

Osteogenesis İmperfekta

Osteogenesis Imperfecta: Review

Dr. Zeliha HEKİMSOY^a

^aEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa

Geliş Tarihi/Received: 04.06.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 13.12.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Zeliha HEKİMSOY
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,
Manisa,
TÜRKİYE/TURKEY
zhekimsoy@hotmail.com

ÖZET Osteogenesis imperfekta (OI), artmış kemik fragilitesi ve düşük kemik kitlesi ile karakterize bir kalıtsal hastalıktır. Görülme sıklığı 10.000 doğumda birdir. Klinik olarak OI tanısı alan olguların çoğunda (%90) tip I kollajeni kodlayan iki genden birinde (COL1A1 ve COL1A2) mutasyon saptanmıştır. Tip 1 kollajeni kodlayan genlerde mutasyon saptanması OI tanısını desteklerken, mutasyon saptanmaması tanıyı dışlamamaktadır. Negatif sonuç nedenleri tip 1 kollajen mutasyonu olmasına rağmen, saptanamamış olması veya tip 1 kollajen mutasyonu ile ilişkili olmayan OI tipinin olmasıdır. OI'nin 7 tipi olup, klinik ağırlığı intrauterin kırıklar ve doğum sırasında ölümden, kırksız çok hafif formlara kadar değişebilir. Fizyoterapi, rehabilitasyon ve ortopedik cerrahi OI'nin ana tedavi yöntemleridir. Bununla birlikte, bisfosfonatlar ile medikal tedavi ek yararlar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Osteogenesis imperfekta; osteoporoz; difosfonatlar

ABSTRACT Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disorder characterized by increased bone fragility and low bone mass. Its incidence has been estimated at 1 per 10.000 births. The majority of patients (90%) with a clinical diagnosis of OI are positive for a mutation in one of the two genes that encode alpha chains of collagen type I (COL1A1 and COL1A2). A positive result will confirm the diagnosis of OI. However, a negative result for collagen type I mutation does not rule out OI, as it is possible that either a collagen type I mutation is present but was not detected, or that the patient has a form of OI that is not associated with collagen type I mutations. There are seven types of OI. The clinical severity of OI ranges from intrauterine fractures and perinatal death to very mild forms without fractures. Physiotherapy, rehabilitation, and orthopedic surgery are the mainstay of treatment in OI. Nevertheless, medical treatment with bisphosphonates can bring significant additional improvements.

Key Words: Osteogenesis imperfecta; osteoporosis; diphosphonates

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2009;4(3):85-91

Osteogenesis imperfekta (OI), artmış kemik fragilitesi ve düşük kemik kitlesi ile karakterize kemik formasyonunun bir kalıtsal hastalığıdır.¹ Kemik kırılabilirliğinin artması nedeniyle hastalık “kırılabilir kemik hastalığı”, “cam kemik hastalığı” gibi isimlerle de anılmaktadır. Literatürde Lobstein hastalığı, Vrolik sendomu, Porak ve Durante hastalığı olarak da adlandırılır.

