

Olgu Sunumu

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):354-359

doi: 10.26559/mersinsbd.808861

Mavi sklera varlığıyla birlikte farklı fenotipik özelliklere sahip osteogenez imperfekta tip 5 olgusu

 Didem Güneş Korkut¹,  Deniz Kör²,  Fatma Derya Bulut³,  Sebile Kılavuz⁴,
 Serdar Ceylaner⁵,  Hüseyin Tuğsan Ballı⁶,  Halise Neslihan Önenli Mungan²

¹Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

²Çukurova Üniversitesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD

³Adana Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bölümü

⁴SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Bölümü

⁵İntergen Genetik Laboratuvarı

⁶Çukurova Üniversitesi Radyoloji AD

Öz

Osteogenez İmperfekta, birçok fenotipe sahip, nadir görülen kalıtsal bir kemik metabolizması hastalığıdır. Tip I kollajen yapımından sorumlu genlerdeki mutasyonlar sonucunda oluşur. Hem otozomal dominant hem de otozomal resesif geçişli bu hastalıkta, vakaların %80'inden fazlası en yaygın *COL1A1* ve *COL1A2* genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir. *IFITM5* genindeki mutasyonlar ise vakaların %5-10'undan sorumludur. *IFITM5* geninde görülen en yaygın mutasyon “c. -14C>T”, otozomal dominant Osteogenez İmperfekta Tip V'den sorumludur. Osteogenez İmperfekta Tip V'in klinik varyasyonu çoktur. Bazı durumlarda fenotipik özelliklerin zayıf olması tanıyı daha da zorlaştırır. Bu olgu sunumu hem hastanemizde ilk tanı konulan Osteogenez İmperfekta Tip V olgusu olması hem de klinik özelliklerinin farklı olması nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Osteogenez imperfekta, osteoporoz, bisfosfonat, deformite

Başvuru Tarihi: 25.10.2020

Kabul Tarihi: 10.02.2021

Sorumlu Yazar: Didem Güneş Korkut, Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Tlf: 05053406576, E-posta: d.gunes89@hotmail.com.

A case of osteogenesis imperfecta type 5 with different phenotypic features with the presence of blue sclera

Abstract

Osteogenesis Imperfecta (OI) is a rare hereditary disease of bone metabolism which has many phenotypes. It occurs as a result of mutations in genes responsible for making Type I collagen. In this disease with both autosomal dominant and recessive inheritance, more than 80% of cases are associated with mutations in *COL1A1-A2* genes. In the rest, mutations in the *IFITM5* gene are responsible for 5-10% of the cases. The most common mutation seen in *IFITM5* gene "c. - 14C> T" is responsible for autosomal dominant OI Type V. There are many clinical variations of OI type V. The fact that the poor phenotypic features in some cases make the diagnosis more difficult. This case report was presented because of both being the first OI Type V case diagnosed in our hospital and differences of its clinical features.

Keywords: Osteogenesis imperfecta, osteoporosis, bisphosphonate, deformity

Giriş

Osteogenez İmperfekta (Oİ), kemikler, dişler, sklera ve ligamentlerin ana proteini olan Tip I kollajenin yapımından sorumlu genlerdeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan ve birçok fenotipi olan kemik metabolizmasının nadir bir kalıtsal hastalığıdır. Oİ kliniğinde genellikle büyüme geriliği, mavi sklera, osteoskleroz nedenli işitme kaybı, göğüs deformitesi kaynaklı solunum problemleri, kol ve bacaklarda deformiteler, kemik ağrıları, eklem dislokasyonları ve dentinogenezis imperfekta (Dİ) bulunur.¹ İntrauterin dönemde başlayan kırıklardan, minimal travma ile veya hiç travma olmaksızın birden fazla kırık gelişmesine veya yaşam boyunca sadece ciddi travma sonrası kırık gelişen hastalara kadar değişen geniş bir spektrumda klinik varyantları vardır. Herhangi bir etnik ve ırksal ayırım yapılmaksızın Oİ'nin görülme sıklığı 1:5000 ile 1:20000 arasında değişmektedir.¹ Oİ'nin farklı tiplerinin tanısı fenotipik ve radyolojik bulgulara ek olarak genetik analizlerle konulur. Tedavisinde kemik mineral yoğunluğunu arttırmaya yönelik bisfosfonatların kullanımının yanı sıra düzeltici operasyonlar ile fizik tedavi ve rehabilitasyon gibi destekleyici yaklaşımlar vardır. Takip multidisipliner olarak yürütülmelidir.

