

Patent Duktus Arteriyozus, Aksesuar Dalak, Kolelitiazis ve Koanal Atrezinin Eşlik Ettiği Osteogenezis İmperfekta Olgusu

A Case of Osteogenesis Imperfecta Presenting with Patent Ductus Arteriosus, Accessory Spleen, Cholelithiasis and Choanal Atresia: Case Report

Dr. Alpay ÇAKMAK,^a
Dr. Ali ATAŞ,^a
Dr. Mustafa SORAN,^a
Dr. Mustafa KÖSECİK^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Şanlıurfa

Geliş Tarihi/Received: 26.03.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 13.01.2009

*Bu çalışma, 16. Ulusal Neonatoloji
Kongresi (9-12 Nisan 2008, Antalya)'ne
poster olarak gönderildi.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Alpay ÇAKMAK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Şanlıurfa,
TÜRKİYE/TURKEY
alpaycakmak@gmail.com

ÖZET Osteogenezis imperfekta, yaygın olarak kırılğan kemik hastalığı olarak bilinen, kemik kırıkları ve bağ doku anormallikleri ile seyreden otozomal dominant bir hastalıktır. Görülme sıklığı 20.000 doğumda birdir. Osteogenezis imperfekta tip II, tip I kollajenin yapı veya sentez bozukluğuna bağlı olarak gelişen, çocuklarda yaygın osteoporoz ve buna bağlı kemiklerde frajilite, kırıklar ve deformatelerle karşımıza çıkan kalıtsal ölümcül bir iskelet displazisidir. Görülme sıklığı 60.000 doğumda birdir. Olguların çoğu intrauterin ya da yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı nedeniyle kaybedilir. İntrauterin dönemde tanısı, ultrasonografide uzun kemiklerde ileri derecede kısalık, kafa kemiklerinde ultrason probunun basısıyla çökme, kısa ve dar toraks ve çeşitli kemiklerde kırıkların varlığıyla konabilir. Osteogenezis imperfekta tip II, kesin tedavisi olmadığından perinatal dönemde hastaların kaybedilmesi ile sonuçlanır. Yenidoğan döneminde patent duktus arteriyozus, iki taraflı koanal atrezi, aksesuar dalak, safra kesesinde çok miktarda taş görünümü saptanan osteogenezis imperfekta tanılı olgu nadir bir birliktelik olması nedeniyle sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Kemik kırığı, osteogenezis imperfekta, yenidoğan

ABSTRACT Osteogenesis imperfecta, commonly known as “brittle bone disease”, is a dominant autosomal disorder characterized by bone fragility and abnormalities of connective tissue. It is seen in 1 in 20,000 births. Osteogenesis imperfecta type II is a fatal hereditary skeletal dysplasia characterized by abnormal synthesis of collagen type I which develops due to the structural or defective synthesis of type I collagen and exhibits as widespread childhood osteoporosis with related brittle bones, fractures and deformities. It is seen in 1 in 60,000 births worldwide. The majority of cases are lost due to respiratory problems in the intrauterine or neonatal period. Excessive shortness of the long bones shown by ultrasonography, depression of the skull by ultrasound probe, a short or narrow thorax and various bone fractures can all be diagnosed in the intrauterine period. Since there is no specific therapy for osteogenesis imperfecta type II, the patients almost invariably die in the perinatal period. In this article, a case with osteogenesis imperfecta is presented due to its rare association with patent ductus arteriosus, bilateral choanal atresia, accessory spleen, and stony the gall bladder.

Key Words: Fractures, bone; osteogenesis imperfecta; infant, newborn

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(1):53-7

Osteogenezis imperfekta (OI) tip 1, kollajen sentezinde anormallik sonucu deri ve kemik frajilitesi ile karakterize, ölümcül bir iskelet displazisidir. Görülme sıklığı 20.000 doğumda birdir. Otozomal dominant kalıtılır. OI'nin klinik ve radyolojik ölçütlere göre 4, histolojik ayrıma göre 3 tip olmak üzere toplam 7 tipi tanımlanmıştır. OI tanısı DNA analizi ya da kollajenle ilgili biyokimyasal çalışmalarla doğrulanır. Ciddi OI

gebeliğin 16. haftasına kadar ultrasonografi ile erken tanınabilir. Gebelikte erken tanı, koryonik vil-lus biyopsisinden moleküler ve biyokimyasal çalışmalarla konabilir.¹

Oİ tip II yenidoğan döneminde görülen, kollajen sentezinde anormallik sonucu kemik frajilitesi ile karakterize, ölümcül bir iskelet displazisidir.² Görülme sıklığı 60.000 doğumda birdir.³ Olguların çoğu intrauterin ya da yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı nedeniyle kaybedilir. İntrauterin dönemde tanısı, ultrasonografide uzun kemiklerde ileri derecede kısalık, kafa kemiklerinde ultrason probunun baskısıyla çökme, kısa, dar toraks ve çeşitli kemiklerde kırıkların varlığıyla konulabilir.^{3,4}

