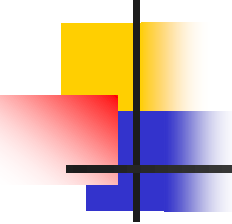
- 
-
- Akondroplazi
 - Hipokondroplazi
 - Tanatoforik displazi
 - Spondiloepifizyal displazi
 - Rizomelik kondrodisplazi punktata
 - Osteogenezis imperfecta
 - Konjenital Rikets



Osteogenesis Imperfecta (OI)

- Osteogenesis imperfecta “cam kemik hastalığı” olarak bilinir
- Azalmış kemik yoğunluğuna bağlı olarak kemikler kırılmalıdır
- Klinik; intrauterin dönemde ölümcül seyreden vakalardan hafif artmış kırık riski olan hastalara kadar değişkenlik gösterir

Osteogenezis İmperfecta (OI)- Etiyoloji



- Kemik ekstraselüler matriksinde en çok miktarda bulunan protein olan tip 1 kollajeni direk ya da indirek olarak ilgilendiren durumlarda ortaya çıkmaktadır.
- Tip 1 kollajen 2 pro α 1(I) ve pro α 2(I) zincirinden olan heterotrimer yapıda bir moleküldür.

Tıp 1 Kollagen sentezi

- *COL1A1* ve *COL1A2* genleri tarafından prokollajen halinde eksprese edilir.
- Endoplazmik retikulumda post-translasyonel modifikasyona uğramaktadır.
- Sentez ve sonrasındaki basamaklardaki sorunlardan dolayı OI gelişmektedir.

