

**Klinik
Olgular****4**

Osteogenezis İmperfekta'nın kesin tanısını koymak kolay/zordur*

Mehmet Kuşku, Elif Kuşku***, M. Arif Akşit******

***KAYNAK: PossumWeb ve OMIM kaynağından yararlanılmıştır**

****Dr. Pediatri Uzman, Acıbadem Hastanesi, Eskişehir**

*****Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi**

******Prof. Dr. Pediatri, Neonatoloji ve Ped. Genetik Uzmanı, Acıbadem Hastanesi, Eskişehir**

Çoklu kırıklar ve kemikte frajilite artması söz konusu ise 135 farklı genetik hastalık, osteogenezis imperfekta tanısında da 20 adet fenotip tanımlanmıştır. Teknoloji ve Pediatri Genetik Bilim Dalı alanındaki gelişmeler ile artık tanı konulması birçok kesinleşme sorunlarını da beraberinde getirmektedir.

Varlığın doğada en büyük boyutu, devamlı bir değişim ve devamlı bir farklılaşma boyutu olmasıdır. Her nesil anne ve babanın genlerinden oluşsa bile, tek yumurta ikizlerinde bile bir ayrılma, bir farklılaşma gözlenmektedir. Doğanın en büyük kanunu bu değişim boyutudur.

AMAÇ: Osteogenezis imperfekta tanısı koymak için spontan kırıkların gözlenmesi ve frajilitenin mevcudiyeti yeter sanılmakta iken, Possum ve OMIM kayıtlarına göre 135 sendrom olduğu ve Tanı açısından da 20 fenotipi olduğu dikkate alınarak, tanıdaki kesinlik irdelenmektedir.

Materyal Metot: Bir olgu nedeniyle kesin tanı konusu irdelenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Osteogenezis imperfekta, spontan kırıklar, frajilite artışı

Özet

Çoklu kırıkları olan ve kırılan kemikleri olan bir olgu nedeniyle, bu konudaki genetik sendromlar ile osteogenezis imperfektanın fenotipleri sunulacaktır.

Temel vurgulanmak istenen boyut, tanıdaki zorlukların ortaya konulmasıdır.

Hekimlik her zaman kitaba göre bakıldığında kolay, hastaya bakıldığında ise daima zordur.

Outline

The multiple fractures and increased fragility objectives leads 135 genetic syndromes.

If the diagnosis of Osteogenesis imperfecta is established 20 clinical variants, phenotypes are noticed

So, if the exact diagnosis is try to confirm, it's so hard

This is an indication of how medicine is required experts for diagnosis

If looking like, a births view easy to confirm, but if you want to diagnose by the gene perspective it's not so easy

Her yüz çocuktan 3 ile 6 adedinde majör anomali varken, bunların minör ve fizyolojyi bozmayanları katıldığında Yüzde 20 adedi bulmaktadır. Burada çoklu kırılar ve kırılğan kemik olgusu ele alınarak, temelde tanı kolay gibi görülse de, Genetik Bilimi açısından zorlukları ortaya konulması amaçlanmıştır.

Bulguya Göre Genetik Hastalıklar (PossumWeb)**Multiple fractures, increased bone fragility**

135 Genetik Hastalık Tanımlanmaktadır

Name

Achondrogenesis type 1A [↗](#)

Achondrogenesis, type 1B [↗](#)

Al-Gazali syndrome [↗](#)

Antley-Bixler syndrome [↗](#)

Antley-Bixler syndrome, genital anomalies, disordered steroidogenesis [↗](#)

Arthrogryposis multiplex congenita, renal, hepatic anomalies [↗](#)

Arthropathic form of osteogenesis imperfecta [↗](#)

Aspartylglucosaminuria [↗](#)

Astley-Kendall dysplasia [↗](#)

Autosomal dominant hyperparathyroidism [↗](#)

Battered child [↗](#)