En sık olarak tip I kollajenin alfa 1 ve alfa 2 zincirlerinde veya tip I kollajenin

posttranslasyonel modifikasyonunda yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar hastalığa neden olmaktadır. Hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtımın olduğu bu hastalıkta, olguların % 80'inden fazlası en sık görülen *COL1A1* ve *COL1A2* genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Oİ'li olguların % 10 kadarında ise *COL1A1* ve *COL1A2* dışındaki genlerde mutasyonlar vardır.² Bunlar arasından *IFITM5* genindeki mutasyonlar olguların % 5-10'undaki klinik bulgulardan sorumludur. *IFITM5* geninde en sık görülen mutasyon (c. - 14C> T) olup, otozomal dominant Oİ Tip V'den sorumludur.³ Klinik olarak diğer tiplerinde bulunan mavi sklera ve dentinogenezis imperfektanın olmaması ve radyolojik olarak hiperplastik kallus oluşumuna eğilim, ön kol interosseöz membranında kalsifikasyon, radyal-kafa çıkığı ve subepifizeal metafizeal radyodens çizgilenmelerin olması özellikleri arasındadır.⁴ Oİ Tip V nadir Oİ tiplerinden biridir ancak klinik varyasyonu çoktur. Fenotipik özelliklerin bazı olgularda silik olması tanıyı daha da zorlaştırmaktadır. Biz de bu raporumuzda merkezimizde genetik olarak tanı alan ilk Oİ Tip V olgusunu, hem nadir görüldüğü hem de literatürden farklı klinik özellikleri olduğu için sunmak istedik.

