

Yenidoğan Döneminde Tanı Alan Osteopetrozis Vakası

Yalçın ÇELİK *, Bülent Aziz ÖZKAN *, Sibel BALCI *, Aytuğ ATICI *

Yenidoğan Döneminde Tanı Alan Osteopetrozis Vakası

Osteopetrozis osteoklastların yıkım işlevindeki bozukluk sonucu gelişen, genetik geçişli ender görülen bir hastalıktır. Bu makalede yenidoğan döneminde tanı konulan osteopetrozis vakası sunulmuştur.

On günlük erkek bebek sarılık yakınması ile hastanemize getirildi. Bebeğin fizik incelemesinde deri ikterik, karaciğer kosta altında 5 cm, dalak 6 cm ele geliyordu, diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 10,6 g/dL, hematokrit % 32, lökosit sayısı 8,284/mm³, trombosit sayısı 25,400/mm³, saptandı. Radyografik incelemelerde yaygın osteoskleroz görülmesi ile osteopetrozis tanısı kondu. Hasta kemik iliği nakli planlanarak takibe alındı.

Anahtar kelimeler: Osteopetrozis, kemik, yenidoğan

A Case of Osteopetrosis Diagnosed in Neonatal Period

Osteopetrosis is a rare, inherited disorder caused by deficiency in osteoclastic activity. A case of osteopetrosis diagnosed in neonatal period is presented in this paper.

A ten day old male newborn infant was brought to the hospital because of jaundice. In addition to jaundice, hepatomegaly (6 cm) and splenomegaly (5 cm) were present. Laboratory findings revealed anemia (hemoglobin 10.6 g/dl and hematocrite 32 %) and thrombocytopenia (25400/mm³). Osteopetrosis was diagnosed after diffuse osteosclerosis was seen on radiography. The baby was discharged and bone marrow transplantation was planned.

Key words: Osteopetrosis, bone, newborn

GİRİŞ

Osteopetrozis kemiklerde yaygın osteoskleroz ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. İlk olarak 1904 yılında Albers-Schönberg hastalığı olarak tanımlanmıştır. 1922 yılında ise Karschner tarafından osteopetrozis olarak isimlendirilmiştir⁽¹⁾. Olgunlaşmasını tamamlamamış kemiklerde osteoklastların yıkım işlevindeki bozukluk kemiğin yeniden şekillendirilmesini etkileyerek klinik tabloya neden olur^(2,3). Osteopetrozisin otozomal resesif (OR) olarak kalıtılan ağır ve otozomal dominant (OD) olarak kalıtılan hafif olmak üzere başlıca iki tipi vardır⁽⁴⁾. Ağır osteopetroziste anormal kemik yapımı sonucunda kemik boşluğu daralır, kemik iliği normal işlevini sürdüremez, klinik belirti ve bulgulardan önemli derecede sorumlu olan kemik iliği yetersizliği gelişir. Anemi nedeniyle karaciğer ve dalakta kan hücreleri yapımı başlar ve bu organlar giderek büyür⁽⁵⁾. Uygunuz kemik yapımının bir diğer sonucu ise kranial sinirle-

rin kafatasından çıkış deliklerinin daralmasıdır. Bu da özellikle optik sinir olmak üzere kafa çiftlerinin basıya uğrayarak zedelenmesine ve işlev kaybına neden olur⁽¹⁾. Ağır osteopetrozis erken çocukluk döneminde bulgu verirken, OD geçişli hafif osteopetrozis (osteopetrozis tarda) genellikle geç çocukluk veya erişkin döneminde kemik kırıkları, hafif anemi, daha ender olarak kranial sinir bozukluğu ve diş bozuklukları ile kendini gösterir. Bazen de hiçbir bulgusu olmayan erişkinlerde başka nedenlerle çekilen radyografilerle rastlantı sonucu tanı konulur⁽⁴⁾.

Bu makalede oldukça erken dönemde tanı konulan ağır osteopetrozis vakası sunulmuştur.

