

Ciddi bir yakınması olmaksızın başvuran üç aylık kız çocuğu A theree month-old baby girl without any serious complaint

Şit Uçar, Pelin Zorlu, Gülseren Şahin
Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Ankara, Türkiye

Olgu bildirisi

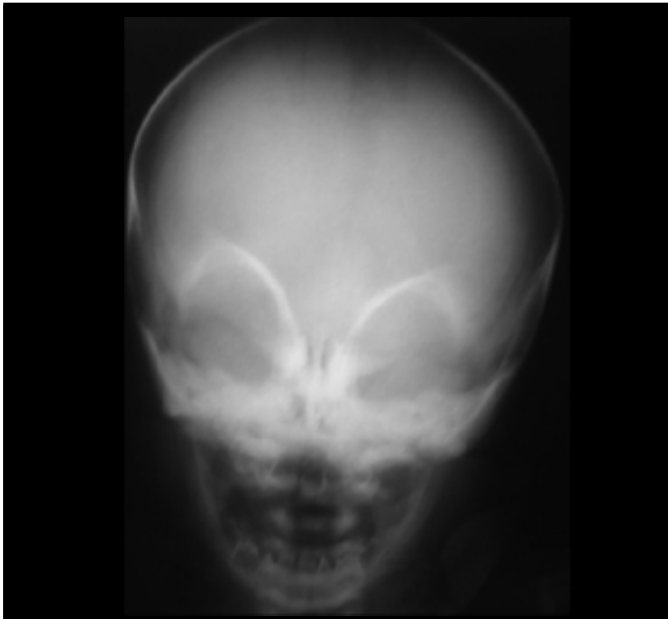
Ciddi bir yakınması olmaksızın, sadece huzursuzluk ve bir hekimin kalbinde üfürüm duyması nedeniyle getirilen hastanın, aralarında üçüncü dereceden akrabalık olan ailenin ikinci çocuğu olduğu, miadında, 3 500 gr, normal yolla, hastanede doğduğu ve perinatal sorununun olmadığı öğrenildi. Sağlıklı bir kardeşi olan olgunun ailesinde önemli bir hastalık öyküsü yoktu.

Muayenesinde genel durumu iyi, bilinci açık, vücut ağırlığı 4 300 gr (50-75p), boyu 56 cm (50-75p), baş çevresi 37 cm (25-50p), vücut sıcaklığı 36,8°C, solunum sayısı 60/dak, nabızı 136/dak ve ön fontaneli 4x3 cm bulundu. Dinlemekle mezokardiyak odakta 1-2 /6 sistolik üfürüm duyuldu. Karaciğer 3 cm, dalak 3 cm ele geliyordu ve diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

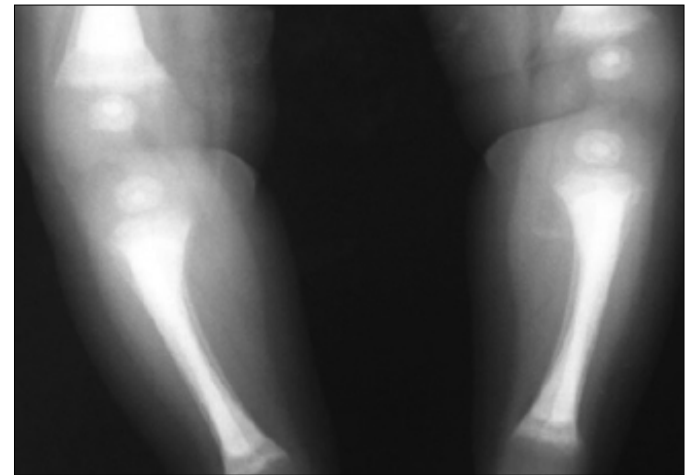
Tam kan sayımında hemoglobin 9,5 g/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 85,6 fL, lökosit sayısı 27,9x10³ /mm³, trombosit sayısı 93x10³ /mm³; periferik yaymada lökoeritroblastoz, ikili ve üçlü trombositler saptandı. Biyokimya tetkiklerinde aspartat aminotransferaz (AST) 196 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 87 U/L, kalsiyum 8,4 mg/dL, fosfor 1,85 mg/dL, alkalen fosfataz 2126 U/L bulunurken böbrek işlev testleri, total protein, albümin ve diğer elektrolitleri normal bulundu. 25-OH kolekalsiferol düzeyi 16 ng/mL (10-40 ng/mL), parathormon düzeyi 316 pg/mL (11-68 ng/mL) bulundu. Kemik iliği çok az alınabildi ve hiposelüler idi.