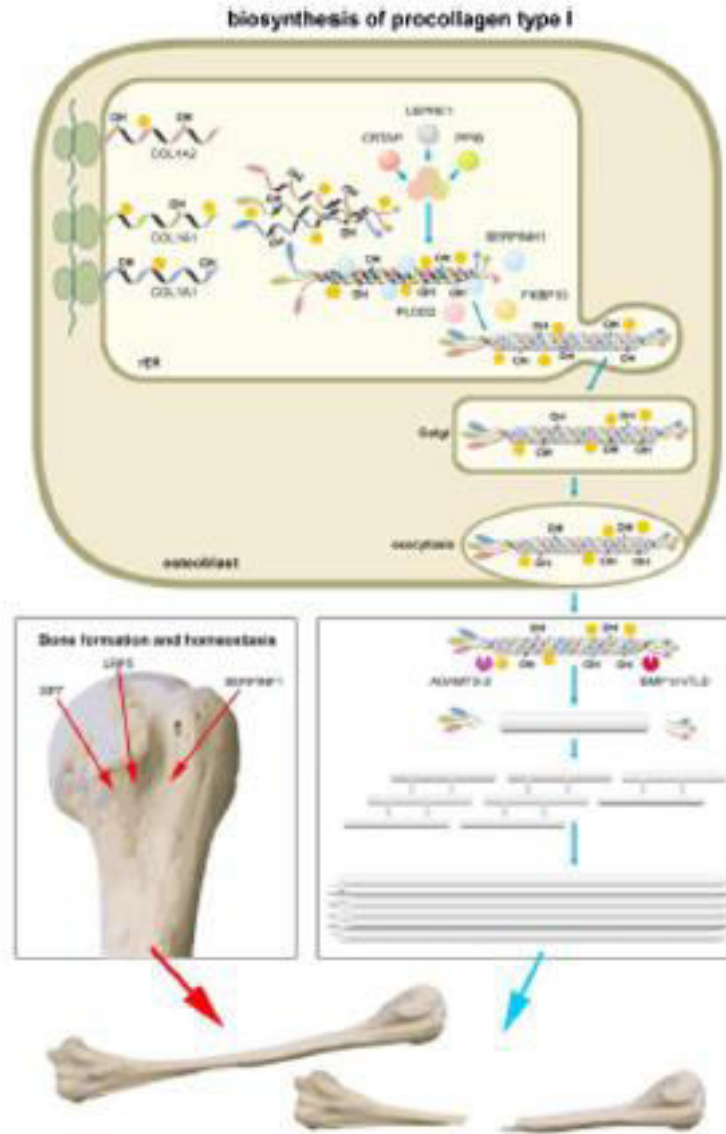
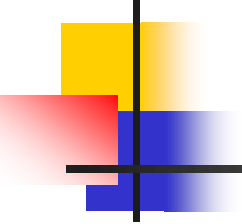
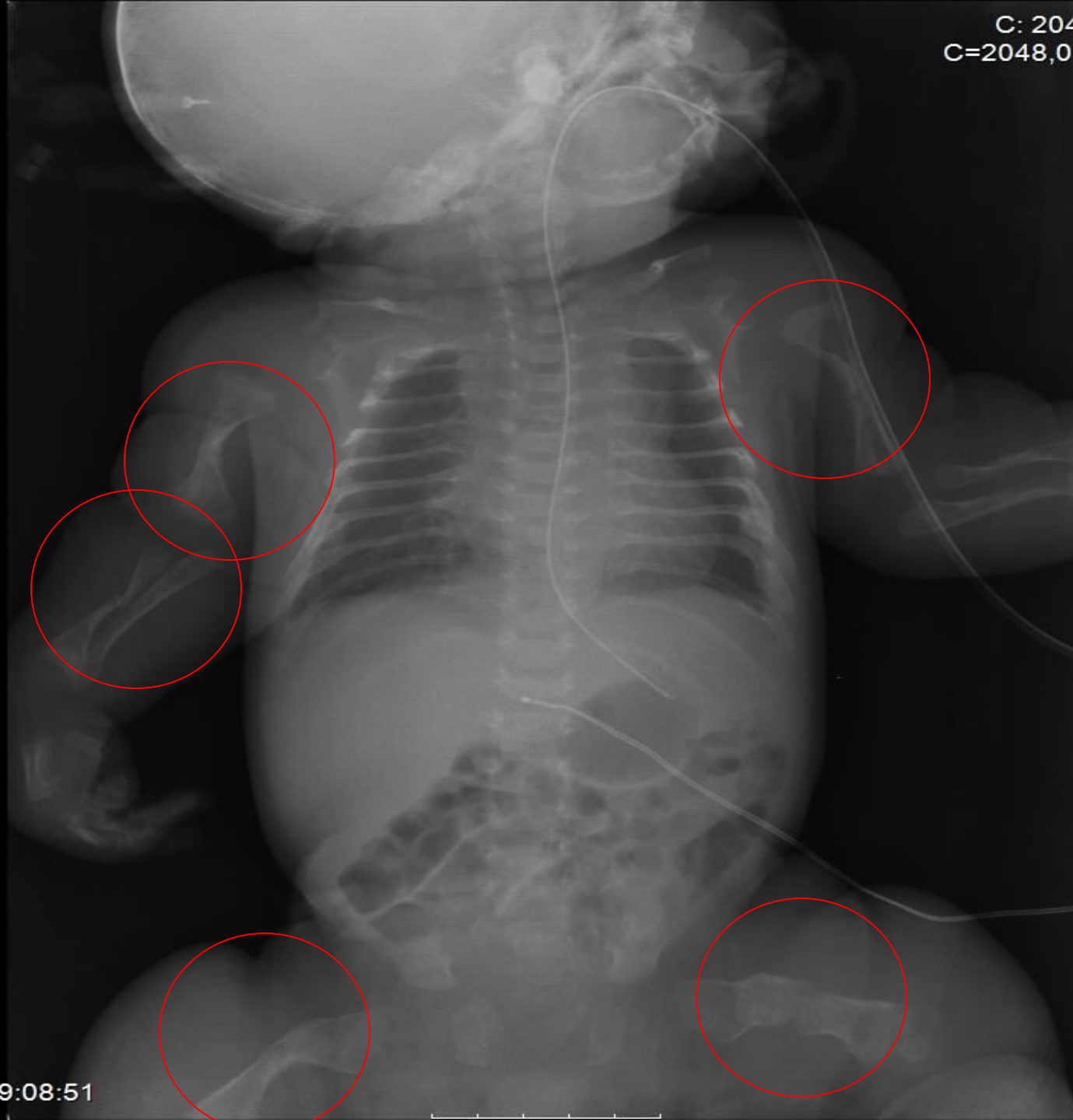