İNSİDANSI

Oİ'nin görülme sıklığı 10.000 doğumda bir olarak bildirilmektedir.¹

PATOGENEZİ

Oİ tip I kollajenin sentezinde ve yapısında bozukluklar ile ilişkili olup, tip I kollajenopati olarak da tanımlanır. Tip I kollajen kemik dışında deri, tendon, diş ve skleralarda da bulunur. Kemik organik (%30) ve inorganik (%70) bileşenden oluşur. Organik bileşenin %98'ini matriks, %2'sini ise kemik hücreleri oluşturur. Kemik matriksinin %90'ı tip I kollajenden, %10'u kollajen olmayan proteinlerden oluşur. Kemikteki tip I kollajen mineralize olma özelliğine sahiptir. Tip I kollajen, iki alfa 1 ve bir alfa 2 zinciri olmak üzere, 3 zincirden oluşur. Kollajen 1 alfa 1 (COL1A1) geni pro-alfa 1'i kodlar ve 17. kromozomda, kollajen 1 alfa 2 (COL1A2) geni pro-alfa 2'yi kodlar ve 7. kromozomda bulunur. Bu genler 50 eksondan oluşmaktadır. Oİ'li olguların %90'ında tip I kollajeni kodlayan genlerde (COL1A1 ve COL1A2) mutasyon saptanmıştır. Şimdiye kadar 200 ve üzerinde mutasyon bulunmuştur. Dokular tarafından sentezlenen tip I kollajen miktarını azaltan ve tip I kollajenin molekül yapısını değiştiren mutasyonlar olarak iki tip mutasyon tanımlanmıştır. En sık görülen mutasyonlar nokta mutasyonları olup, glisin aminoasidin yer değiştirmesiyle sonuçlanır. Bu mutasyonu olan hücreler normal ve anormal kollajen üretir. İki alfa zincirinden hangisinin etkilendiğine, glisinin hangi pozisyonda, hangi aminoasitle yer değiştirdiğine bağlı olarak ortaya çıkan fenotip hafiften letale kadar değişebilir. Mutasyonlu tip I kollajeni barındıran osteoblastlardan trombospondin, fibronektin, dekorin, hiyaluronan ve proteoglikan gibi diğer matriks proteinlerinin de anormal ekspresyonu söz konusudur. Bu matriks anormallikleri mineral fazı da etkiler. Mineralize Oİ kemiği daha serttir. Fakat daha kolay kırılır ve mikrohasar birikimi daha fazladır. Oİ'de kemik miktarı yetersizdir. Kortikal kalınlık ve trabeküler kemik miktarı azalmıştır.

KLİNİK BULGULARI

Tip I kollajen sadece kemiğin değil, deri, tendonlar, dentin ve sklera gibi organların da önemli yapısal

proteinidir. Bu nedenle Oİ'de iskelet bulgularının yanı sıra iskelet dışı bulgular da görülebilir.²

İSKELET BULGULARI

Oİ'nin en önemli klinik özelliği artmış kemik fragilitesine bağlı gelişen kemik kırıkları ve kemik deformiteleridir. Kemiklerde kırık olmadan da eğrilik gelişebilir.

İSKELET DIŞI BULGULAR

İskelet dışı bulgular sklera, dişler, kulak kemikleri, deri, damarlar ve kalp kapakları gibi tip I kollajenin bulunduğu organlarla ilgilidir.²

- Mavi sklera, Oİ'nin iyi bilinen iskelet dışı bulgusudur. Skleralar saydam olup, mavi rengin nedeni koroid ve onun damarlarıdır. Mavi skleranın varlığı tanıyı destekler, fakat Oİ için patognomonik değildir.

- Dizmorfik, üçgen yüz Oİ'nin diğer sık görülen bulgusudur.

- Dentinogenesis imperfecta, kalıcı dişlerden çok primer dişlerin klinik bulgusudur. Klinik olarak normal görünen dişlerin radyolojik ve histolojik incelemesinde Oİ'ye bağlı değişiklikler gösterilebilir. Dişler kahverengimsi veya mavimsi görümlü olup, yumuşak, saydam ve kırılındır.

- Kulak kemiklerinin etkilenmesine bağlı olarak iletim tipi, sensoriyal veya miks tip işitme kaybı gelişebilir. İlk iki dekatta işitme kaybı nadirdir. Ancak hassas odyometrik yöntemler kullanıldığında anormallikler saptanabilir. Oİ'li erişkin hastaların yarısından fazlası 50 yaş sonrası işitme kaybı bildirir ve odyometrik bulguları da patolojiktir.

- Oİ'li hastaların derisi subkütan hemorajilere yatkındır. Artmış kapiller fragilitayı gösteren Rumpel-Leede testi pozitiftir.

- Mitral valv prolapsusu ve aort regürjitasyonu gibi kalp kapak bozuklukları görülebilir.

- Sıcak intoleransı, hiperhidrozis, taşikardi ve/veya taşipne gibi bulgular da olabilir.