VAKA

On günlük erkek bebek sarılık yakınması ile hastanemize getirildi. Öyküsünde iki günlük iken sarılığının fark edildiği, hiperbilürubinemi ve sepsis tanıları ile hastaneye yatırıldığı, ancak düzelme olmayınca hastanemize sevk edildiği öğrenildi. Özgeçmişinden 25 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden zamanında, 3,100 g ağırlığında, sezaryen ile doğduğu, doğumu

Alındığı tarih: 03.11.08

Kabul tarihi: 03.12.08

* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı

takiben herhangi bir sorunu olmadığı öğrenildi. Soygeçmişinden anne ve babanın arasında üçüncü derece akrabalık olduğu, ikiz olarak doğan iki erkek kardeşinin dört aylık iken öldükleri, bu kardeşlerden birine osteopetrozis tanısı konduğu, diğerinin ise ölüm nedeninin bilinmediği öğrenildi. Fizik incelemede genel durumu orta, yenidoğan refleksleri canlıydı, vücut ağırlığı 2,660 g (% 25-50), boyu 50 cm (% 50), baş çevresi 35 cm (% 25-50) ölçüldü. Vücut sıcaklığı 36,4°C, solunum sayısı 32/dk., kalp hızı 124/dk. idi. Deri ikterik, karaciğer kosta altında 5 cm, dalak 6 cm ele geliyordu ve diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 10.6 g/dL, hematokrit % 32, lökosit sayısı 8284/mm³, trombosit sayısı 25,400/mm³ idi. Periferik kan yaymasında trombositlerin tekli izlenmesi dışında özellik yoktu. Biyokimyasal incelemelerinde total bilirübin 9.8 mg/dL, direkt bilirübin 3.6 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST) 37U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 15U/L, kalsiyum 8.8 mg/dL, fosfor 2.1 mg/dL, alkalen fosfataz 660 U/L bulundu. Kan gazları, böbrek işlev testleri, total protein, albümin ve diğer elektrolitleri normal sınırlar içindeydi. Kan kültüründe üreme olmadı. Direkt Coombs testi negatif, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT) normal, parathormon düzeyi 499pg/ml (normal değeri: 5-52 pg/ml) bulundu. Karın ultrasonografisinde karaciğer (5.5 cm), dalak (6.5 cm) boyutlarında artış izlendi. Fontanelden yapılandır ultrasonografi normal olarak değerlendirildi. Tam idrar incelemesi, C reaktif protein ve tiroid işlev testleri normaldi. Hepatit A, B, C, toksoplazma, rubella, sitomegalovirus ve herpes virüse yönelik olarak yapılan testler negatifti. İdrar ve kanda aminoasit düzeyleri normaldi. Tandem mass yöntemi ile taranan hastalıklar ve organik asidemiler dışlandı. Kafa ve vücut kemiklerinin radyografilerinde yaygın osteoskleroz bulguları saptandı (Resim 1, 2). Görsel uyarılmış potansiyellerin (visuel evoked potentials- VEP) ölçümü ile görmenin olmadığı kanısına varıldı. Oldukça erken dönemde ve ağır bulgularla seyreden bu klinik tablonun ağır osteopetrozis ile uyumlu olduğu düşünüldü. İzlem sırasında hemoglobin 6.9 mg/dL, hematokrit % 20, trombosit 16,400/mm³ bulunması üzerine bebeğe birer kez ışınlanmış eritrosit ve aferez yöntemi ile hazırlanmış trombosit süspansiyonu verildi. Hasta kemik iliği nakli planlanarak takibe alındı.



Resim 1.



Resim 2.

TARTIŞMA

Osteopetrozis osteoklast işlev bozukluğunun neden olduğu ender görülen bir genetik hastalıktır ^(1,4). Hastalığın ağır şekli OR olarak kalıtılır ve genellikle erken dönemde ağır anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali, görme ve işitme kaybı ile seyreder ⁽⁴⁾. Ayrıca büyüme geriliği, yineleyen infeksiyonlar, hipokalsemik konvülsiyon, kemik kırıkları, ve anormal yüz görünümü tabloya eşlik edebilir. Bu özgün olmayan bulgularla başlangıçta doğru tanı koymak

sıklıkla güç olur. Çoğu zaman başka nedenlerle çekilen direkt grafilerde sklerotik kemik değişikliklerinin fark edilmesi osteopetrozisi düşündürür. Radyolojik görüntülere ek olarak anemi, hepatosplenomegali ve/veya görme kaybı varlığında tanı yüksek olasılıkla konabilir. Elster ve ark. (2) osteopetrozis tanısı alan 13 hastanın başvuru anındaki klinik bulgularını incelediklerinde üçünde anemi, üçünde enfeksiyon, birinde anemi ile birlikte enfeksiyon, ikisinde görme sorunu, birinde hepatomegali, birinde fontanel kabarıklığı ve ikisinde ise herhangi bir bulgu saptamamıştır. Ortalama tanı yaşını 1.1 yıl olarak bildirmişlerdir.