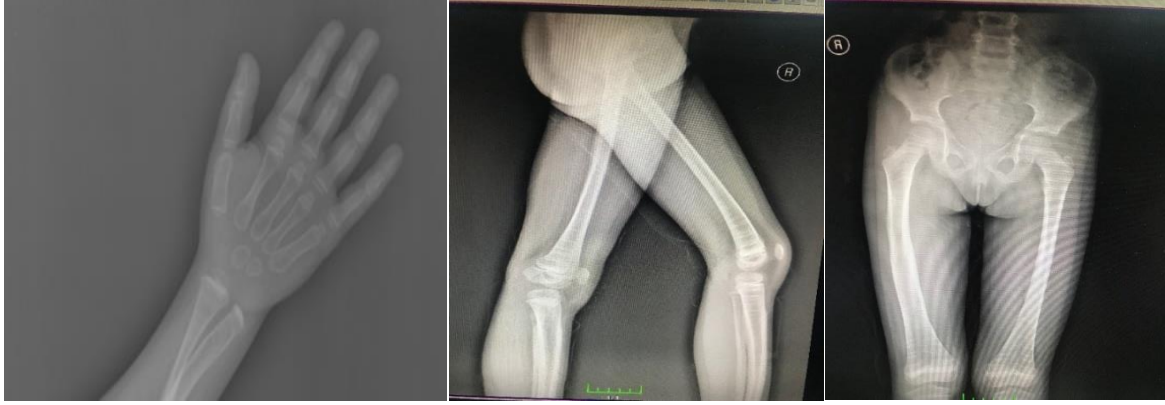
Olgu Sunumu

Altı yaşında kız hasta, bir yaşına kadar olan çoklu alt ve üst ekstremitte kırıkları ve bir kez de kafatası kırığı olması üzerine Oİ ön tanısıyla getirildi. Hastanın öyküsünden, minör travma ile veya hiç travma öyküsü olmadan yılda 20 kadar kırığı olduğu, ancak bu kırıkların çoğunun deformite bırakmadan iyileştiği öğrenildi. Kırıkları için önce atel tedavisi uygulanan hastanın, son 1-2 yılda kırıklarının atele ihtiyaç duyulmadan birkaç gün istirahat sonrası spontan olarak iyileştiği, iyileşme süresinin kısa seyrettiği ve fiziksel güç ve aktivitesinin akranlarından farklı olmadığı belirtildi. Aynı yerde tekrarlayan kırıklarının sayısı azdı. Skolyoz gelişmemişti. Özgeçmişinde; İntrauterin kırık, büyüme geriliği ve fontonellerde geç kapanma öyküsü yoktu. Tekrarlayan sezeryan ile doğmuştu. Soygeçmişinde, benzer öykü, ailede bilinen bir kemik hastalığı ve anne baba akrabalığı yoktu. Fizik bakışında; Ağırlık: 17kg (10p), Boy: 110 cm (10-25p) idi. İncelemede gözlerde genişlik, düz burun, geniş veya kısa çene yapısı, ince dudaklar ve alın genişliği görülmedi. Mavi sklerası mevcuttu. İşitmesi sorunsuzdu. Diş yapısı düzgün ve dişleri eksiksizdi. Göğüs deformitesi saptanmadı (Resim 1). Alt ve üst ekstremitelerde eklem gevşekliği veya kısıtlılığı veya belirgin bir deformite yoktu (Resim 2). Nörolojik defisit saptanmadı ve mental

motor gelişimi yaşlılarıyla uyumluydu. Laboratuvar incelemede; Serum kalsiyum:10,2mg/dL (8.9-10.3), fosfor: 4mg/dL (3.2-5.8), ALP: 507 U/L (60-360), Mg: 1.9mg/dL (1.8-2.5), PTH: 17pg/mL (12-88), D-vitamini: 29.3ng/mL (10-60) ve telopeptid C: 0.61ng/mL (0.01-0.58) olarak ölçüldü. Radyolojik incelemede; Hiperplastik kallus oluşumu, ön kol interosseöz membranında kalsifikasyon ve radyal-kafa çıkığı görülmedi. Vertebral kemik mineral dansitometresi (DEXA) Z skoru: -3.2 idi. Oİ ön tanısı ile ilk aşamada istenen *COL1A1* ve 2 genlerinde mutasyon saptanmayınca gönderilen *IFITM5* geninde *c.-14C>T* heterozigot mutasyonu bulunan hastaya Oİ Tip V tanısı konuldu. Mutasyon saptanması üzerine anne, baba ve kardeşten dizi analizi yöntemi kullanılarak *IFITM5* geni araştırıldı, patolojik bir değişiklik tespit edilmedi. İntravenöz bisfosfanat tedavisi başlanan hastanın, boyunun kısa olmaması, mavi sklera saptanması, çok sayıda kırığa rağmen kemik deformitelerinin bulunmaması, skolyoz gelişmemesi, grafilerinde tipik hiperplastik kallusun, interosseöz membranında kalsifikasyon ve radyal-kafa çıkığı görülmemesi nedenleriyle farklı fenotipik özellikler gösteren bir Oİ Tip V olgusu olduğu için ilginç bulunarak sunuldu. Aileden olgu sunumu incelemesi yapılmadan önce yazılı "Bilgilendirilmiş olur" onamı alınmıştır.



Resim 1. Hastanın beş yaş akciğer grafisi, bu grafiye göre hastada skolyoz bulgusu bulunmamaktadır.



Resim 2. Hastanın el ve kalça grafileri; yaşına uygun ve multiple kırıklara rağmen deformite gözlenmemiştir.

Tartışma

Osteogenez İmperfekta kırılğan kemik hastalığı olarak da bilinir. Tip I dışında görülen daha nadir formları kollajenin posttranslasyonel modifikasyonunda yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. Ana bulgu kırıklar olsa da kısa boy, mavi sklera, dentinogenezis imperfekta, göğüs deformitesi kaynaklı kısıtlı solunum kapasitesi ve eklemlerdeki hipermobilité diğer bulguları arasındadır.