Bone fragility, contractures, arterial rupture, deafness [↗](#)

Bowed tibiae, radial ray defects, osteopenia [↗](#)

Name

Brachymesomelia-renal syndrome [↗](#)

Brittle bone disorder, Nishimura type [↗](#)

Bruck syndrome 1 [↗](#)

Cerebroretinal microangiopathy, calcification, cysts [↗](#)

Cerebrotendinous xanthomatosis [↗](#)

Chromosome 9, partial tetrasomy 9p [↗](#)

Chronic idiopathic hyperphosphatasemia [↗](#)

Cole-Carpenter syndrome 1 [↗](#)

Cole-Carpenter syndrome 2 [↗](#)


Congenital osteosclerosis, polymicrogyria [↗](#)


Congenital sensory neuropathy with anhidrosis [↗](#)


Connective tissue dysplasia, Breathnach type [↗](#)


Cortical thickening, bowed legs, fragility, ichthyosis [↗](#)


Name


Cranial hyperostosis, polyostotic fibrous dysplasia 


Craniofacial dysostosis, diaphyseal hyperplasia 


Craniometadiaphyseal dysplasia 


Cutis laxa type 2, autosomal recessive 


Cystic angiomatosis with Seip syndrome 


Dappled diaphyseal dysplasia 


Developmental delay, dysmorphic facies, fractures, wrinkled skin, hepatic failure 


Diaphyseal medullary stenosis, malignant fibrous histiocytoma 


Dyskeratosis congenita syndrome 


Dysosteosclerosis 


Ehlers Danlos syndrome, osteogenesis imperfecta 


Ehlers-Danlos syndrome, type VII 


Ehlers-Danlos syndrome type VIIC 


Expansile bone lesions 


Familial osteodysplasia, Anderson type 


Familial posterior helical ear pits 


Fetal akinesia sequence 


Fibrodysplasia ossificans progressiva 


Fibrous dysplasia 


Fractures, delayed dentition, rhizomicromelia 


Gaucher disease 


Geroderma osteodysplastica 


Glucosidase I deficiency 


Glycogen storage disease, type 2 


Gnathodiaphyseal dysplasia 


Gracile bone dysplasia 


Grange occlusive arterial syndrome 


Greenberg dysplasia 


Hajdu-Cheney syndrome 


Hyper IgE syndrome 


Hypophosphatasia 


Hypophosphatasia congenita 

Hypophosphatemic rickets 


Jaffe-Campanacci syndrome 


Juvenile idiopathic osteoporosis 


Langer-Giedion syndrome 


Lethal brittle bone syndrome 


Name


Lethal congenital contracture syndrome, type 1 


Lethal osteochondrodysplasia, TAPT1 mutations 


Lichtenstein syndrome 


Lipodystrophy, deafness, short stature, slender bones, mental retardation 


Lipomembranous polycystic osteodysplasia, dementia 


Loeys-Dietz syndrome 


Maffucci syndrome 


Marshall-Smith syndrome 


Massive osteolysis (Gorham syndrome) 