- Eklemlerde hipermobilité

SINIFLAMA

Sillence ve ark. tarafından, 1979 yılında yapılan sınıflama genel kabul gören ve hastalığın ağırlığına

dayalı yapılan bir sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre dört tip Oİ vardır. Son on yılda üç yeni Oİ tipi daha tanımlanmıştır.² 2000 ve 2002 yıllarında Gloreux ve ark. tip V ve tip VI, 2002 yılında Ward ve ark. tip VII Oİ'yi tanımladılar.³⁻⁵ Oİ'nin sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir. Tüm Oİ tiplerinin ortak klinik özelliği artmış kemik fragilitesi olup ağırlığı aşağıda verilen sıraya göre artar: tip 1 < tip IV, V, VI, VII < tip III < Tip II. Kalıtım şekli Oİ tip I-V arası otozomal dominant (OD), tip VI ve VII'te otozomal resesif (OR) (Tablo 1) tir. Tip 1 kollajen mutasyonu Oİ tip I-IV arası görülürken, tip V, VI ve VII'de görülmez (Tablo 1). Bazen hastalığın bulguları değişken olabilir ve hasta hiçbir gruba dahil edilemeyebilir. Yine klinik bulguları benzer olan hastalar, histolojik olarak farklı kemik dokusu düzeni sergileyebildikleri gösterilmiştir.¹

Tip I Oİ, hastalığın en yaygın ve en hafif formu olup, ağır kemik deformiteleri görülmez. Bununla birlikte vertebra kırıkları ve buna bağlı hafif skoloz gelişebilir. Hastanın boyu normal ve skleraları mavidir. Dentinogenezis imperfekta sık olmakla birlikte olabilir. Kırıklar doğumda nadirdir. Gelişme döneminde düşmeye bağlı olarak artabilir ve puberteden sonra da azalır.

Tip II Oİ'nin en ağır formudur. Fatal seyirlidir. İntrauterin kaburga ve uzun kemik kırıklarına bağlı ağır iskelet deformiteleri gelişir. Hastalar doğduğunda veya doğumdan sonraki 1-2 hafta içeri-

sinde respiratuar komplikasyonlardan dolayı ölür. Kemik histolojisinde kortikal kalınlık ve trabeküler kemik miktarı belirgin derecede azalmıştır.

Tip III Oİ'de ağır formlardan biridir. Doğumdan itibaren ilerleyici iskelet deformiteleri ve tekrarlayan kırıklar ile karakterizedir. Kırıklar in utero görülebileceği gibi, özellikle büyüme çağında ve erişkin döneminde de çok yaygındır. Hastalar kısa boyludur. Deformitelerden dolayı hayat boyu tekerlekli sandalyeye bağlıdırlar. Skoloz, ölüm nedeni olabilen, solunum yetmezliği sorunlarına yol açar. Dentinogenezis imperfekta sıklıkla vardır.

Tip IV Oİ'nin fenotipi hafif formdan çok ağır forma kadar değişebilir. Ağır formlarda doğumda kırıklar, iskelet deformiteleri ve kısa boy olabilir.

Tip V Oİ'de deforme orta derecede, kemik fragilitesi orta-ağır derecededir. Mavi sklera ve dentinogenezis imperfekta yoktur. Kırık alanında hipertrofik kallus gelişmesi, ön kol interosseöz membranda kalsifikasyon gelişmesi, radyografide büyüme plağına bitişik radyopak metafizeal band varlığı üç ayırıcı özelliğidir. Histolojik olarak kemik düzeni irregülerdir. İnterosseöz membranın kalsifikasyonu pronasyon ve supinasyon gibi hareketleri kısıtlar. Radius başında dislokasyona neden olabilir. Kırıklardan veya cerrahi girişimlerden sonra gelişen hipertrofik kallus osteosarkomu taklit edebilir. Ayırıcı tanıda manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi yardımcı

TABLO 1: Osteogenezis imperfektanın sınıflaması.¹

| Tip | Klinik ağırlık | Tipik özellikleri | Mutasyon | Kalıtım |
|-----|-------------------------------------|--|---|---------|
| I | Hafif deformasyon yapmayan | Normal veya hafif kısa boy, mavi sklera, Dİ yok | COL1A1'deki kodonda prematür durma | OD |
| II | Perinatal dönemde letal | Doğumda çok sayıda kosta ve uzun kemik kırıkları, belirgin deformasyon, geniş uzun kemikler, koyu sklera, radyografide kafa kemiklerinde düşük dansite | COL1A1 veya COL1A2'de glisin substitusyonu | OD |
| III | Ağır deformasyon | Çok kısa, üçgen yüz, ağır skoloz, gri sklera, Dİ | COL1A1 veya COL 1A2'de glisin substitusyonu | OD |
| IV | Orta derecede deformasyon | Orta derecede kısa, hafif-orta derecede skoloz, gri veya beyaz sklera, Dİ | COL1A1 veya COL 1A2'de glisin substitusyonu | OD |
| V | Orta derecede deformasyon | Hafif-orta derecede kısa boy, radius başı dislokasyonu, mineralize interosseöz membranlar, hiperplastik kallus, beyaz sklera, Dİ yok | Bilinmiyor | OD |
| VI | Orta derecede veya ağır deformasyon | Orta derecede kısa, skoloz, kemik dokusunda osteoid birikimi, kemik lamelasyonunda balık pulu paterni, beyaz sklera, Dİ yok | Bilinmiyor | OR |
| VII | Orta derecede deformasyon | Hafif kısa boy, kısa humerus ve femur, coxa vara, beyaz sklera, Dİ yok | CRTAP ekspresyonu | OR |