Osteopetrozis tanısı için kemik grafilerinin deneyimli bir pediatrik radyolog tarafından incelenmesi önerilmektedir (5). Kemiklerde yaygın olarak dansite artışı tipiktir (6). Yenidoğanlarda osteoskleroz yanında kemik uçlarında genişleme de meydana gelir (1,6). Kafa grafisinde kalvarium hafif kalınlaşırken kafatası tabanında daha belirgin skleroz izlenir (2). Ön-arka kafa grafisinde palyaço maskesi veya gözlük şeklinde görünüm olması tipiktir. Toraks grafisinde kostalar genelde sklerotik olarak izlenir (1). Pelvis de iliak kanatlarda kemik içinde kemik görünümü izlenebilir (6). Vertebralarda radyolusen ve radyodens alanlar sandviç görüntüsüne neden olabilir (4). Hastamızda anemi, trombositopeni, hepatosplenomegaliye ek olarak görmenin olmaması, radyografilerde yaygın olarak kemik dansitesinde artış, kafatası tabanında belirgin skleroz olması (Resim 1), tipik olarak palyaço maskesi görünümünün mevcut olması (Resim 2) ile osteopetrozis olduğu düşünüldü. Bulguların erken dönemde ortaya çıkması nedeniyle osteopetrozisin OR olarak kalıtılan ağır şekli olabileceği kanısına varıldı.

OR olarak kalıtılan ağır osteopetrozis genellikle erken dönemde ölümcüldür, ancak altta yatan genetik bozukluğa göre farklı klinik seyirler izleyebilmektedir. Ağır vakaların çoğunda T hücre immun regülatör gen 1 (TCIRG1- T cell immune regulator gene) mutasyonu görülür (4). Klor kanal 7 gen mutasyonu (CLCN7- chloride channel 7 gene) ve osteopetrozis ilişkili transmembran proteini 1 (OSMT1- osteopetrozis associated transmembrane protein 1) gen mutasyonları % 10 kadar vakada bildirilmiş olup, bu olgularda osteopetrozisin nörodejenerasyonla seyrettiği bildirilmiştir (7). Osteopetroziste ayrıca CAII (karbonik anhidraz II) gen mutasyonunun olabileceği ve bu

durumun renal tubuler asidoz ile seyrettiği bildirilmiştir (8). Son zamanlarda osteoklast yetersizliği/yokluğu ile karakterize nükleer faktör kapa B liganının reseptör aktivatörü gen mutasyonu da (RANKL-receptor activator of nuclear factor-kapa B ligand) bulunmuştur (9). Hastamızda gen mutasyonu analizi yapılamadı, ancak böbrek tübüler fonksiyonlarının normal olması nedeniyle CAII gen mutasyonundan uzaklaşıldı.

Osteopetrozisli hastaların çoğunda görme işlevi çeşitli derecelerde etkilenir. Hastaların tamamı tanının ardından ve belli aralıklarla pediatrik oftalmolog tarafından değerlendirilmelidir. Görme kaybı optik foraminada daralma sonrasında ilerleyerek sıklıkla ilk bir yılda gelişir. Ağır derecede hasta çocuklarda görme ilk üç ayda bazen de doğumda tam veya tama yakın kaybedilebilir (5). Bu çocuklarda sıklıkla optik atrofiye rastlanmaktadır. Görme işlevi uyarılmış potansiyel (VEP) ölçümüyle değerlendirilebilir. Hastamızda VEP ölçümü ile görme kaybı olduğu saptandı.

Osteopetrozisli hastaların en önemli sorunlarından biri gelişen kemik iliği yetersizliği nedeniyle kan transfüzyonu gereksinimleridir. Üç ayın altındaki bebeklerde transfüzyon gereksiniminin olması hastalığın ağır olduğunu ve prognozunu kötü olacağını gösterir (5). Hastamızın kan transfüzyonuna gereksinim duyması hastalığın ağır olduğunu işaret etmektedir.

Ağır osteopetrozis ilk iki yıl içinde yüksek mortalite oranına sahiptir. Ağır tabloda olan hastalar genellikle bebeklik döneminde kemik iliği yetersizliği ve ciddi enfeksiyon nedeniyle kaybedilirler. Hastalığın gidişini iyi yönde etkileyebileceği kanıtlanmış tek tedavi yöntemi kemik iliği naklidir (5). Gerritsen ve ark. (10) 19 osteopetrozisli hastaya HLA uygun kardeşlerinden yaptıkları kemik iliği nakli sonrasında beş yıllık hastaliksız sağ kalımı % 79 olarak bildirmiştir. Bununla birlikte, nörodejenerasyon ile giden CLCN7 ve OSMT1 mutasyonlarında kemik iliği transplantasyonunun etkili olmadığı ileri sürülmüştür (11,12). Destekleyici tedavide kortikosteroid, yüksek doz kalsitriol ve interferon-gamanın kısmen etkili olduğu bildirilmektedir (3,5,13). Key ve ark. (3) rekombinant insan interferon-gama (1.5 mcg/kg/gün) ile olumlu sonuçlar bildirmiştir, ancak bu çalışmada hasta grubu

küçük olup, kontrol grubu oluşturulmamış ve çocuklar yalnızca 18 ay izlenmiştir⁽¹⁴⁾.