Osteogenez İmperfekta hastalarının çoğunda *COL1A1* veya 2 genlerinde mutasyon bulunmaktadır. Bu genler dışında 12 genin daha klinik bulgulardan sorumlu olabileceği bildirilmiştir. *SERPINF1* ve *CRTAP*'daki mutasyonlar sırasıyla Oİ Tip VI ve VII'den sorumlu bulunmuştur.^{5,6} Otozomal resesif geçişli Oİ'ye neden olan diğer genlerden bazıları ise *LEPRE1*, *5PP1B*, *SERPINH1* ve *FKBP10*'dur. Filistin'de yapılan bir değerlendirmede bilinen dokuz Oİ geninin 28 farklı klinik tabloya neden olduğu bildirilmiştir. Yirmi sekiz varyanttan on tanesi *COL1A1*, beşi *COL1A2*, üçü *BMP1*, üçü *FKBP10*, ikisi *TMEM38B*, ikisi *P3H1* ve birer tanesi *CRTAP*, *SERPINF1* ve *SERPINH1* genlerinde saptanmış, kalan sekiz tanesinde ise hastalığa neden olan bir mutasyon bulunamamış ve Oİ'e yol açan tanımlanmamış başka genlerin de olduğu sonucuna varılmıştır.⁷ *FKBP10* gen mutasyonu akraba beş Türk ailesinden oluşan bir kohortta ve orta şiddetli Oİ kliniği

olan Meksikalı ve Amerikalı birer ailede tanımlanmıştır.⁸

Osteogenez İmperfekta da genetik çeşitlilik orta ve hafif şiddetteki hastaların tanısını güçleştirmektedir. Orta ve hafif şiddetli Oİ bulguları olan hastaların yaklaşık % 10'unda *COL1A1* ve *COL1A2* dışındaki genlerde mutasyon bulunmaktadır.⁹ Ara formdaki Oİ tiplerinin birbirlerini taklit etmeleri bazen Oİ tipini klinik olarak tanımlamayı da olanaksız hale getirmektedir. Zhytnik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *COL1A1* veya *COL1A2* genlerinde mutasyonları olmayan 90 hastada Sanger sekanslaması ile *IFITM5* geninin 5'UTR'sini incelediklerinde sadece % 1.48 oranında Oİ Tip V mutasyonu saptamışlardır. Bu hastaların fenotipleri şiddetli etkilenim ile hafif klinik bulgular arasında değişen önemli farklılıklar göstermektedir.¹⁰ *IFITM5* geninde tekrarlayan heterozigot (*c.-14C>T*) varyantının klinik bulguları iyi tanımlanmış olmasına rağmen, Limm'in yaptığı bir çalışmada *IFITM5* geninde saptanan *c.119C>T* (p.Ser40Leu) missense varyasyonunun Oİ Tip VI'a benzer bir fenotipe neden olduğu gözlemlenmiştir. *IFITM5* de *Ser40Trp* varyantı olan ve prenatal dönemde çoklu kırıkları gelişen bu hastanın bilinen ilk somatogonodal mozaik olgu olduğu ileri sürülmüştür.^{2,11} Olgumuzda intrauterin kırık öyküsü yoktu. Celin, *IFITM5* geninde p.Ser40Leu mutasyonu bulunan 15 yaşında bir kız olguda, ilginç olarak dental etkilenme olmadığını, ancak radyolojik