Dİ: Dentinogenezis imperfekta; OD: Otozomal dominant; OR: Otozomal resesif.

olabilir. Hastanelerde görülen Oİ'li hastaların %4-5'inin tip V Oİ olduğu bildirilmektedir.⁶

Tip VI Oİ'de orta ve ağır derecede iskelet deformiteleri olup, dentinogenezis imperfekta ve mavi sklera yoktur. Ayırıcı histolojik bulguları kemik lamellerinin balık pulu görünümü ve kemik yapım yüzeyinde osteoid birikiminin olmasıdır. Kalıtım otozomal resesif olup, ağır ve orta derecede ağır olguların %4'ü tip VI'dır.^{1,6}

Tip VII Oİ'de de iskelet deformiteleri ve kemik frajilitesi orta ve ağır derecededir. Mavi sklera ve dentinogenezis imperfekta görülmez. Ayırıcı klinik özelliği humerus ve femurda rizomelik kısalma varlığıdır. İnfantlarda coxa vara görülebilir. Kalıtım otozomal resesiftir. Hastalık kartilaj ilişkili proteini [cartilage-associated protein(CRTAP)] kodlayan 3p22-24.1 kromozomu ile ilişkili olup, homozigotlarda bu proteinin ekspresyonu %90 oranında azalmıştır.¹

TANI

Oİ tanısı sıklıkla doğumda veya çocuk yürüdüğünde konur. Ancak bazı olgular yetişkin yaşa kadar tanı alamayabilir. Pozitif aile öyküsünün olması ante- veya perinatal tanı yönünden önemlidir. Oİ'nin klinik tanısı yukarıda bahsedilen belirti ve bulgulara dayanır. Sillence sınıflaması tanıda yardımcıdır. Oİ'nin karakteristik laboratuvar bulgusu

yoktur. ALP ve kemik yıkım parametreleri artmış olabilir. Tip 1 kollajenin ve onu kodlayan genlerin (COL1A1 ve COL1A2) moleküler analizi faydalı bilgiler sağlar. Kültüre deri fibroblastlarından elde edilen tip 1 prokollajenin miktarı ve yapısı, lökositlerden genomik DNA mutasyon yönünden incelenebilir.^{1,6} Her iki inceleme ile tip 1 kollajen bozukluklarının %90'ı saptanabilir. Tip 1 kollajeni kodlayan genlerde mutasyon saptanması Oİ tanısını desteklerken, mutasyon saptanmaması tanıyı dışlamamaktadır. Negatif sonuç nedenleri: Tip 1 kollajen mutasyonu olmasına rağmen, saptanmamış olması veya tip 1 kollajen mutasyonu ile ilişkili olmayan Oİ tipinin olmasıdır.

AYIRICI TANI

Oİ ile karışan iskelet hastalıkları Tablo 2'de verilmiştir.⁶ Klinik benzerlik nedeniyle önceden Bruck sendromu "konjenital eklem kontraktürlü osteogenezis imperfekta", Osteoporozis pseudoglioma sendromu da "osteogenezis imperfektanın oküler formu" olarak adlandırılmakta idi. Tüm kemiklerin etkilendiği panostotik fibröz displazi, polyostotik fibröz displazinin bir formudur. Juvenil Paget hastalığı olarak da bilinen idiyopatik otozomal resesif hiperfosfatasia artmış kemik döngüsü ve serum alkalin fosfataz (ALP) yüksekliği ile karakterizedir. Hipofosfatasia klinik olarak çok değişken tablo sergileyebilir. Cole-Carpenter sendromu