M.C.A., Carpenter-Hunter type 


MCA, Hamamy-Teebi type 


MCA, hydrops, Abboy type 


McCune-Albright syndrome 


Megepiiphyseal dysplasia, McAlister-Coe type 


Meigel disease 


Metaphyseal chondrodysplasia, Jansen type 


Metaphyseal dysplasia, brachydactyly 


Microspherophakia-metaphyseal dysplasia 


Mitochondrial DNA depletion syndrome-6 


Mitochondrial respiratory chain deficiency, hypothermia 


Mucopolipidosis 2 


Mulibrey nanism 


Multiple calvarial "doughnut" lesions 


Multiple epiphyseal dysplasia, diabetes mellitus 


Multiple, symmetrical non-ossifying fibromata 


Myopathy, cataract, hypogonadism 


Nodulosis, arthropathy, osteolysis 


Oculo-cerebro-renal syndrome 


Ollier syndrome 


Osteochondrodysplasia, Brussels type 

Osteogenesis imperfecta, alopecia, premature ageing 

Osteogenesis imperfecta congenita IIA 

Osteogenesis imperfecta congenita IIB 

Osteogenesis imperfecta congenita IIC 

Osteogenesis imperfecta, microcephaly, cataracts 

Name	Name
Osteogenesis imperfecta, optic atrophy, retinopathy, mental retardation	Propionic acidemia
Osteogenesis imperfecta - overview	Pyknodysostosis
Osteogenesis imperfecta, type I	Pyle syndrome
Osteogenesis imperfecta, type III	Raine syndrome
Osteogenesis imperfecta, type IV	Riley-Day syndrome
Osteogenesis imperfecta, type V	Rod-cone dystrophy, deafness, renal dysfunction
Osteogenesis imperfecta, type VI	Satoyoshi syndrome
Osteogenesis imperfecta, type VII	Skeletal dysplasia, Suarez-Moog type
Osteogenesis imperfecta XV	Spinal muscular atrophy with congenital bone fractures
Osteoglophonic dwarfism	Spinal muscular atrophy with multiple congenital fractures
Osteopetrosis, autosomal dominant type 2	Spondyloepiphyseal dysplasia, Stanescu type
Osteopetrosis, infantile	Spondylometaphyseal dysplasia, corner fracture type
Osteopetrosis, intermediate type, autosomal recessive	Syphilis embryopathy
Osteopetrosis, renal tubular acidosis	Unknown lethal chondrodysplasia 1
Osteoporosis, macrocephaly, M.R., blindness, joint laxity	Unknown lethal chondrodysplasia 7
Osteoporosis-pseudoglioma syndrome	Urban syndrome
Panostotic fibrous dysplasia	Werner syndrome
Pointer syndrome	Yunis-Varon syndrome
Polyostotic osteolytic dysplasia	

Osteogenesis imperfectanın fenotipleri

OMIM kapsamında Fenotiplerin dökümantasyonu

Osteogenesis imperfecta - PS166200 - 20 Entries

Location ▲	Phenotype	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
1p34.2	Osteogenesis imperfecta, type VIII	3	610915	P3H1, LEPRE1, GROS1, OI8	610339
3p22.3	Osteogenesis imperfecta, type VII	3	610682	CRTAP, CASP, OI7	605497
5q33.1	Osteogenesis imperfecta, type XVII	3	616507	SPARC, ON, OI17	182120
7q21.3	Osteogenesis imperfecta, type IV	3	166220	COL1A2	120160
7q21.3	Osteogenesis imperfecta, type II	3	166210	COL1A2	120160
7q21.3	Osteogenesis imperfecta, type III	3	259420	COL1A2	120160

8p21.3	Osteogenesis imperfecta, type XIII	3	614856	BMP1, OI13	112264
9q31.2	Osteogenesis imperfecta, type XIV	3	615066	TMEM38B, TRICB, OI14	611236
11p15.5	Osteogenesis imperfecta, type V	3	610967	IFITM5, OI5	614757
11p11.2	Osteogenesis imperfecta, type XVI	4	616229	OI16, C16DElp11.2, DEL16p11.2	616229
11q13.5	?Osteogenesis imperfecta, type X	3	613848	SERPINH1, SERPINH2, PPRM, CBP2, CBP1, OI10	600943
12q13.12	Osteogenesis imperfecta, type XV	3	615220	WNT1, INT1, OI15, BMND16	164820
12q13.13	?Osteogenesis imperfecta, type XII	3	613849	SP7, OSX, OI12	606633
15q22.31	Osteogenesis imperfecta, type IX	3	259440	PPIB, CYPB, OI9	123841
17p13.3	Osteogenesis imperfecta, type VI	3	613982	SERPINF1, PEDF, OI6	172860
17q21.2	Osteogenesis imperfecta, type XI	3	610968	FKBP10, FKBP65, OI11, BRKS1	607063
17q21.33	Osteogenesis imperfecta, type IV	3	166220	COL1A1, OI1, OI2, OI3, OI4, EDSC	120150
17q21.33	Osteogenesis imperfecta, type II	3	166210	COL1A1, OI1, OI2, OI3, OI4, EDSC	120150
17q21.33	Osteogenesis imperfecta, type I	3	166200	COL1A1, OI1, OI2, OI3, OI4, EDSC	120150
17q21.33	Osteogenesis imperfecta, type III	3	259420	COL1A1, OI1, OI2, OI3, OI4, EDSC	120150