Figure 1. Mechanisms leading to bone fragility in different OI forms. The main panel shows the biosynthesis of procollagen type I. Defects in the genes encoding the α 1(I) and α 2(I) chains of type I collagen (COL1A1 and COL1A2) are translated into collagen α -chains and communally translocated into the rough endoplasmic reticulum. Propagation of the triple helix occurs from the C-terminal to the N-terminal end in a zipper-like fashion, with the pro- α 1(I)/ α 2(I) complex. Folding of the triple helix is preceded by prolyl-4-hydroxylation (depicted as OH) to the triple helix, and by the hydroxylation and glycosylation of ascorbic acid residues (depicted as yellow dots), crucial for the triple helix and intramolecular crosslinks. Binding of SERPINC1 (the HSP47 chaperone) to the fold of the triple helix allows for its exit from the ER and prevents its degradation. Hydroxylation of lysines of the collagen α -chains is necessary for normal collagen crosslinking in the extracellular matrix. Procollagens are translocated into the Golgi and secreted into the extracellular matrix. The C- and N-propeptides are cleaved by specific proteases, and mature collagens assemble into fibers. The second panel shows genes known to be involved in the formation and homeostasis of bone tissue such as SP7, and probably SERPINC1, bone mass via the canonical Wnt signaling cascade in osteoblasts (Figure drawn by Suzanne Stashuk, adapted from van der Pluijm et al., 2006).

- 
-
- **Otozomal dominant** olarak kalıtılır.
 - Ancak **otozomal resesif** kalıtılan tipler +
 - Sillence sınıflandırmasına göre önceleri dört grupta incelenen OI, klinik özellikleri ve hastalık seyirlerine göre genişletilerek 12 alt grupta incelenmektedir.



C: 2048,0, W: 4096,0
C=2048,0, W=4096,0 1/2

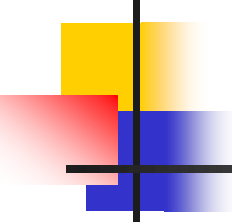


PA
1

24.05.2016, 19:08:51

Classification of OI Types

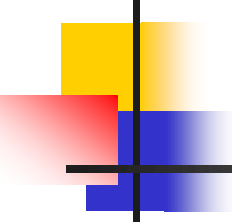
OI Type	Gene Defect	Phenotype
Dominant inheritance		
Classical Sillence types		
I	<i>COL1A1</i> null allele	Mild, nondeforming
II	<i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>	Lethal perinatal
III	<i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>	Progressively deforming
IV	<i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>	Moderately deforming
<i>COL1</i> -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



OI- Otozomal dominant tipler

Klasik Sillence tipleri I–IV bu grupta yer almaktadır.

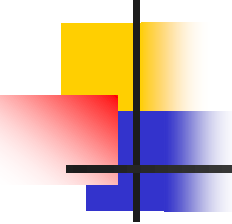
OI tip 1: En hafif formlar biridir. Kırıklar, mavi sklera, işitme kaybı ile gider. Normale yakın boyları olur. Minimal kemik deformitesi eşlik etmekle birlikte kırık sıklığı tipik olarak puberte ile birlikte azalmaktadır.



OI- Otozomal dominant tipler

Klasik Sillence tipleri I–IV bu grupta yer almaktadır.

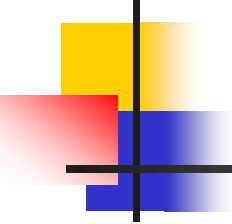
OI tip II: En ciddi seyreden ölümcül formdur. İntrauterin kırıklar görülür, genellikle hayatın ilk yılında ölümle sonuçlanır. Hastalarda kosta kırıklarına bağlı solunum sıkıntısı görülür.