TABLO 2: Osteogenezis imperfektanın ayırıcı tanısı.⁶

| Hastalık | Kemik kırılma/ deformitesi derecesi | Özellikler | Kalıtım | Genetik defekt |
|--|-------------------------------------|--|-------------|--|
| Bruck sendromu | Orta ve ağır | Konjenital eklem kontraktürü | OR | Telopektid lizil hidroksilaz eksikliği |
| Osteoporozis pseudoglioma sendromu | Orta | Konjenital körlük | OR | LRP5 |
| Panostotik fibröz displazi | Ağır | Tüm kemiklerde kistik lezyonlar | Yok | GNAS |
| İdiyopatik hiperfosfatasia (Juvenil Paget) | Ağır | Artmış ALP, geniş diafiz, kalın kalvaria | OR | TNFRSF 11 B |
| Hipofosfatasia | Hafif-orta | Düşük ALP | OR, OD | ALPL |
| Cole-Carpenter sendromu | Ağır | Kraniosistinozis, | | |
| oküler proptozis | Bilinmiyor | Bilinmiyor | | |
| İdiyopatik juvenil osteoporoz | Hafif-orta | İskelet dışı bulgu yok | Kalıtım yok | Bilinmiyor |

OD: Otozomal dominant; OR: Otozomal resesif.

LRP5: LDL reseptör ilişkili protein 5.

GNAS: Gen kodlayan G alfa (s).

ALPL: Alkalın fosfataz karaciğer.

munun bulguları osteoporoz, kısa boy, kraniyosinostozis, oküler proptozis, tip 1 kolajen mutasyon yokluğudur. Bu sendromun kalıtım şekli bilinmemektedir. İdiyopatik juvenil osteoporoz kalıtsal değildir. Daha önce sağlıklı olan çocuklarda prepubertal dönemde osteoporoz gelişir. Oİ'de görülen iskelet dışı bulgular görülmez. İdiyopatik juvenil osteoporoz geçici olup, 3-5 yılda spontan iyileşme gösterir. Ancak çok nadir de olsa omurga deformiteleri ve ağır derecede fonksiyonel bozukluk kalıcı olabilir.^{1,6}

TEDAVİ

Oİ tedavisinin amacı mobilitayı ve fonksiyonel kapasiteyi artırmaktır. Ana tedavi yöntemleri:

- 1) Fizyoterapi ve rehabilitasyon,
- 2) Ortopedik cerrahi olarak sıralanabilir.

Medikal tedavi bu iki tedavi yöntemine ek olarak verilir.

Fizik tedavi ve rehabilitasyon kasların kuvvetlendirilmesi, kemik dayanıklılığının artırılmasına yöneliktir. Bu rehabilitasyon süreci hastaya ve hastalığın derecelendirmesine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Kırık veya cerrahi operasyon sonrası uzamış immobilizasyondan kaçınılmalıdır. Rehabilitasyon erken dönemde başlanmalıdır. Fiziksel aktivitenin erken fazında alt ekstremiteler desteklenmelidir. Fiziksel aktivite programlarının amacı kontraktür ve immobilitenin indüklediği kemik kaybını önlemek, kırık riskini azaltmak olmalıdır.

Cerrahi tedavi kırıkların veya deformitelerin düzeltilmesine yöneliktir. Uygulanan yöntemler intramedüler fiksasyon veya korrektif osteotomidir. Akut kırıklar genelde cerrahiye gerek duymadan tedavi edilir. Spinal deformite tedavisi skoliozun açısına göre değişir. Kraniyobaziler invajinasyon ciddi derecede Oİ hastalığı bulunan kişilerde hayati tehlike taşıyan bir sorundur.

Yukarıda belirtilen işlemlerin hiçbiri kemik frajilitesini önlememektedir. Kemik frajilitesini azaltmak için son yıllarda medikal tedavi gündeme getirilmiştir. Bisfosfonatlar osteoklast fonksiyonunu baskılayan güçlü antirezorbatif ilaçlardır. Oİ gibi bir osteoblast hastalığında, bisfosfonatların kullanım

amacı kemik yıkımını baskılayarak yapımı güçlendirmektir. Oİ'de osteoblastlar tarafından mutant kollajen üretiminde ve salınımında zorluk vardır. Bu nedenle yeterli hızda ve yeterli miktarda kemik matriksi üretimi sağlanamaz. Diğer taraftan da mutant kollajen içeren kemiğin osteoklastlar tarafından yıkımı devam eder ve kemik kaybı ile sonuçlanır. Bisfosfonat tedavisi osteoklastik aktiviteyi engelleyerek kemik yıkımını inhibe etmektedir. Böylece trabeküler ve kortikal kemik kaybı önlenir. Sonuç itibarıyla kemik kitlesinde artış sağlanır.