Üfürümü nedeniyle çekilen ekokardiyografisi normal bulundu. Karın ultrasonografisinde fazla olmayan karaciğer-dalak büyüklüğü izlendi. Tam idrar tetkiki, CRP, tiroid işlev testleri, B12 vitamini, folik asit, Ig G, M, A, E, C3, C4, HBV, HCV, HIV, CMV, EBV, TORCH, idrar ve kan aminoasitleri, "tandem mass", idrarda organik asit, laktat ve pürüvat düzeyleri normal bulundu.

Hastaya ayrıca kafa (Resim 1) ve uzun kemik grafisi (Resim 2) çekildi.



Resim 1.



Resim 2.

Resim 1. Olgunun kafa grafisi

Resim 2. Olgunun bacak grafisi

Tanı -Tartışma

Süt çocukluğu malin osteopetroz ve raşitizm

Hiposelüler kemik iliği, ileri derecede yoğun uzun kemik görünümü ve yine kafa grafisinde ileri derecede yoğun gözlük şeklindeki kemik görünümü osteopetroz tanısını koydurdu.

İlaveten çok yüksek alkalin fosfataz düzeyi ve uzun kemik metafizlerinde görülen genişleme, fırçalanma ve çanaklaşma görünümü nedeniyle de evre iki raşitizm tanısı konuldu.

Raşitizm açısından hasta tedaviye alındı; ancak osteopetroz tedavisi için kemik iliği nakli planlanmasına rağmen uygun verici bulunamadı ve hasta destek tedavisiyle izleme alındı.

İzlem süresinde dört aylıkken ateşsiz yaygın tonik nöbet geçirmesi nedeniyle çekilen elektroensefalografi sonucu epilepsi tanısı aldı ve tedavi başlandı. Görsel ve işitsel uyarlılmış potansiyeller normaldi. Sekiz aya kadar olan izlemlerinde hastanın karaciğer ve dalak boyutları arttı. Düşük trombosit, düşük hemoglobin ve yüksek lökosit düzeyleri devam etti Steroid ve transfüzyonlarla destek yapıldı. Alkalin fosfataz düzeyi yüksek (1152U/L) devam etti. Ayrıca hastada optik atrofi ve sese karşı tepkide azalma gelişti ve psikometrik gelişim testleri geri bulundu.

Olgu halen destek tedavisiyle izlenmektedir.

Tartışma

Osteopetroz, osteoklastik aktivitedeki azalma ya da bozukluk neticesinde yaygın osteoskleroz ile seyreden, 1/200 000 oranında görülen, otozomal çekinik (resesif), ancak bir formunda baskın (dominan) geçişli bir hastalıktır. Osteoklastların kemik resorpsiyonundaki yetersizliği sonucu kemiklerde yoğunluk artışı gelişir. Artan kemik dokusu tarafından kemik iliği boşluğunun giderek daraltılmasına bağlı olarak kemik iliği hipoplazisi, ilerleyici pansitopeni, bunları karşılamak için ekstramedüller hematopoez ve sonucunda karaciğer-dalak büyüklüğü gözlenir (1,2). Süt çocukluğu malin osteopetroz tanısı doğumu takip eden aylarda konur ve kemik iliği nakli şansı olmayan hastalar genellikle iki yıl içinde kaybedilir (2-4).

Anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali, makrosefali ve daha ileri dönemde görme ve işitme kaybı ve büyüme geriliği hastalığın sık rastlanan bulgularıdır (2,4). Hastada trombositopeni ve belirgin lökoeritroblastoz nedeniyle yetersiz eritropoez yapan nedenler irdelendi. Hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni ve hiposelüler kemik iliği beraberinde artmış kemik yoğunluğu saptanmıştı. Kemikte yoğunluk yanında metafizlerde kemikleşme bozukluğuna bağlı 'kemik içinde kemik' görüntüsü vardı ve kafa grafisinde gözlük şeklindeki yoğunluk artışı görülüyordu

(Resim 1,2). Bu bulgularla hastaya 'süt çocukluğu malin osteopetroz' tanısı konuldu.

Osteopetrozun klinik olarak üç tipi tanımlanmıştır: a) Süt çocukluğu malin osteopetrozu b) Süt çocukluğu ara (intermediate) osteopetrozu c) Erişkin benin osteopetrozu.

İlk iki tip otozomal çekinik, erişkin tipi ise otozomal baskındır. Bu klinik formlar osteoklast işlev bozukluğuyla belirlenen genetik bozukluğun heterojenitesiyle ilişkilidir (2,5).

Süt çocukluğu malin osteopetrozu ölümcüldür ve ciddi kemik iliği yetersizliği ve pansitopeni ile seyreden (2,5,6). Erken dönemde hepatosplenomegali ve sitopeninin hızla geliştiği olgumuz bu gruba girmektedir.

Hastalıkta sklerotik kemik dokusu basısına bağlı olarak kafa çiftleri etkilenir ve hastalarda görme ve/veya işitme kayıpları, yüz felci gelişebilir. İlaveten hidrosefali, konvülsiyonlar, zekâ geriliği oluşabilir. Olguda yapılan uyarlılmış potansiyeller incelemesi iki aylıkken normal bulundu. Ancak takibinde konvülsiyon geçirmesi, iki taraflı optik atrofi izlenmesi, ve gerek görsel gerekse işitsel uyarlılmış potansiyellerin bozulması sinir basısı ile ilişkilendirildi.

Osteopetrozda kalsiyum metabolizma bozuklukları olduğu bilinmektedir (10). Osteoklastların işlevi bozuk olduğundan, vücutta yeterli kalsiyum ve fosfor olmasına rağmen yeni oluşan kemiğin mineralizasyonu için yetersiz kalır ve raşitizm gelişir. Olguda kalsiyum normal, fosfor düşük, alkalin fosfataz yüksek, 25-OH kolekalsiferol alt sınırdadır, parathormon düzeyi artmış, uzun kemiklerin ucunda çanaklaşma, metafizde genişleme tespit edilerek raşitizm tanısı kondu. Osteopetroz ile birlikte görülebilen bu çelişkili durum, literatürlerde de belirtildiği gibi "osteopetrorikets" olarak adlandırılmaktadır (2,11,12).

Radyografik olarak kortikomedüller sınır olmaksızın kemik yoğunluğunda artışı, metafizlerde genişleme, "kemik içinde kemik" veya "kemik içi fenomeni" görülür ki bu durum bizim olgumuzda da vardı (1,2,5,13).

Osteopetrozda tek iyileştirici tedavi yöntemi erken dönemde kemik iliği naklidir (2,3,14). Bu nedenle olgunun ailesinin HLA doku tiplendirilmesi yapıldı. Ancak uygun doku örneği bulunamadı ve destek tedavisi ile takibe alındı.

Süt çocukluğu malin osteopetrozda, yaşamın ilk iki yılında ölüm oranı yüksektir. Tedavisiz olguların %70'i ilk beş yılda enfeksiyon, anemi ve kanama nedeniyle kaybedilirler. Kortikosteroidler, yüksek doz kalsitriol, eritropoetin ve γ -interferon uygulanan destek tedavileri arasındadır. Steroidlerin yüksek dozda kemik yoğunluğunu azaltırken, düşük dozda transfüzyon ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir (2,15). Bu nedenle olguya 2 mg/kg/gün dozunda prednizolon başlandı. Yüksek doz kalsitriol, osteoklastların kemik yıkımı işlevini uyandır ve osteoklast değişimini artırır. γ -interferon, kemik rezorpsiyonunu artırarak ilerlemeyi yavaşlatmaktadır (2,5,8).