Oİ'nin hafif formlarına genellikle COL1A1 geninin inaktif bir allelindeki mutasyon neden olmaktadır. Bunun sonucunda normal tip 1 kollajenin miktarı azalmaktadır. Şiddetli ve ölümcül formları COL1A1 veya COL1A2 dominant mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu mutasyonlar kollajen molekülünde yapısal defektlere neden olmaktadır. Tip 1 kollajen hem kemik hem de derinin önemli yapısal proteini olmakla birlikte, tip 1 kollajen genindeki mutasyonlar kemik hastalığına neden olur.⁵ Oİ tip II olgularının çoğu *de nova* otozomal dominant mutasyonlarla oluşur. Seyrek olarak otozomal resesif ve germ line mozaizim olarak bildirilmiştir.⁶

Aksesuar dalak, sağlıklı dalak dokusundan ayrılmış ektopik dalak dokusudur. Aksesuar dalak,

sıklıkla dalak hilumunda ve pankreas kuyruğuna yakın olarak bulunsa da toraks dahil birçok yerde görülebilir ve ortalama 1 (0.2-10) cm çapa sahiptir. Genellikle bir tanedir ve dalak hilumunda ya da pankreas kuyruğuna yakın olarak ligamentum splenorenale'de bulunur. Aksesuar dalak, toplumda %10'un üzerinde görülür.⁷ Ligamentum gastrosplenicum'da ve omentum majus'ta da bulunabilir.⁸

Oİ tip II olduğu düşünülen ve patent duktus arteriyozus, bilateral koanal atrezi, aksesuar dalak, safra kesesinde çok miktarda küçük taş saptanan olgu, nadir bir birliktelik olması nedeniyle sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Olgunun, yirmi altı yaşındaki anneden miadında normal yolla, hastanede 2500 g ağırlık, 43 cm boy, 34 cm baş çevresi ile doğduğu öğrenildi. Doğum odasında ağlamaması, ağır solunum sıkıntısı ve morarması nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Anne ile babanın amca çocukları olduğu, annenin ve babanın sorgusunda ailede benzer şikâyetlere sahip kimsenin olmadığı öğrenildi. Anne gebeliği süresince tıbbi bakım almamıştı. Olgunun muayenesinde atipik yüz görünümü, tüm ekstremitelerde açı yapan birden çok kırık ve iki taraflı koanal atrezisi olduğu tespit edildi (Resim 1 ve 2). Olgunun koanal atrezisi endoskopik değerlendirme ile doğrulandı. Fizik muayenede yenidoğan refleksleri yoktu. Olgunun kan biyokimyasında



RESİM 1: Olgunun atipik yüz görünümü.



RESİM 2: Olgunun ekstremitelerindeki kırıkların görünümü.

alkalen fosfataz 540 IU, kalsiyum 8.4 mg/dL, fosfor 6.1 mg/dL, parathormon 127 pg/mL, kalsitonin 44 pg/mL, laktik dehidrogenaz 778 U/L idi. Serumda bakılan toksoplazmozis, sitomegalovirüs, herpes virüs, kızamıkçık ve parvovirüs B19 testleri normaldi. Tiroid hormonları (T₃, T₄, TSH), tam kan sayımı, periferik kan yayması ve tam idrar analizi normaldi. Akciğer grafisinde toraks dar ve akciğerler hipoplazikti (Resim 3). Tüm vücut grafisinde tüm kemiklerde dansitenin az, kemik yapıların kenarlarının düzensiz olduğu saptandı (Resim 3 ve 4). Femur ve tibia'da çok sayıda kırık vardı ve iyileşmişti (Resim 5). Kemik yapılar düzensizdi. Kranial ultrasonografik görüntüleme normaldi. Batın ultrasonografik incelemesinde safra kesesinde birden çok taş görüntüsü ile 1 cm boyutlarında aksesuar dalak mevcuttu (Resim 6). Bu bulgular için çocuk cerrahi uzmanının görüşü alındı ve olgunun safra kesesi ultrasonografisi ile takibi önerildi. Olgunun yapılan Doppler ekokardiyografisinde patent foramen ovale ile beraber patent duktus arteriyozusu mevcuttu. Olguya bu bulgu için tedavi verilmedi. Hasta yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edildiği sırada, yatışının 30. gününde solunum destek cihazında takipte iken kardiyak arrest ile kaybedildi. Olgunun sunumu için aileden bilgilendirilmiş onam alındı.