Osteogenezis imperfecta hakkında genel bilgi

Çeşitli gen lokasyonları vardır

17q21.33, 7q21.3, 1p34.2, 3p22.3, 15q22.31, 17q21.2, 11q13.5, 12q13, 8p21, 9q31.1-31.3, 12q13.12, 11p11

Klinik tanımlama veya klinik objektif ortak veriler

Ufak travma ile çoklu kırıkların oluşmasıdır. Görülme oranı 20000 de birdir.

Klinik tipleri

En az 5 belirgin klinik tipi varsa da burada tümü sunulacaktır.

- **Osteogenesis imperfecta tip I:** hafif ve en sık gözlenendir. Mavi sklera, normal veya hafif kısa boy ile hafif kemik deformiteleri bulunmaktadır.
- **Osteogenesis imperfecta tip II:** ölümcül olup, gebe veya erken bebeklikte yaşamı kaybederler. Tip IIA ve tip IIB ile tip IIC: çoklu kaburga ve uzun kemiklerde kırıklar gebelikte ve doğumda bulunmaktadır. Belirgin kemik deformiteleri olup, geniş uzun kemikler ile kafa ve yüz kemiklerinde zayıf mineralizasyon ile koyu renk skleraları vardır.
- **Osteogenesis imperfecta tip III (4350)** ağır tipte olup, çok kısa boy, üçgen yüz, ağır skolyoz, gri sklera ve dişlerde dentinogenesis imperfecta vardır.
- **Osteogenesis imperfecta tip IV (4351)** orta derecede kısa boy, hafif veya orta derecede skolyoz, infant iken mavi sklera, daha sonraki yaşamında ise gri sklera olabilir.
- **Osteogenesis imperfecta tip V (6505)** hafif veya orta derecede kısa boy, orta veya çok şiddetli kemik fragilitesi, kırıklardan sonra hiperplastik kallus oluşumu, ön kolda inter-osseos membranda kalsifikasyon, radial uçta çıkık, radial başlarda çıkık, dentinogenesis imperfecta yoktur ve mavi sklera bulunmaz.

Genetik olarak farklı, ancak Klinik Tip II ile IV bulgularına benzeyenler

- **Osteogenesis imperfecta tip VI** kromozom 17p13.3 üzerinde SERPINF1 genin homozigotik mutasyonudur.
- **Osteogenesis imperfecta tip VII** kromozom 3p22.3 üzerinde CRTAP genin mutasyonudur.
- **Osteogenesis imperfecta tip VIII** kromozom 1p34.2 üzerinde LEPRE1 genin leprecan enkotlaması ile olan mutasyonudur.
- **Osteogenesis imperfecta tip IX** kromozom 15q22.31 üzerinde PPIB genin homozigotik mutasyonudur.
- **Osteogenesis imperfecta tip X** kromozom 11q13.5 üzerinde SERPINH genin homozigotik mutasyonudur.
- **Osteogenesis imperfecta tip XI** kromozom 17q21.2 üzerinde FKBP10 genin homozigotik mutasyonudur.
- **Osteogenesis imperfecta tip XII** kromozom 12q13 üzerinde SP7 genin homozigotik mutasyonudur.
- **Osteogenesis imperfecta tip XIII** kromozom 8p21 üzerinde BMP1 genin homozigotik mutasyonudur.
- **Osteogenesis imperfecta tip XIV** kromozom 9q31.1-31.3 üzerinde TMEM38B geninin exon 4 yeni gövdesel delesyonudur. Otozomal resesiftir.
- **Osteogenesis imperfecta tip XV** kromozom 12q13 üzerinde WNT1 genin homozigotik veya karmaşık heterozigot mutasyonudur.
- **Osteogenesis imperfecta tip XVI** kromozom 11p11 üzerinde devamlı gen delesyonudur, CREB3L1 genin mutasyonu olan aile tanımlanmıştır. Otozomal resesiftir.
- **Osteogenesis imperfecta tip XVI** kromozom 5q33 üzerinde SPARC genin homozigotik mutasyonudur.
- Aynı zamanda SEC24D mutasyonu ile de gözlenebilmektedir