Oİ'li çocuklarda oral bisfosfonat kullanımını ile ilgili ilk olgu sunumları 1987 yılına aittir. Bisfosfonatların Oİ'de kullanımı, 1998 yılında sıklık intravenöz pamidronat tedavisi uygulanan Oİ'li çocuk ve adölesanlardan oluşan geniş bir serinin bildirilmesinden sonra artış göstermiştir.^{1,7}

İNTRAVENÖZ PAMİDRONAT TEDAVİSİ

Literatürdeki olgu ve seri raporlarına bakıldığında sıklık intravenöz (i.v.) pamidronat tedavisinin 1-4 ayda bir uygulandığı görülür (Tablo 3). Sıklık i.v. pamidronat tedavisi ile kemik ağrılarında ve kırık sayısında azalma, vertebra kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nda artma, hastaların mobilitesinde düzelme ve kendini daha iyi hissetme sağlandığı bildirilmiştir. Bu tedavinin uzun kemik deformitelerini önleyip önlemediği ve skoliozun progresyonunu geciktirip geciktirmediği bilinmemektedir.^{1,6}

Kemik histomorfometrik çalışmalara göre pamidronat tedavisi kortikal kalınlığı, trabekül sayısı ve trabeküler kemik hacmini artırdığı görülmüştür.⁸ Trabeküler kalınlık üzerine etkisi görülmemiştir.

Pamidronat tedavisinin çocuklarda büyüme üzerine olumsuz etkisi bildirilmemiştir.¹

TABLO 3: Pamidronat tedavi şeması.^{1,6}

| Hastanın yaşı (yıl) | Pamidronat dozu | Sıklık |
|---------------------|---------------------|------------|
| < 2.0 | 0.5 mg/kg/gün/3 gün | 2 ayda bir |
| 2.0-3.0 | 0.75mg/kg/gün/3 gün | 3 ayda bir |
| > 3.0 | 1 mg/kg/gün/3 gün | 4 ayda bir |

Maksimum doz 60 mg/gün,
Yıllık doz 9 mg/kg.

İNTRAVENÖZ UYGULANAN DİĞER BİSFOSFONATLAR

Neridronat, pamidronata benzer, ülkemizde olmayan bir bisfosfonattır. Adami ve ark.nın çalışmasında Oİ'li erişkinlerde 100 mg neridronat 3 ayda bir/2 yıl süreyle kullanılmış ve bölgesel KMY'de anlamlı artış, kırık riskinde azalma görülmüştür.⁹ Zolendronik asidin (Zolendronat) Oİ'de kullanımı uluslararası, çok merkezli bir çalışmada araştırılmaktadır.

ORAL BİSFOSFONAT TEDAVİSİ

Maasalu ve ark.nın yaptığı gözlemsel çalışmada 15 çocuk hastanın 3 yıl süreyle 1 mg/kg/hafta alendronat tedavisi sonrası lomber vertebra KMY'de artma, kırık sayısında azalma saptanmış.¹⁰ Akçay ve ark.nın çalışmasında, 12 Oİ'li çocuğa 5-10 mg/gün, 7-46 ay süreyle alendronat tedavisi verilmiş ve oral alendronat tedavisi, i.v. bisfosfonat tedavisine alternatif tedavi seçeneği olabilir sonucuna varılmıştır.¹¹ Yine bir başka çalışmada, çocuklarda 1 mg/kg/gün oral alendronat tedavisi, 3 mg/kg/4 ay i.v. pamidronat tedavisi ile karşılaştırılmış ve KMY'deki artış benzer bulunmuştur. Oral ilaç kullanımını çocuklar tarafından i.v. ilaca göre daha iyi kabul edilmiştir.¹²

Bisfosfonatların oral veya i.v. kullanımı açısından, pek çok klinisyenin görüşü kemik ağrıları ve kırık sıklığı üzerine i.v. pamidronat tedavisinin oral bisfosfonat tedavisine kıyasla daha etkin olduğu yönündedir.¹

BİSFOSFONAT TEDAVİSİ KİME VERİLMELİ?