TARTIŞMA

Oİ tip I, kollajen metabolizması bozukluğuyla gelişen, geniş klinik yelpazede görülen heterojen bir

genetik hastalıktır. Kemik kırılabilirliğinde artış, anormal kemikleşme ve çok sayıda kırıklarla karakterizedir. Oİ'nin klinik ve radyolojik ölçütlere göre 4, histolojik ayrıma göre 3 tip olmak üzere toplam 7 tipi tanımlanmıştır.¹ Bunlardan Oİ'nin bilinen klinik formları içerisinde tip II en ciddi formudur.⁹ Oİ tip II radyolojik kriterlere göre 3 alt gruba ayrılır. En ağır ve en sık görülen tipi, tip II A'dır. Başlıca özellikleri, şiddetli mikromeli, azalmış toraks çapı ve kısa toraks boyu, azalmış mineralizasyon ve kemiklerde çok sayıda kırıklardır. Tip II B ve C'de normal kemik ekojenitesi ve seyrek olarak kırık görülür. Tip II B'de tüm uzun kemiklerde kısalık varken, tip II C'de femurda izole kısalık vardır.^{10,11} Olgunun fenotipik ve radyolojik özellikleri ile Oİ tip II A'ya uymaktadır.

Oİ tip II olgularının çoğu *de novo* otozomal dominant mutasyonlarla oluşur. Seyrek olarak otozomal resesif ve germ line mozaizm de bildirilmiştir.^{12,13} Tip I kollajen yapımından sorumlu COL1A1 veya COL1A2 genlerinden birisinde dominant bir mutasyon sonucu gelişir. Hastalık tip I kollajen içeren organ ve dokularda (Cilt, ligaman, tendon, demineralize kemik, dentin) patolojik klinik bulgularla ortaya çıkar. Oİ'de tip 1 kollajen yapım defektinden hem intramembranöz kemik oluşumu hem de endokondral kemik tamir ve oluşumu etkilenir.^{12,14,15} İntramembranöz kemik oluşumundaki bozukluk diafizial kortikal kemik oluşumu ve kalvarial ossifikasyon defektine yol açmaktadır. Endokondral kemik oluşumundaki bozukluk hem kemik uzaması hem kırık iyileşmesinde defekte yol aç-



RESİM 3: Olgunun PA akciğer grafisinde dar toraks ve akciğer hipoplazisi.



RESİM 4: Olgunun grafisinde kemiklerdeki dansite azlığı.



RESİM 5: Kemik yapılarında kırık, düzensizlik ve dansite azlığı.



RESİM 6: Batın ultrasonografisinde safra kesesi taşı.

maktadır.^{12,14,15} Oİ tip II'nin çoğunlukla *de novo* mutasyonlarla oluşması ve ölümcül olması nedeniyle gebelik döneminde tanısı önemlidir.

Oİ ile aksesuar dalak birlikteliğine ulusal ve uluslararası literatür taramasında rastlayamadık. Aksesuar dalak, sıklıkla dalak hilumunda ve pankreas kuyruğuna yakın olarak bulunsa da, toraks dahil birçok yerde görülebilir ve ortalama 1 (0.2-10) cm çapa sahiptir. Genellikle bir tanedir ve dalak hilumunda ya da pankreas kuyruğuna yakın olarak ligamentum splenorenale'de bulunur.⁷ Olgumuzda aksesuar dalak, dalak hilumunda ve 1 cm idi.

Polisplenide genellikle birbirine yakın boyutta 1-6 cm çapında 2-6 adet splenik kitle izlenir. Bunların toplam boyutu normal bir dalak kitlesine eşittir. Daha az sıklıkta küçük boyutlu kitleler iki ya da tek bir büyük dalak kitlesi çevresinde bulunabilir.¹⁶ Polispleninin eşlik ettiği bir sendrom Ivermark sendromudur. Bu sendromda klasik olarak polispleni- aspleni, visseroatriyal heterotaksi mevcuttur. Ayrıca diğer organ sistemlerine ait çok sayıda gelişimsel bozukluk eşlik edebilir.¹⁷ Olgumuzda polispleni saptanmamıştır.

Farklı tiplerde 58 Oİ'li olgunun kalp defekti açısından değerlendirildiği bir çalışmada, 4 olguda defekt saptanmıştır. Bu defektler bir olguda valvüler aort stenozu, 2 olguda atriyal septal defekt, bir olguda fallot tetralojisi olarak bildirilmektedir. Aynı seride 4 olguda ise böbrek taşı saptanmıştır.¹⁸

Oİ'li 20 olgunun ekokardiyografik olarak değerlendirildiği seride sadece bir olguda mitral kapak prolapsusu bildirilmektedir.¹⁹ Literatürde Oİ'de aort ve aort kökü dilatasyonu ile mitral kapak fonksiyon bozukluğu sıklıkla bildirilmektedir.²⁰

Literatürde 36. gestasyon haftasında doğan Oİ'li bir yenidoğan olguda Epstein anomalisi birlikteliği bildirilmiştir. Bu özellikler genelde olgu bildirimleri şeklinde olmaktadır.²¹ Olgumuzdaki kalp bulguları literatürde tanımlanan olgulara benzemiyordu. Ayrıca diğer bulgular açısından da literatürde benzer sunumlara rastlanmadı.