Ayrırcı tanı olarak dikkati çekenler

Tanı klinikte temelinde iskelet verileri ile konulmaktadır.

- Bruck sendromu: otozomal resesif, doğumda eklem kontraktürleri vardır
- Juvenile idiopatik osteoporozis: çocuklukta akut olarak gelişmektedir.

- Cole-Carpenter sendromu: kraniosinostoz ile yüz görünüşü ile ayrılmaktadır.
- Osteoporozis-pseudoglioma sendromu: mental gerilik ile göz defektleri
- Hipofosfatazya: letal ve infantil tipleri vardır.
- Kronik idiopatik hiperfosfatazya (Juvenile Paget disease): artmış alkalin fosfataz seviyesi
- Poliostotik fibröz displazia (McCune-Albright syndrome): cilt ile iskelet ve endokrin bozukluklar
- Tıbbi tedavi, beslenme bozuklukları, metabolik hastalıklar veya lökemia nedenli osteoporoz ve çoklu kırıkların gelişimi

Genetik geçiş olarak

Otozomal dominant

%95 oranında olup, kromozom 17q21.33 üzerinde COL1A1 gen mutasyonu ile oluşur. Ayrıca 7q21.3 enklaması ile COL1A2 gene kolejendeki alfa 1 ve alfa 2 zincirindeki tip 1 kolejenin sorunudur.

Otozomal resesif

Kromozom 1p34.1 üzerindeki LEPRE1 gen mutasyonu ve ayrıca kromozom 3p22.3 üzerindeki CRTAP gen mutasyonu ile kromozom 15q22.31 üzerindeki PPIB gen mutasyonu ile oluşur.

Olgu Sunumu

Aile ve Gebelik

34 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden son adet tarihine göre 33 gebelik haftasında 2100 gram ağırlığında doğan erkek bebek, fetal distres nedeni ile acil C/S ile doğurtulduğu APGAR 1. Dakika, 6, Beşinci dakikada 8 olarak dünyaya geldiği öğrenildi.

Öyküsünden sağlıklı anne ve babanın akrabalık olmadığı, 6 yaşında sağ ve sağlıklı bir erkek kardeşi olduğu, hamilelik süresince takip olduğu öğrenildi. Amniosentez ile alınan, amnion sıvısı incelenmesinde G bant sayısal ve elde edilen bant düzeyinde Gross yapısal anomali gözlenmediği, genomik DNA izole edilip COL1A2 genine ait 16, 17, 18, ve 19 eksonlar DNA dizileme yöntemiyle analiz edildiği ve mutasyon saptanmadığı gebeliğe tıbbi sonlandırma önerildiği ancak sonlandırılmadığı öğrenildi.

