

Osteogenesis imperfektalı yetişkin hastada zoledronik asit tedavisi: Bir olgu ve literatür derlemesi

Zoledronic acid treatment in an adult patient with Osteogenesis Imperfecta: A case report and review of the literature

Levent Yazmalar, İbrahim Batmaz, Zübeyr Dağlı, Erkam Hattapoğlu, Mustafa Akif Sarıyıldız

ÖZET

Osteogenesis Imperfecta (OI) düşük kemik kütlesi ve kemik kırılabilirliği ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Temel patoloji tip-1 kollajen biyosentezinin bozukluğu sonucunda kollajenin kusurlu ve eksik miktarda üretilmesidir. Bu nedenlerle kemik kütlesinde azalma, kırılabilir ve gevrek kemik oluşumu sonucunda artmış multiple fraktürler görülür. Eklemelerin hiperelastisitesi, mavi sklera, işitme kaybı, kısa boy ve dentinogenesis imperfecta OI'da görülen diğer bulgulardır. OI'nın tedavisinde bifosfonatlar en sık kullanılan ilaçlardır. Biz de bu açıdan zoledronik asit ile tedavi edilen yetişkin Osteogenesis imperfektalı olguyu literatür eşliğinde sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Osteogenesis imperfekta, osteoporoz, zoledronik asit

GİRİŞ

Osteogenesis imperfekta (OI) düşük kemik yoğunluğu nedeniyle frajil kemik ile karakterize kırılabilir kemik hastalığı olarak bilinen nadir görülen kalıtsal bağ doku bozukluğudur [1]. OI patofizyolojisinde geniş fenotipik varyasyonların olduğu bilinmektedir. En iyi anlaşılmiş mutasyonlar kemik matriksin ana bileşeni olan tip-1 kollajeni kodlayan genlerdeki mutasyonlardır. Tip-1 kollajen COL1A1(-kollajen, tip I, alfa 1) ve COL1A2 (kollajen, tip I, alfa 2) tarafından kodlanır ve iki alfa-1 ve bir alfa-2 polipeptit zincirinden oluşan üçlü heliks yapısından oluşmaktadır [2]. OI sınıflaması Sillence ve ark [3]. tarafından klinik ve radyografik bulgular temelinde I-IV arasında 4 tip olarak yapılmıştır. Glorieux ve ark [4]. tarafından tip I-IV'in mikroskopik

ABSTRACT

Osteogenesis Imperfecta (OI) is a rare heritable condition characterized by bone fragility and reduced bone mass. This pathology is characterized by disruption of biosynthesis of Type I collagen, and production of limited amount of defective and imperfect collagens. This causes decrease in bone mass of human body, bones become fragile and brittle, resulting in unreasonable multiple fractures. Other manifestations include hyperextensibility of the joints, blue sclera, hearing loss, short stature and dentinogenesis imperfecta. Bisphosphonates are now the most widely used for the treatment of OI. In conclusion, along with the literature, we present a case of zoledronic acid treatment in adult patient with OI.

Key words: Osteogenesis imperfekta, osteoporosis, zoledronic acid

benzerliğine göre tip-V ve tip-VI eklenmiştir. Daha sonra farklı gen anormallikleri ve resesif kalıtıma göre tip VII ve VIII tanımlanmıştır [5]. OI tedavisi medikal, ortopedik ve fizyoterapiyi içeren multidisipliner yaklaşımı içermelidir. Hastalığın henüz kür sağlayan tedavisi olmasa da mobilitiyi, kendine bakımı ve sosyal yaşama katılımı artıran hedeflere ulaşmada son yıllarda büyük gelişmeler olmaktadır. Medikal tedavilerden bifosfonatlar orta-ileri vakalarda 10 yıldan fazla süredir kullanılmaktadır [6]. Biz de bu açıdan 22 yaşında bel ağrısı şikayeti ile prezente olan lomber multiple osteoporotik kompresyon fraktürleri olan Tip I OI tanısı koyduğumuz erişkin erkek hastanın zoledronik asit, kalsiyum ve D vitamini ile tedavisini ve kısa dönem sonuçlarını güncel literatür derlemesi eşliğinde sunuyoruz.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Levent Yazmalar,