Oİ'li çocuğa sahip ailelere genetik danışma ve verilip aile taraması önerilebilir. Ayrıca yüksek riskli gebeliklerde koryon villus doku örneklerinden DNA analizi ya da anormal protein üretiminin gösterilmesi ile gebelikte tanı konabilir.²²

Oİ ile PDA, aksesuar dalak, iki taraflı koanal atrezi, safra kesesinde taş görünümünün birlikteliği yaygın değildir. Oİ ile bu bulguların birlikte olduğu benzer olgulara literatür araştırmamızda rastlamadık. Nadir görülen bir birliktelik olması nedeniyle olgu sunuldu.

KAYNAKLAR

1. Marini JC. Bone and joint disorders. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Orlando: WB Saunders Company; 2007. p.2887-90.
2. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363(9418):1377-85.
3. Pulu G, Nicholaides KH. Osteochondrodysplasias. *Diagnosis of Fetal Abnormalities: The 18-23 Week Scan*. 1st ed. London: Parthenon Publishing; 1999. p.91-2.
4. Rumack CM. [The fetal musculoskeletal system]. In: Wilson SR, Charboneau JW, eds. *Diagnostic Ultrasound*. Vol 2. 2nd ed. New York: Mosby; 1997. p.1214-7.
5. Gajko-Galicka A. Mutations in type I collagen genes resulting in osteogenesis imperfecta in humans. *Acta Biochim Pol* 2002;49(2):433-41.
6. Cole WG, Dalgleish R. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1995;32(4):284-9.
7. Moore KL, Dalley AF. *Abdominal viscera. Clinically Oriented Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 1999. p. 256-7.
8. Ozan H. [Vessels and nerves of spleen]. *Ozan Anatomii*. 1st ed. Ankara: Nobel Press; 2004. p. 286.
9. Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pulu G. Skeletal dysplasias. *Diagnostic Imagines of Fetal Anomalies*. Chapter 15. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2003. p.696-8.
10. Tongsong T, Wanapirak C, Sirianguk S. Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta type II. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61(1):33-8.
11. Baytur YB, Neşe N, Uyar Y, Laçın S, İnceboz ÜS, Çağlar H. [The place of prenatal ultrasound, postmortem radiography and autopsy examination in prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta type 2 - a case report]. *Perinatoloji Dergisi* 2004;12(3):187-93.
12. Kennon JC, Vitsky JL, Tiller GE, Jeanty P. Osteogenesis imperfecta. *Fetus* 1994;4(4):11-4.
13. Cole WG, Dalgleish R. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1995;32(4):284-9.
14. Cinaz P, Yeşilkaya E. [Osteoporosis in children: etiology, pathogenesis and clinical findings]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4(5):26-31.
15. Hatun S. [Osteoporosis in children: diagnosis and treatment]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4(5):32-4.
16. Gayer G, Zissin R, Apter S, Atar E, Portnoy O, Itzchak Y. CT findings in congenital anomalies of the spleen. *Br J Radiol* 2001;74(884):767-72.
17. Noack F, Sayk F, Ressel A, Berg C, Gembruch U, Reusche E. Ivemark syndrome with agenesis of the corpus callosum: a case report with a review of the literature. *Prenat Diagn* 2002;22(11):1011-5.
18. Vetter U, Maierhofer B, Müller M, Lang D, Teller WM, Brenner R, et al. Osteogenesis imperfecta in childhood: cardiac and renal manifestations. *Eur J Pediatr* 1989;149(3):184-7.
19. White NJ, Winearls CG, Smith R. Cardiovascular abnormalities in osteogenesis imperfecta. *Am Heart J* 1983;106(6):1416-20.
20. Khashu M, Pelligra G, Sandor GG, Singh AJ. Right-sided cardiac involvement in osteogenesis imperfecta. *J Heart Valve Dis* 2006;15(4):588-90.
21. Warshaver Y, Bearer C, Belchis DA. Osteogenesis imperfecta and Ebstein's anomaly: a case report with autopsy findings. *Pediatr Pathol* 1992;12(3):425-31.
22. Pepin M, Atkinson M, Starman BJ, Byers PH. Strategies and outcomes of prenatal diagnosis for osteogenesis imperfecta: a review of biochemical and molecular studies completed in 129 pregnancies. *Prenat Diagn* 1997;17(6):559-70.