olarak kraniyofasiyal incelemede osteopeni görüldüğünü bildirmiştir.¹²

Daha nadir görülen OI Tip V'nin tipik radyolojik özellikleri kallus oluşumu, interosseöz membran kalsifikasyonu ve radyal-kafa çıkığıdır.¹³ Ayrıca mavi skleraya yol açmadığı ve kısa boya neden olduğu bilinmektedir. Moleküler olarak kanıtlanmış *IFITM5* mutasyonu olan yedi aileden 13 olguyu inceleyen Cho ve arkadaşları; Hem klinik spektrumdaki farklılıklara hem de dentinogenezis imperfekta, eklem kontraktürleri ve kalça iltihabı gibi daha önce rapor edilmemiş yeni fenotipik özelliklere dikkat çekmişlerdir.³ Olgumuz aynı mutasyona sahip bir OI olmasına rağmen ilginç olarak bu serideki fenotipik özelliklerin hiç birini taşıyordu. OI tip V'in yüksek fenotipik değişkenliği ve hastaların aynı *IFITM5* mutasyonuna sahip olmasına rağmen farklı klinik bulgularla geleceğini Grover ve arkadaşlarının yaptığı bir olgu sunumunda da belirtmiştir.¹⁴ Buna göre interosseöz hiperplastik kallus oluşumu olmayan ancak multiple kırıklar sonrası deformiteyle iyileşen radyolojik görüntülemeleri olan hastanın öncesinde tip III/IV olarak değerlendirilirken ayrıntılı inceleme ile *IFITM5*'in 5'UTR'sinde heterozigot mutasyon saptanmıştır. Bu nedenle genotip-fenotip korelasyonunun sorgulanması bu mutasyonun ekspresyonunu değiştirebilecek başka faktörlerin de olduğunu düşündürülebilir.

Yedi Çinli aileden moleküler olarak doğrulanmış OI tip V tanılı 13 kişinin genotip-fenotip ilişkisini araştırılan başka bir çalışma da ise; *IFITM5* genindeki tek bir patojenik varyantın (c.-14C> T) OI tip V'in genetik nedeni olduğu ancak OI tip V'in klinik ve radyolojik özelliklerinin olgular arasında farklılık gösterdiği belirtilmiştir.¹⁵ Bu durumda olgumuz da OI tip V'in bazı genel özelliklerini göstermediği alta yatan genetik sebep açısından de nova bir olgu olduğu düşünülmüştür.

Osteogenez İmperfekta Tip V hastalarından oluşan büyük bir kohortta (12 aileden 17 hasta), aynı ailedeki olgular arasında bile büyük fenotipik ve radyolojik farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Bu seride, hastaların 13'ünde interosseöz

membranlarda kalsifikasyon, 14'ünde radyal kafa çıkıntısı, 10'unda hiperplastik kallus oluşumu, dokuzunda uzun kemiklerde eğilme ve birinde hafif tek taraflı işitme kaybı rapor edilmiştir.¹⁶ Olgumuzda işitme kaybı yoktu ve tipik radyolojik bulguların hiç biri saptanmadı.

Hastamızda, kafatası ve ekstremiteleri kapsayan çoklu kırıklar olması OI tanısını düşündürdü. *COL1A1* ve *COL1A2* genlerinde mutasyon saptanmayan hastada, kırıkların hiperplastik kallus oluşmadan ve deformite bırakmadan iyileşmesi, mavi sklera olması, normal boy ve skolyozun yokluğu *IFITM5* gen mutasyonu olasılığını azaltsa da, ikinci sıklıkta görülen gen olduğu için öncelikle çalışıldı ve heterozigot c.-14C>T mutasyonu saptandı. Hastamızı, bu gende mutasyon saptadığımız ilk OI'li olgu olması, hem de fenotipik farklılıkların olduğunu vurgulamak amacıyla sunmak istedik.

Yazar katkısı:

Çalışma Konsepti/Tasarımı: Didem Güneş Korkut, Deniz Kör, Fatma Derya Bulut, Halise Neslihan Önenli Mungan. Veri Toplama: Didem Güneş Korkut, Deniz Kör, Sebile Kılavuz. Veri Analizi/Yorumlama: Halise Neslihan Önenli Mungan, Serdar Ceylaner, Hüseyin Tuğsan Ballı. Yazı Taslağı: Didem Güneş Korkut, Deniz Kör, Fatma Derya Bulut, Sebile Kılavuz, Serdar Ceylaner, Hüseyin Tuğsan Ballı. İçeriğin Eleştirel İncelenmesi: Deniz Kör, Fatma Derya Bulut, Sebile Kılavuz, Halise Neslihan Önenli Mungan Son Onay: Didem Güneş Korkut, Deniz Kör, Fatma Derya Bulut, Sebile Kılavuz, Serdar Ceylaner, Hüseyin Tuğsan Ballı, Halise Neslihan Önenli Mungan

