

Osteogenesis imperfekta tedavisinde yenilikler ve pamidronat tedavisi

Özmert M.A. Özdemir^{*}, İlknur Kılıç^{*}, Serap Semiz^{**}, Maşallah Candemir^{***}

^{*}Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD, Denizli

^{**}Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Endokrinoloji BD, Denizli

^{***}Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Denizli

Özet

Osteogenesis imperfekta kemik kitlesinde azalma ve kemik frajilitesinde artma ile karakterize, yaklaşık 20 000 doğumda bir görülen genetik bir bozukluktur. Klinik ve radyolojik bulgular ile tanısı kolay konulabilen hastalığın tedavisi, medikal, fizik tedavi ve rehabilitasyon ile ortopedik cerrahi eşliğinde multidisipliner bir çalışmayı gerektirir. Postnatal birinci gününde; fizik muayenede üçgen yüz, koyu gri sklera, çekilen kemik grafilerinde çoklu kırık, kemik deformiteleri, kallus formasyonu saptanan ve osteogenesis imperfekta tanısı konulan olgu, nadir görülmesi ve tedavideki yenilikleri literatür eşliğinde tartışmak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Osteogenesis imperfekta, yenidoğan, tedavi

Abstract

New therapeutic agents for the treatment of osteogenesis imperfecta and pamidronate treatment

Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disorder that characterized by low bone mass and increased bone fragility. The prevalence of OI is estimated as 1 in 20 000 births. In the majority of cases, diagnosis of OI is easy on the basis of clinical and radiological findings. Physiotherapy, rehabilitation, and orthopaedic surgery are the mainstay of treatment for patients with OI. In this report, we present a newborn who was diagnosed as OI which is a rare disorder in childhood with clinical and laboratory findings such as triangular face, dark sklera and multiple fractures, bone deformities, hyperplastic callus formation on x-rays on postnatal first day of life, to discuss new treatment methods and recent literature.

Key Words: Osteogenesis imperfecta, newborn, treatment

Giriş

Osteogenesis imperfekta (OI) kemik kitlesinde azalma ve kemik frajilitesinde artma ile karakterize, yaklaşık 20 000 doğumda bir görülen genetik bir bozukluktur (1-5). Primer olarak kemik dokuyu tutmakla beraber, deri, ligament, tendon, sklera, burun, kulak gibi birçok organı etkileyebilmektedir (1,2,6). Osteogenesis imperfekta tedavisi, fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR) ile ortopedik cerrahi eşliğinde multidisipliner bir çalışmayı gerektirir (2). Burada üçgen yüz, koyu gri sklera ve doğumdan iki saat sonra çekilen kemik grafilerinde çoklu kırık, kemik deformiteleri ve kallus formasyonu ile OI tanısı konulan, multidisipliner tedavi ve takip programına alınan olgu sunularak, tedavideki yenilikler literatür eşliğinde tartışılmıştır.