Doğuştan raşitizm ile birlikte osteopetroz varlığında, kısa süreli yüksek doz D vitamini desteği önerilmektedir. Bunun yanında doğuştan olmayan raşitizmin olduğu osteopetroz olgularında yüksek doz D vitamini kullanımını tartışmalıdır. Yüksek doz D vitamini ile kalsifikasyon ve dolayısıyla sinir sıkışmaları olasılığının artacağı belirtilmiştir

(1,2,12,16). Olgumuzda tespit edilen evre 2 raşitizm nedeniyle 2 000 U/gün dozunda 25-OH D3 vitamini bir ay süreyle uygulandıktan sonra 400 U/gün dozunda koruyucu D vitamini ile devam edildi.

Sonuç olarak, süt çocukluğu döneminde sitopeni, karaciğer-dalak büyüklüğü, görme ve/veya işitme kaybı ile gelen hastalarda osteopetroz ayırıcı tanıda düşünülmeli ve kemik grafileri çekilmelidir. Raşitizm osteopetroz ile birlikte görülebilir. Osteopetrozun erken tanınması kemik iliği naklinin başarısını arttıracaktır.

Kaynaklar

1. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. N Engl J Med. 2004;351(27):2839-49.
2. Del Fattore A, Peruzzi B, Rucci N, et al. Clinical, genetic, and cellular analysis of 49 osteopetrotic patients: implications for diagnosis and treatment. J Med Genet 2006; 43: 315-25.
3. Eapen M, Davies SM, Ramsay NK, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. Bone Marrow Transplant 1998; 22: 941-6.
4. Shapiro F. Osteopetrosis. Current clinical considerations. Clin Orthop Relat Res 1993; (294): 34-44.
5. Filho AM, de Castro Domingos A, de Freitas DQ, et al. Osteopetrosis: a review and report of two cases. Oral Dis 2005; 11: 46-9.
6. Luzzi V, Consoli G, Daryanani V, et al. Malignant infantile osteopetrosis: dental effects in paediatric patients. Case reports. Eur J Paediatr Dent 2006; 7: 39-44.
7. Ocal G, Berberoglu M, Adiyaman P, et al. Osteopetrosis, renal tubular acidosis without urinary concentration abnormality, cerebral calcification and severe mental retardation in three Turkish brothers. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 1671-7.
8. Steward CG. Neurological aspects of osteopetrosis. Neuropathol Appl Neurobiol 2003; 29: 87-97.
9. Cummings TJ, Proia AD. Optic nerve compression in infantile malignant autosomal recessive osteopetrosis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2004; 41: 241-4.
10. Chen CJ, Lee MY, Hsu ML, et al. Malignant infantile osteopetrosis initially presenting with neonatal hypocalcemia: case report. Ann Hematol 2003; 82: 64-7.
11. Kaplan FS, August CS, Fallon MD, et al. Osteopetrorickets. The paradox of plenty. Pathophysiology and treatment. Clin Orthop Relat Res 1993;(294): 64-78.
12. Datta V, Prajapati NC, Kamble M, et al. Osteopetrorickets. Indian Pediatr 2000; 37: 98-9.
13. Kocher MS, Kasser JR. Osteopetrosis. Am J Orthop 2003; 32: 222-8.
14. Kadota RP, Smithson WA. Bone marrow transplantation for diseases of childhood. Mayo Clin Proc 1984; 59: 171-84.
15. Iacobini M, Migliaccio S, Ruggini M, et al. Apparent cure of a newborn with malignant osteopetrosis using prednisone therapy. J Bone Miner Res 2001; 16: 2356-60.
16. Stoker DJ. Osteopetrosis. Semin Musculoskelet Radiol 2002; 6: 299-305.