Çıkar çatışması/Mali destek: Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır. Bu çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Huber MA. Osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*

- Endod.* 2007;103(3):314-320. doi:10.1016/j.tripleo.2006.10.003.
2. Byers PH, Starman BJ, Cohn DH, Horwitz AL. A novel mutation causes a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta. An insertion in one $\alpha 1(I)$ collagen allele (COL1A1). *J Biol Chem.* 1988;263(16):7855-7861.
 3. Cho TJ, Lee KE, Lee SK, et al. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type v. *Am J Hum Genet.* 2012;91(2):343-348. doi:10.1016/j.ajhg.2012.06.005.
 4. Akşit M, Kuşku M, Kuşku E. Osteogenezis İmperfekta'nın kesin tanısını koymak kolay/zordur. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Dergisi.* 2019;1(1):83-90.
 5. Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, et al. Homozygosity for a Missense Mutation in SERPINH1, which Encodes the Collagen Chaperone Protein HSP47, results in severe recessive Osteogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2010;86(3):389-398. doi:10.1016/j.ajhg.2010.01.034.
 6. Morello R, Bertin TK, Chen Y, et al. CRTAP Is Required for Prolyl 3- Hydroxylation and Mutations Cause Recessive Osteogenesis Imperfecta. *Cell.* 2006;127(2):291-304. doi:10.1016/j.cell.2006.08.039.
 7. Essawi O, Symoens S, Fannana M, et al. Genetic analysis of osteogenesis imperfecta in the Palestinian population: molecular screening of 49 affected families. *Mol Genet Genomic Med.* 2018;6:15-26. doi:10.1002/mgg3.331.
 8. Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, et al. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta [published correction appears in *Am J Hum Genet.* 2010 Oct 8;87(4):572-3]. *Am J Hum Genet.* 2010;86(4):551-559. doi:10.1016/j.ajhg.2010.02.022.
 9. Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporos Int.* 2016;27(12):3607-13. doi:10.1007/s00198-016-3709-1.
 10. Zhytnik L, Maasalu K, Duy BH, et al. IFITM5 pathogenic variant causes osteogenesis imperfecta V with various phenotype severity in Ukrainian and Vietnamese patients. *Hum Genomics.* 2019;13(1):25. doi:10.1186/s40246-019-0209-3.
 11. Guillén-Navarro E, Ballesta-Martínez MJ, Valencia M, et al. Two mutations in IFITM5 causing distinct forms of osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(5):1136-1142. doi:10.1002/ajmg.a.36409.
 12. Dagdeviren D, Tamimi F, Lee B, Sutton R, Rauch F, Retrouvey JM. Dental and craniofacial characteristics caused by the p.Ser40Leu mutation in IFITM5. *Am J Med Genet A.* 2019;179(1):65-70. doi:10.1002/ajmg.a.40383.
 13. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res.* 2000;15(9):1650-1658. doi:10.1359/jbmr.2000.15.9.1650.
 14. Grover M, Campeau PM, Lietman CD, et al. Osteogenesis imperfecta without features of type v caused by a mutation in the IFITM5 gene. *J Bone Miner Res.* 2013;28(11):2333-2337. doi:10.1002/jbmr.1983.
 15. Cao YJ, Wei Z, Zhang H, Zhang ZL. Expanding the Clinical Spectrum of Osteogenesis Imperfecta Type V: 13 Additional Patients and Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:375. Published 2019 Jun 12. doi:10.3389/fendo.2019.00375.
 16. Shapiro JR, Lietman C, Grover M, et al. Phenotypic variability of osteogenesis imperfecta type v caused by an IFITM5 mutation. *J Bone Miner Res.* 2013;28(7):1523-1530. doi:10.1002/jbmr.1891.