OI- Otozomal dominant tipler

Klasik Sillence tipleri I–IV bu grupta yer almaktadır.

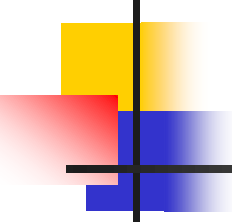
OI tip III: İlerleyici olarak deformiteler ile seyreden ölümcül olmayan en ağır tiptir. Gri ya da mavi sklera, ciddi boy kısalığı, sık tekrarlayan kırıklar ve dentinogenezis imperfecta ile seyreder.



OI- Otozomal dominant tipler

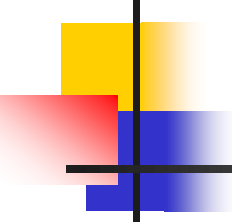
Klasik Sillence tipleri I–IV bu grupta yer almaktadır.

OI tip IV: çok geniş fenotipte olabilir. Uzun kemik kırıkları sık görülür ancak genellikle yürüyebilirler. Boyları yaşıtlarından kısa olur.



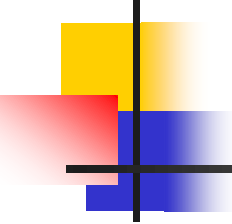
OI- Otozomal dominant tipler

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



OI- Otozomal dominant tipler

OI 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.



OI- Otozomal resesif tipler

- **OI tip VI**: *SERPINF1* eksikliği sonucu oluşur. Orta- ağır klinikteki bu tipte kemik histolojisinde balık pulu görünümü karakteristiktir.
- Mavi sklera eşlik etmez. Dentinogenezis imperfecta ve Wormian kemikler yoktur.
- Uzun kemiklerde ve omurgada artmış kırık riski
- Diğer tiplere göre bifosfanat tedavisine daha az yanıt verir.

OI- Otozomal resesif tipler

- **OI tip VII** : CRTAP (Cartilage associated protein)
 - Orta ağır form
 - Hem kemik hem de büyüme plağını etkiler.
 - Kemiklerde genel bir etkilenme mevcutken büyüme plağı patolojileri belirgin olarak proksimal ekstremitelerde görülmektedir.
 - Beyaz/ gri/ hafif mavi sklera,
 - Normal bas cevresi
 - 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
Departments of ³Pediatrics and ⁴Surgery, McGill University, Montréal, Québec, Canada

Bone Vol. 31, No. 1
July 2002:12–18

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-

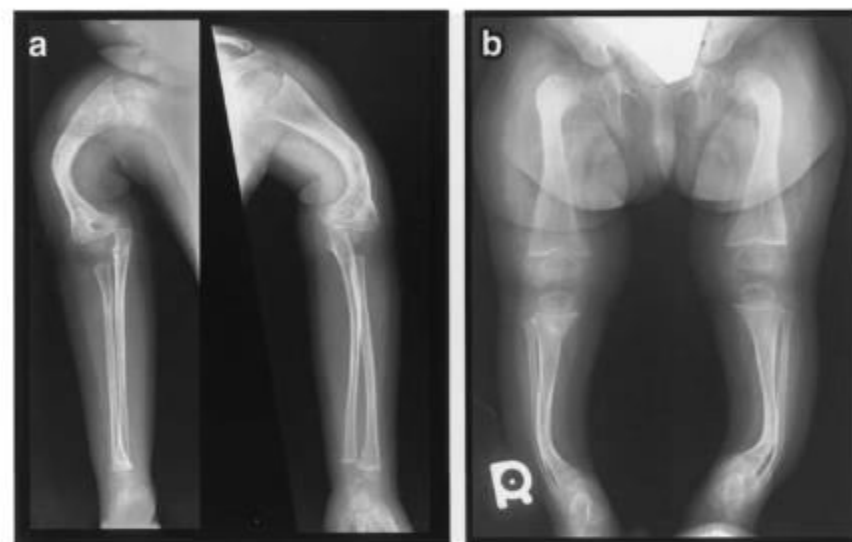


Figure 2. (a) Patient V-3, age 3 years 5 months, showing selective shortening of the humeri (rhizomelia). (b) Patient V-6, age 4 months, showing bilateral coxa vara. Bowing deformity of the lower extremities is also evident.