Ağır tabloda olan hastamız için de kemik iliği transplantasyonu planlanmış olup, halen takip edilmektedir.

Sonuç olarak, yenidoğan döneminde anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali gibi sık rastlanan ve özgün olmayan bulgular saptanan bebeklerde ayırıcı tanıda osteopetrozisin de düşünülmesi gerektiği akıldadır tutulmalı ve bu bebeklere erken dönemde kemik iliği transplantasyonu şansı verilmelidir. Olabilirse hastalığın genetik tipi de saptanmalı ve aileye genetik danışmanlık hizmeti de verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Stoker DJ.** Osteopetrosis. Semin Musculoskelet Radiol 2002; 4:299-305.
2. **Elster AD, Theros EG, Key LL et al.** Cranial Imaging in Autosomal Recessive osteopetrosis. Radiology 1992; 183:129-35.
3. **Key LL, Ries WL.** Osteopetrosis, The Pharmacologic Basis of Therapy. Clin Orthop Relat Res 1993; 294:85-89.
4. **Horton WA, Hecht JT.** Disorders involving defective bone resorption. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (18th edition), Philadelphia, Saunders, 2007; 2882-83.
5. **Wilson CJ, Vellodi A.** Autosomal recessive osteopetrosis: diagnosis, management and outcome. Arch Dis Child 2000; 83:449-52.
6. **Shapiro F.** Osteopetrosis current clinical considerations. Clin Orthop Relat Res 1993; 294:34-44.
7. **Del Fattore A, Cappariello A, Teti A.** Genetics, pathogenesis, and complications of osteopetrosis. Bone. 2008; 42(1):19-29.
8. **Borthwick KJ, Kandemir N, Topaloğlu R, et al.** A phenotype of CALL deficiency: a novel genetic explanation for inherited infantile osteopetrosis with distal renal tubular acidosis. J Med Genet 2003; 40:115-21.
9. **De Vernejoul MC.** Sclerosing bone disorders. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22:71-83.
10. **Gerritsen EJ, Vossen JM, Fasth A, et al.** Bone marrow transplantation for autosomal recessive osteopetrosis. A report from the Working Party on Inborn Errors of the European Bone Marrow Transplantation Group. J Pediatr 1994; 125:896-902.
11. **Chiodo DC, Dirocco M, Gandolfo C, et al.** Neuroimaging finding in malignant infantile osteopetrosis due to OSTMI mutations. Neuropediatrics 2007; 38:154-6.
12. **Abinim M, Newson T, Rove PW, Flood TJ, Cant AJ.** Importance of neurological assessment before bone marrow transplantation for osteopetrosis. Arch Dis Child 1999; 80:273-4.
13. **Key LL, Carnes D, Cole S, et al.** Treatment of congenital osteopetrosis with high dose calcitriol. N Engl J Med 1984; 310:409-15.
14. **Key LL, Rodriguiz RM, Willi SM et al.** Long Term Treatment of Osteopetrosis with Recombinant Human Interferon Gamma. N Engl J Med 1995; 332:1594-9.



2009 ÇOCUK Dergisi Abonelik Formu

İsim:

Soyadı:

Ünvanı:

Adres*: (ev)

Tel:.....

(iş)

Tel:.....

* Derginin gönderilmesini istediğiniz adresi işaretleyiniz.

Ödemeyi detayları belirttiğim kredi kartım ile yapmaktayım.

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bitiş Tarihi: İmza:

Ödemeyi Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. 254320 no'lu hesaba posta çeki ile yapmaktayım. Havale makbuzunuzu veya fotokopisini abone formu ile birlikte adresinize postallyyorum.

Kredi Kartı Güvenlik Numarası:
(Kartınızın arkasındaki son üç rakam)

Bu formu;

LOGOS YAYINCILIK TİC. A.Ş.

Yıldız Posta Cad. Sinan Apt. No: 36 D:66-67 Gayrettepe, 34349 İstanbul adresine postalayınız veya (0212) 211 61 85 no'lu faksaya yollayınız.

Abonelik işleminiz süratle yapılacaktır.

2009 senesinde yayınlanacak olan dergiler için yıllık abonelik ücreti **50.- TL**'dir.