Dicle University, School of Medicine, Dept. Physical Med.- Rehabilitation, Diyarbakır, Turkey Email: leventyazmalar@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 28.04.2014, Kabul Tarihi / Accepted: 04.06.2014

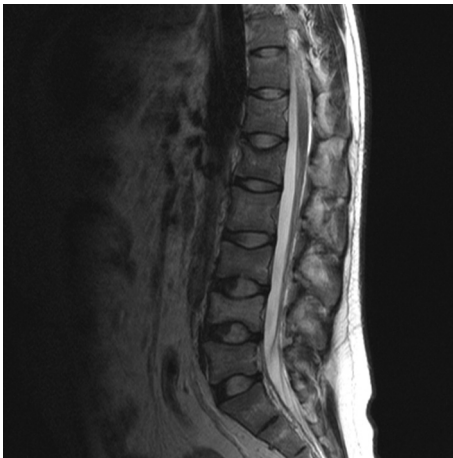
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2014, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

OLGU

Yaklaşık 3 aydır bel ağrısı olan 22 yaşındaki erkek hastanın bel ağrısı şikayetleri geceleri, hareketle ve ağır yük kaldırmayla artıyor dinlenmekle azalıyor. Çeşitli ağrı kesiciler kullanmasına rağmen ağrılarında pek değişme olmayınca gittiği dış merkezde çekilen lomber X-ray grafide (Resim 1) ve lomber magnetik rezonans görüntüleme (Resim 2) L1, L3 ve L4 vertebrada çökme kırıkları tespit edilmiş. Çekilen DEXA sonucunda L1-L4 total T ve Z skoru -3,3 femur boynu T ve Z skorları -1,1 bulunmuş. Hastada sekonder osteoporoz düşünülerek ayırıcı tanı için polikliniğimize sevk edilmişti.



Resim 1. Lomber X-ray grafide L1, L3 ve L4 vertebrada çökme kırıkları



Resim 2. Lomber MRG'de L1, L3 ve L4 vertebrada çökme kırıkları

Daha önce herhangi bir tanı konmamış olan hastanın 5 yaşındayken düşme sonrası sol bacağı

kırılmış. Daha sonra sağ kolda yine düşme sonrası sağ kol iki defa, sol kol bir defa kırılmış. İki yıl önce sağ omuz çıkığı olmuş ve bu olan sonrasında beş defa tekrarlanmış. Babası, 11 kardeşten sadece bir erkek kardeşi ve amcasının çocuğunda da benzer şikayetleri olup herhangi bir tanı almamışlardı. Hasta daha önce herhangi bir romatolojik ve anti-epileptik ilaç kullanmamıştı, eklemlerinde ağrı, şişlik ve kontraktür yoktu, tiroid fonksiyon testleri ve parathormon (PTH), hemogram, üre, kreatinin, kalsiyum (Ca), fosfor (P), AST, ALT, sedimentasyon ve CRP değerleri normal, 25-hidroksi vitamin D 5,9 µg/L (normal aralık kış için 10-60 µg/L) saptandı. Hastanın yapılan muayenesinde lomber paravertabral hassasiyet vardı. Herhangi bir nörolojik defisit ve skolyoz yoktu, göz muayenesinde sklera mavi renkteydi (Resim 3).



Resim 3. Mavi sklera

Mevcut bulgularla hastada Oİ düşünülüp buna yönelik daha ayrıntılı muayene yapıldı. Hastanın boyu 160 cm, işitme kaybı, dentino genesis imperfecta yoktu. Hastaya gen analizi yapılamadı. Hastaya Sillence sınıflamasına göre klinik olarak hafif form olan tip 1 Oİ tanısı konularak yıllık zoledronik asit 5 mg ve 1000 mg/gün Ca, 800 IU/gün vitamin D3 başlandı. Ayrıca hastamıza kas güçlendirici egzersizler verildi. İki ay sonraki kontrollerinde hastanın ağrıları tama yakın geçmişti. Tedavi uygulama sırasında ve 2 aylık sürede herhangi bir yan etki görülmedi. Hastanın yıllık DEXA kontrollerinde mevcut tedavinin kemik yoğunluğu üzerine etkileri anlam ifade edecektir.