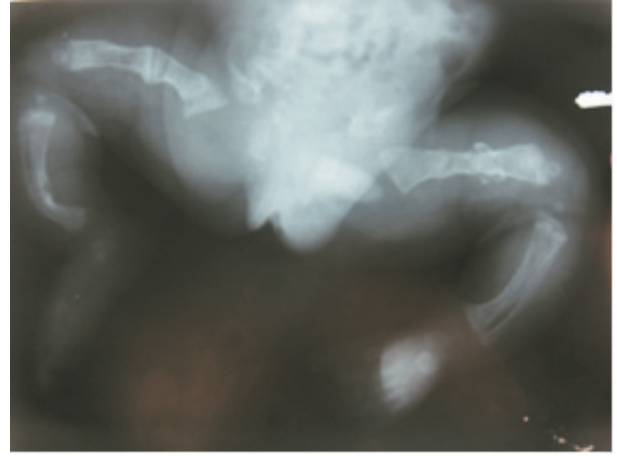
Olgu

Yirmibir yaşındaki annenin 2. gebeliğinden miadında bölge devlet hastanesinde sezeryan ile 2870 gram ağırlığında doğan kız bebek, doğumunun 2. saatinde hipoaktivite, ekstremitelerde kreptasyon ve fraktür şüphesiyle hastanemize sevk edildi. Aralarında akrabalık bulunmayan ancak aynı köyden olan ailenin ilk gebeliğinin abortus ile sonuçlandığı ve annenin erkek kardeşinde büyüme geriliği ve konuşma bozukluğu olduğu öyküden öğrenildi. Fizik muayenede boy; 46 cm (25 p), vücut ağırlığı; 2850 gram (10-25 p), baş çevresi; 36 cm (75-90 p) ve göğüs çevresi; 34,8 cm idi. Üçgen yüz, mavi-gri sklera göze çarpan bulguları (Resim 1,2). Ön ve arka fontanel geniş, normal bombelikte (sırasıyla 5x5 ve 4x4 santimetre) olup, düşük kulak yapısı mevcuttu. Hipoaktif olan olgunun özellikle alt ekstremitelerinde açılanma ile birlikte dokunmakla hassasiyeti mevcuttu. Postnatal ilk saatlerinde çekilen ekstremiteler

Yazışma Adresi: Uzm.Dr. Özmert M.A. Özdemir
İş: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD
Doktorlar cad. no: 42 20100 Denizli
Tel: 0 258 241 00 37-38/0 532 384 11 33 Faks: 0 258 241 00 40
ozmertmali@hotmail.com, drozmert@gmail.com



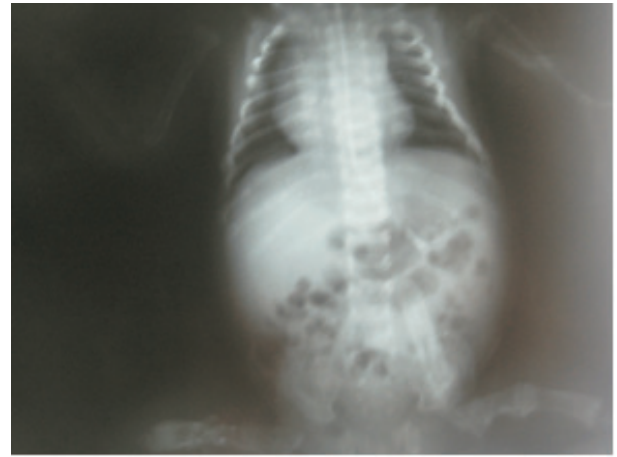
Resim-1. Üçgen yüz



Resim-3. Her iki femurda kallus formasyonu, kemik mineralizasyonunda azalma



Resim-2. Mavi-gri sklera



Resim-4. Vertebralarda hafif konkavlaşma ve kostalarda kallus formasyonu

grafilerinde, kemik mineralizasyonunda azalma, vertebralarda hafif konkavlaşma, sol humerus, sol radius ve ulnada transvers kırıklar, sağ humerus, her iki femur ve kostada kallus formasyonu saptandı (Resim 3-5). Laboratuvar tetkiklerinde; Ca: 9,6 mg/dl, P: 4,8 mg/dl, ALP: 107, AST: 69, ALT: 60 IU/L, PTH: 33 pg/ml, idrar Ca/Cr: 0,31 olarak saptandı. Olgunun hemogramı, hafif karaciğer enzim yüksekliği hariç rutin biyokimyasal tetkikleri, tiroid fonksiyon testleri, batin ve kranial ultrasonografisi normaldi. Klinik olarak Oİ tanısı alan, ortopedi ve FTR bölümleriyle konsülte edilen olgu, fizik tedavi ve rehabilitasyon programına alındı.