Recessive Osteogenesis Imperfecta: Clinical, Radiological, and Molecular Findings

MARIANNE ROHRBACH AND CECILIA GIUNTA*

Connective Tissue Unit, Division of Metabolism, University Children's Hospital and Children's Research Center, Zurich, Switzerland

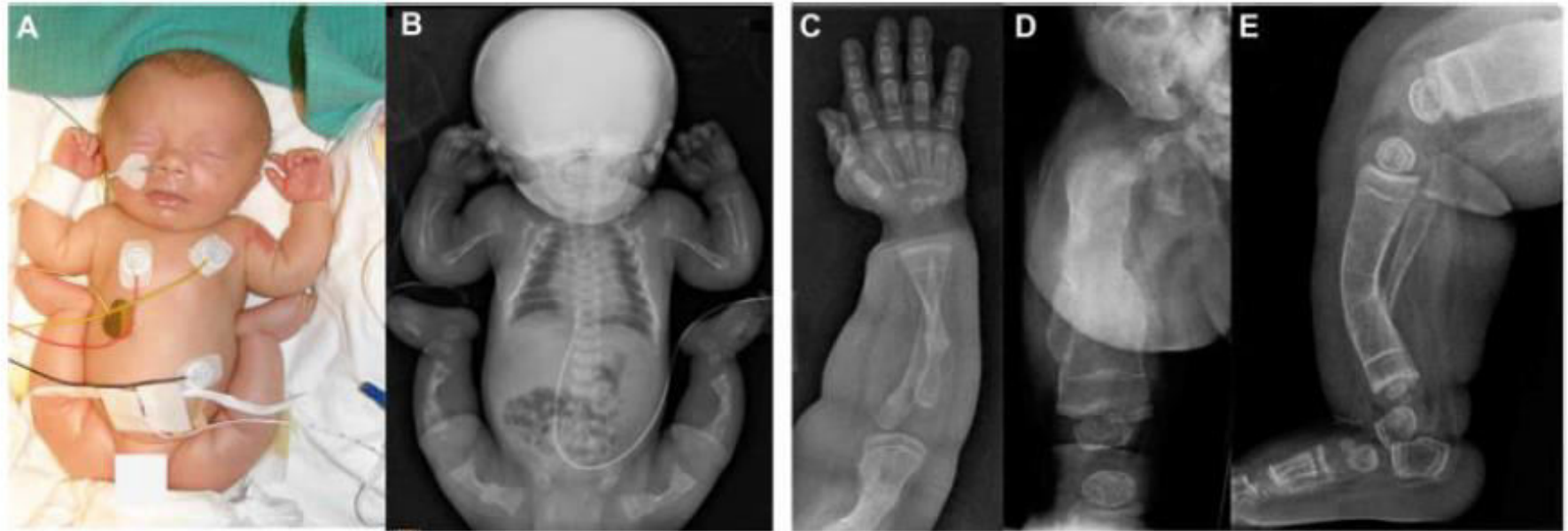
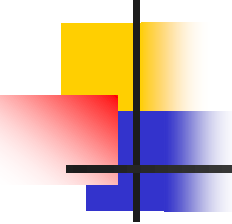
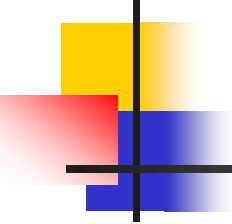


Figure 2. Patient with recessive OI due compound heterozygous nonsense mutations in CRTAP. Photograph at birth (A) and babygram at birth (B) showing multiple fractures of femurs and tibiae, bowing of humeri, radii and ulnae, and slender ribs with no overt fractures. Radiographs at the age of 7 months 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*).



OI- Otozomal resesif tipler

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



OI- Tedavi

- Bifosfonat tedavisi
- Fizik tedavi
- Ortopedik cerrahi