Tablo 1. Modifiye Osteogenezis imperfekta Sillence sınıflaması

Tip	Kalıtım şekli	Klinik özellikler	Sık ilişkili mutasyonlar
I	OD	Normal veya hafif kısa boy, mavi sklera	COL1A1
II	OD	Doğumda multiple kaburga kırığı, belirgin deformite, geniş uzun kemikler, düşük dansiteli kafa kemikleri, koyu sklera, letal form.	COL1A1 veya COL1A2
III	OD	Çok kısa boy, şiddetli skolyoz, gri sklera, triangüler yüz, dentinosi imperfecta	COL1A1 ve COL1A2
IV	OD	Orta kısa boy, hafif-orta skolyoz, gri veya beyaz sklera	COL1A1 ve COL1A2
V	OD	Hafif-orta kısa boy, radius başı dislokasyonu, mineralize interossöz membran, beyaz sklera	Bilinmiyor
VI	OR	Orta kısa boy, skolyoz, kemik dokuda osteoid birikimi, kemikte balık pulu patern, beyaz sklera	Bilinmiyor
VII	OR	Rhizomelia ile birlikte şiddetli osteoporoz, neonatal fraktür, kısa humerus/ femur, beyaz sklera	CRTAP
VIII	OR	Rhizomelia, uzun kemiklerde Erlenmeyer deformitesi, uterusu fraktür gelişimi, beyaz sklera	LEPRE1

OD: Otozomal dominant, OR: Otozomal resesif

TARTIŞMA

Tip I Oİ en sık görülen Oİ formudur. Önemli fiziksel deformite nadiren görüldüğü için sıklıkla çocukluk çağında tanı konulamamaktadır. Hastaların boyu kısa ve mavi sklera tipiktir. Hastalarda erken osteoporoz gelişmektedir. Ayrıca işitme kaybı görülebilir. Dentinosi imperfecta sık görülmez. Tablo 1’de modifiye Oİ sınıflaması listelenmiştir [7].

Oİ tedavisinde kür sağlanamasa da semptomlar medikal, ortopedik ve rehabilitasyon ile tedavi edilmektedir. Rehabilitasyonda fiziksel fonksiyonların iyileştirilmesi amacıyla kas güçlendirme, eklem fleksibilitesinin sürdürülmesi ve kemik kütlelerinin korunması amaçlanır. Literatürde büyüme hormonu ve PTH gibi tedaviler daha nadir olarak kullanıldığı için medikal tedavide en sık kullanılan bifosfonatlar ayrıntılı şekilde ele alınacaktır. Bifosfonatlar osteoklastları inaktive ederek antirezorptif etki gösterirler. Bifosfonatların ağızda azalma, günlük yaşam aktivitelerinde ve kemik mineral yoğunluğunda artış sağladığı gösterilmiştir [8]. Çocuklarda siklik intravenöz pamidronat (PMD), zoledronat (ZLD) ve neridronat (NRD) uygulamalarının faydalı etkileri gösterilmiştir. Hangi hastalara tedavi verilmesi gerektiği, bifosfonat seçiminin nasıl yapılacağı, etkin en düşük dozun ve kullanım süresinin belirlenmesi için bifosfonatların spesifik etkilerini içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır [9].

Kemik yoğunluğunu artırma ve kırık riskini azaltma bakımından bifosfonatların ilk iki yıl içinde önemli etkileri gösterilmesine rağmen daha uzun süre de benzer etkileri gösterilememiştir [10]. Bifosfonat tedavisinin intravenöz (İV) uygulamalarında akut faz reaksiyonları görülebilir. Fakat bunlar basit analjeziklerle kontrol edilebilir ve tekrarlayan infuzyonlarda görülmez. Ayrıca geçici serum kalsiyum düşüklüğü ve buna sekonder PTH ve 25 hidroksi vitamin D yüksekliği görülebilir [11]. Bununla birlikte daha çok küçük bebeklerde solunum yetmezliği görülebilir [12].