Tedavi kararı kollajen mutasyonu varlığı, KMY, Oİ tipinden çok klinik tablonun ağırlık derecesine göre verilir. Literatüre bakıldığında bisfosfonat tedavisi uzun kemik deformiteleri, vertebra kompresyon kırıkları veya sık kırıkları olan hastalara veril-

diği görülmektedir.¹³⁻¹⁵ Oİ tip III-VII bisfosfonat tedavi kriterlerini uygun ve klinik olarak ağır formlardır.

TEDAVİ SÜRESİ

Bisfosfonat tedavisinin süresine dair kesin bilgi yoktur. KMY'deki artışın tedavinin 3-4 yılından sonra yavaşladığı dansitemetrik çalışmalar ile gösterilmiştir.¹⁶ Histomorfometrik çalışmalarda bisfosfonat tedavisinin ilk 2.4 yılında iliyak kemik korteksinin arttığı ve 3. yıldan sonra artış derecesinin düşük olduğu gösterilmiştir.^{9,17} Tedavi kesildikten sonra 1-3 yıl süre ile lomber KMY yüksek kalabilir, ancak aylar sonra ağrı nüks edebilir. Tedaviden önce fertil dönemdeki kadınlarda gebelik testi yapılması önerilir. Cerrahi tedaviden sonra 4-6 ay süre ile bisfosfonat tedavisi verilmemelidir. Bisfosfonat tedavisine bağlı yan etki olarak gelişen osteonekroz yönünden dikkat edilmelidir. Tekrarlayan kırıklar çocuklarda ve erişkinlerde immobilizasyona neden olarak D vitamini ve kalsiyum eksikliğine yol açabilir. Bu nedenle hastalara profilaktik olarak 500-1000 mg kalsiyum ve 400-800 IU/gün D vitamini desteği yapılması önerilir.

Bisfosfonat tedavisi kesilmeli mi? Ne zaman kesilmeli? Tedavi süresi ne olmalı? Uzun dönem tedavinin yararları ve etkileri nelerdir? Optimal tedavi dozu ve sıklığı ne olmalı? gibi sorular yanıt bekleyen sorulardır.

DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Büyüme hormonu, kemik iliği stromal hücre nakli Oİ tedavisinde denenmiş olup, sonuçlar başarılı değildir.¹ Paratormon tedavisi ile ilgili literatürde veri bulunmamaktadır. Gen esaslı tedavi gelecekte Oİ'nin olası tedavisi olabilir.

KAYNAKLAR

1. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008;22(1):85-100.
2. Burnei G, Vlad C, Georgescu I, Gavrilu TS, Dan D. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. J Am Acad Orthop Surg 2008;16(6):356-66.
3. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. J Bone Miner Res 2000;15(9):1650-8.
4. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. J Bone Miner Res 2002;17(1):30-8.
5. Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L, et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. Bone 2002;31(1):12-8.
6. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004;363(9418):1377-85.

7. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339(14): 947-52.
8. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002;110(9):1293-9.
9. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2003;18(1):126-30.
10. Maasalu K, Haviko T, Märtson A. Treatment of children with Osteogenesis imperfecta in Estonia. *Acta Paediatr* 2003;92(4):452-5.
11. Akcay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr* 2008;45(2): 105-9.
12. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006;21(1):132-40.
13. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Chen MR, Chang CY. Intravenous pamidronate therapy in Taiwanese patients with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Neonatol* 2008;49(5): 161-5.
14. Rauch F, Munns CF, Land C, Cheung M, Glorieux FH. Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2009;24(7):1282-9.
15. Bhadada SK, Santosh R, Bhansali A, Upreti V, Dutta P. Osteogenesis imperfecta. *J Assoc Physicians India* 2009;57:33-6.
16. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res* 2003;18(4):610-4.
17. Shapiro JR, McCarthy EF, Rossiter K, Ernest K, Gelman R, Fedarko N, et al. The effect of intravenous pamidronate on bone mineral density, bone histomorphometry, and parameters of bone turnover in adults with type IA osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2003;72(2):103-12.