Resim-5. Sol radius ve ulnada tansvers kırıklar

Tartışma

Osteogenesis imperfekta, en sık kullanılan sınıflamaya göre dört klinik tipe ayrılır (2,3,7). Tip I normal veya hafif kısa boylu, mavi skleralı olup kemik deformiteleri yoktur. Tip II perinatal dönemde lethal seyreden, doğumda birçok kaburga ve uzun kemik kırığı olan, koyu skleralı hastalardır. Tip III, üçgen yüzlü, belirgin boy kısalığı, skolyozu ve intrauterin fraktürlerden dolayı deformiteleri olan gri skleralı bebeklerdir (1-3,8,9). Tip IV, hafif-orta derecede boy kısalığı, skolyozu ve kemik deformiteleri olan gri veya beyaz skleralı hastalardır (1-3,8,9). Son yıllarda eski sınıflamaya üç klinik tip daha eklenmiştir; tip V, hafif-orta boy kısalığı, radius başı dislokasyonu, mineralize intraosseöz membran, hiperplastik kallus ve beyaz sklera ile karakterizedir. Tip VI, orta derecede boy kısalığı, skolyoz, kemik dokuda osteoid birikimi ve beyaz sklera içerir. Tip VII ise hafif boy kısalığı, kısa humerus, kısa femur, koksa vara ve beyaz sklera ile karakterizedir (2). Üçgen yüz, koyu gri sklera ve doğumdan iki saat sonra çekilen kemik grafilerinde çoklu kırık, kemik deformiteleri ve kallus formasyonu izlenen, normal boylu olgumuz, klinik olarak tip III Oİ olarak değerlendirildi.

Osteogenesis imperfekta tanısı pozitif aile öyküsü ve/veya tipik klinik ve radyolojik bulgular ile kolaylıkla konulmaktadır, ancak aile öyküsü ve iskelet dışı bulguları belirgin olmayan kemik tutulumlarında tanıda zorluklar yaşanmaktadır. Böyle durumlarda kollajen tip I gen analizi tanıya yardımcı olabilmektedir (2). Oİ tanısında deri fibroblast kültüründen tip I prokollajen yapı analizi veya beyaz kan hücrelerinden DNA analizi ile COLIA1 ve COLIA2 gen mutasyon analizi ve böylece %90 olguda kollajen tip I mutasyonu saptanabilmektedir (2,10). COLIA1 ve COLIA2 genlerinde 250'den fazla mutasyon rapor edilmiştir, ancak negatif tip I kollajen mutasyon analizi Oİ tanısını ekarte ettirmez (1,2,10). Mutasyon analizi yapılamayan olgumuza, klinik ve radyolojik bulgular ile Oİ tanısı konuldu. Osteogenesis imperfektada serum kalsiyumu, inorganik fosfor, PTH ve vitamin D metabolitleri genellikle normal sınırlar içerisinde bulunmaktadır (11). Olgumuzda da serum kalsiyumu, fosforu, PTH ve idrar Ca/Cr oranı normal olarak saptandı. Osteogenesis imperfekta tedavisi, fizik tedavi ve rehabilitasyon ile ortopedik cerrahi eşliğinde multidisipliner bir çalışmayı gerektirir (2). Osteogenesis imperfektanın medikal tedavisinde bifosfonat kullanımı ve yararlı etkileri ilk kez 1980'li yıllarda rapor edilmiştir (12). Sentetik pirofosfat