Bifosfonatların güçlü antirezorptif özellikleri normal remodeling aktiviteyi inhibe ederek kemiğin yenilenmesi ve tamirini sağlar. Fakat mikroçatlak ve kalsifiye kırık oluşumunu nedeniyle zayıf kemik iyileşmesi ve kırılabilirlikte artma potansiyeli kaygı verici bir konudur [13,14]. Osteotomi sonrası 4-6 ay ve radyografik olarak kırık yeterli derecede iyileşmemiş ise bifosfonat tedavisi önerilmemektedir [15].

Wekre ve ark [16]. 97 yetişkin Oİ’li hastanın sadece %10’unda T skoru $\leq -2,5$ bulunmuş fakat sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Oİ’li hastalarda 3 kat daha fazla kırık riski saptanmıştır. Serum PTH, Ca ve 25 hidroksi vitamin D normal saptanmıştır. Tüm Oİ hastaların 17’sinde hormon replasman tedavisi ve/veya bifosfonat, 24’ünde kalsiyum ve vitamin D kullanımı bildirilmiştir.

Orta-şiddetli Oİ'lı olgularda her 2-4 ayda bir sıklık 3 günlük intravenöz PMD tedavisi en sık uygulanmış bifosfonat tedavilerinden biridir. Kronik kemik ağrısında azalma, iyilik halinde hızlı iyileşme ve hastaların yarısından fazlasında mobilitede artış yaptığı literatürde bildirilmiştir [17]. İki yıldan fazla süre uygulanan PMD tedavisi ile non-dominant elde maksimal izometrik sıkma gücünde anlamlı artış gösterilmiştir [18]. Tip I, II ve IV Oİ'lı olgularda 4 yıllık PMD tedavisi sonrası Z skorlarında önemli iyileşmeler görülmüştür [19]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 35 Oİ'lı çocukta sıklık İV PMD tedavisi ile kemik turnover parametrelerinin hepsinde ve fraktür oranında azalma, L1-L4 KMY ve Z skorlarında anlamlı artış saptanmıştır. Hastaların hepsinde ilk infüzyon sırasında ateş, bir hastada ilk infüzyonda hipokalsemik tetani görülmüş. Takiplerinde herhangi bir yan etki bildirilmemiştir [20].

Sonuç olarak literatürlerde zoledronik asitin etki ve yan etki bakımından diğer bifosfonatlarla karşılaştırılabilir düzeyde olduğu söylenebilir, uzun tedavi intervaline sahip olması ise bir avantaj olarak değerlendirilebilir. Fakat optimal doz ve uzun dönem güvenilirliği için hala ileri derece çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis Imperfecta: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5:91-97.
- Marini JC, Cabral WA, Barnes AM. Null mutations in LEPRE and CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfecta. *Cell Tissue Res* 2010;339:59-70.
- Sillence D, Senn A, Danks D. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16:101-106.
- Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H et al: Type V osteogenesis imperfecta: A new form of brittle bone disease. *J Bone Min Res* 2000;15:1650-1658
- Cabral W, Chang W, Barnes A. et al. Protyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Gen* 2007;39:359-365.
- Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:153-160.
- Rebello M, Lima J, Vieira JD, Costa JN. An unusual presentation of osteogenesis imperfecta type I. *Int Med Case Rep J* 2011;4:25-29.
- Balkfors V, Mattsson E, Pernow Y, Säaf M. Functioning and quality of life in adults with mild-to-moderate osteogenesis imperfecta. *Physiother Res Int* 2013;18:203-211.
- Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological, and molecular findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C:175-189.
- Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:511-516.
- Munns CF, Rajab MH, Hong J, et al. Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children. *Bone* 2007;41:366-370.
- Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004;35:231-234.
- Land C, Rauch F, Glorieux FH. Cyclical intravenous pamidronate treatment affects metaphyseal modeling in growing patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006;21:374-379.
- Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006;7:508-514.
- Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:1779-1786.
- Wekre LL, Eriksen EF, Falch JA. Bone mass, bone markers and prevalence of fractures in adults with osteogenesis imperfecta. *Arch Osteoporos*. 2011;6:31-38.
- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947-952.
- Montpetit K, Plotkin H, Rauch F, et al. Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003;111:e601-3.
- Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during long-term therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III and IV. *Pediatrics* 2003;111:1030-1036.
- Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F, et al. Successful results of pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta with emphasis on the interpretation of bone mineral density for local standards. *J Pediatr Orthop* 2008;28:483-487.