Fizik İnceleme

Fizik bakıda vücut ağırlığı 2100 gram (10-25 persentil), boy 46 cm (10-25 persentil), baş çevresi 36 cm (75-90 persentil). Baş vücuda göre büyük ve yumuşak, yüz dismorfik üçgen şeklinde. Ön fontanel 5-6 cm, arka fontanel 3-4 cm çapında, skleralar koyu mavi, gri renkte, burun kökü basık ve kulaklar düşük görünümündeydi. Ekstremiteler kısa ve çok sayıda kırığa bağlı olarak şekil bozukluğu mevcuttu. Göğüs kafesi dar ve kostalarda multiple deformiteler mevcut.

Radyoloji

Radyolojik olarak; direkt kafa grafilerinde karaniyumda, kosta ve vertebra, ekstremitelerde çok sayıda yeni ve eski fraktür imajları var.

Yapılan barın USG her iki böbrek pelvik kaliksiyal sistemde grade I ektazi, transfontanel serebral USG ise normal bulgulara değerlendirildi, patolojik bulgu saptanmadı.

Laboratuvar

Yapılan tetkiklerde tam kan sayımı sağlıklı oranlarda idi. Serum kalsiyum: 10 mg/dL, fosfor: 5.5 mg/dL, alkalin fosfataz: 134IU/L, parathormon (PTH): 13.1 pg/mL, Vitamin D 25 hidroksi: 8.4 ng/mL, idi. Sonuçlar normlara uygun sınırlardaydı.

Survey

Doğumda başlayan solunum sıkıntısı tedavilere karşın 2 ay 56 günlük iken, ölümüne kadar azalmamıştır.

TANI

a) **Laboratuvarda amnion sıvısında çalışılan sonuç** “*G bant sayısal ve elde edilen bant düzeyinde Gross yapısal anomali gözlenmediği, genomik DNA izole edilip COL1A2 genine ait 16, 17, 18, ve 19 eksonlar DNA dizileme yöntemiyle analiz edildiği ve mutasyon saptanmadığı*” şeklindedir. **Otozomal dominant karakterden COL1A2 geni temelli çalışıldığı anlaşılmaktadır. Bu sonuç ile genetik boyut netleşmemiştir.**

%95 oranında olup, kromozom 17q21.33 üzerinde COL1A1 gen mutasyonu ile oluşur. Ayrıca 7q21.3 enklaması ile COL1A2 gene kolejendeki alfa 1 ve alfa 2 zincirindeki tip 1 kolejenin sorunudur. Bu bilgilere göre çalışılacak çok boyut olsa bile, ekonomik açıdan tanının sadece klinik düzeyde tutulması yeterli olarak irdelenebilir.

b) **Osteogenesis imperfecta tip II:** ölümcül olup, gebe veya erken bebeklikte yaşamı kaybederler. Tip IIA ve tip IIB ile tip IIC: çoklu kaburga ve uzun kemiklerde kırıklar gebelikte ve doğumda bulunmaktadır. Belirgin kemik deformiteleri olup, geniş uzun kemikler ile kafa ve yüz kemiklerinde zayıf mineralizasyon ile koyu renk skleraları vardır. Diğer tip ile karmaşık yapı birlikte olabilir, ancak yaşaması ile bu veriler belirginleşebilir.

c) **Klinik olarak tip II'ye uymaktadır ancak COL1A2 tanımlanmamıştır.**

7q21.3	Osteogenesis imperfecta, type IV	3	166220	COL1A2	120160
7q21.3	Osteogenesis imperfecta, type II	3	166210	COL1A2	120160
7q21.3	Osteogenesis imperfecta, type III	3	259420	COL1A2	120160

Sonuç

Aileye sadece klinik osteogenesis imperfekta olduğu söylenebilir. Ayrıca birçok klinik tip olduğu, buna karşın her olgunun farklı özellikler ile bütünleştiği dikkate alındığı ifade edilmelidir. Olgunun otozomal dominant geçiş verisi yoktur. Fiziksel yapı düzeltilemediği gerçeği ile solunum sorunları da sürmesi bir beklenen durumdur.

Tedavi olgu sunumunda söz konusu edilmemiştir.