analoğu olan bifosfonat, osteoklastik kemik rezorpsiyon inhibisyonu ile etkisini göstermektedir (1,4,8). Tıbbi tedavide uygulanan intravenöz pamidronat veya oral alendronat gibi bifosfonatlar ile kemik mineralizasyonunda artış, kemik kırık oranında azalma, hareket kabiliyetinde artma ve ağrı gibi bazı semptomların giderilmesinde faydalı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (1-4,8,9,13-15). İntravenöz pamidronat tedavi dozu; 2 yaşın altında üç gün süre ile 0,5 mg/kg/gün her iki ayda bir, iki yaşın üstünde üç gün 1 mg/kg/gün her dört ayda bir, en az 3-4 saatte ve 0,1 mg/ml konsantrasyonda infüzyon şeklinde önerilmektedir (2,14). İlk pamidronat infüzyonu sonrası sıklıkla "influenza-like" reaksiyon (ateş, kızamık ve kusma) gelişebilmektedir. Bu semptomlar ilk 12-36 saatte belirgin hale gelmekte, antipiretik tedavi ile genellikle kontrol altına alınmakta ve sonraki doz uygulamalarında tekrarlamamaktadır. Bu yanıtı azaltmak için sadece ilk pamidronat tedavisinde olmak üzere yarı doz uygulaması önerilmektedir (1,2,14,15). Pamidronat infüzyon tedavisi alan tüm hastalara ihtiyacı olan günlük (800-1200 IU) D vitamini ve Ca eklemesi (vücut ağırlığı <15 kg ise 250 mg, vücut ağırlığı >15 kg ise 500 mg Ca veya 4-10 yaş arası 800 mg, 10-14 yaş arası 1000 mg Ca) yapılmalıdır (1,8). Vyskocil ve ark. (8) oral alendronat tedavisi için 4-10 yaş arası hastalarda kahvaltıdan bir saat önce 5 mg/gün, 10 yaş üstü hastalarda 10 mg/gün önermektedir. Cho ve ark. (4) ise vücut ağırlığı 35 kg altında olanlar için kahvaltıdan yarım saat önce 10 mg/gün, 20-35 kg arası için gün aşırı 10 mg ve 20 kg altı için ise üç güne bir 10 mg oral alendronat önermektedir. Oral tedavi alan hastalar için de günlük D vitamini ve Ca desteği önerilmektedir (4,8). Bifosfonat tedavisi genellikle 2 aydan büyük infanlara önerilmektedir (14). Literatürde yenidoğan döneminde özellikle intravenöz pamidronat kullanıldığı, ancak hipokalsemi ve buna bağlı konvülsiyon gelişebilmesi nedeniyle dikkatli olunması, bilhassa oral alımı iyi olmayan yenidoğanlarda intravenöz kalsiyum desteğinin gerekebileceği belirtilmektedir (9,14,15). Postnatal ilk gününde olan olgumuza bifosfonat tedavisi uygulanmadı, ancak klinik takibinde 2 aydan sonra bifosfonat tedavisi uygulanması planlandı. Ortopedi ve FTR bölümleriyle konsülte edilen olgu, fizik tedavi ve rehabilitasyon programına alındı. Çocukluk çağında tekrarlayan pnömoniler ve kalp yetmezlikleri ile seyreden osteogenesis imperfektada, ilerleyen dönemlerde korpulmonale gelişebilmektedir (5). Şu an literatürde belirtilen komplikasyonları bulunmayan Oİ'li olgumuz, hastalığın nadir görülmesi

ve tedavideki yeniliklerin gündeme getirilmesi amacıyla sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Forin V, Arabi A, Guignon V, Filipe G, Bensman A, Roux C. Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: an open prospective study. *Joint Bone Spine* 2005;72:313-8.
2. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363(24):1377-85.
3. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: Effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:986-92.
4. Cho TJ, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Park MS, Park YK. Efficacy of oral alendronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2005;25:607-12.
5. Marini JC. Osteogenesis imperfecta. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. (17th ed). Saunders Philadelphia 2004;2336-38.
6. Robertson WW. Orthopedics. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (eds). *Avery's neonatology pathophysiology & management of the newborn*. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2005:1428-43.
7. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16:101-16.
8. Vyskocil V, Pikner R, Kutilek S. Effect of alendronate therapy in children with osteogenesis imperfecta *Joint Bone Spine* 2005;72:416-23.
9. Chien YH, Chu SY, Hsu CC, Hwu WL. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in a newborn infant. *J Inher Metab Dis* 2002;25:593-95.
10. Millington-Ward S, McMahon HP, Farrar GJ. Emerging therapeutic approaches for osteogenesis imperfecta. *Trends in Molecular Medicine* 2005;11(6):299-305.
11. Whyte MP. Osteogenesis imperfecta. In: Favus MJ (editor). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. (4th ed). Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 1999:386-89.
12. Devogelaer JP, Malghem J, Maldague B, Nagant dD. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with ADP in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol* 1987;16:360-63.
13. Zeitlin L, Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH. The effect of cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type V. *Bone* 2005:1-8.
14. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1846-50.
15. Speiser PW, Clarson CL, Eugster EA, Kemp SF, Radovick S, Rogol AD, Wilson TA. Bisphosphonate treatment of pediatric bone disease. *Ped. Endocrinol. Rev.* 2005;2:87-96.