

Gebelik Sonrası Vertebral Kırıklarla Ortaya Çıkan Osteogenesis İmperfekta ve Siklik Etidronat Tedavisi: Olgu Sunumu

Osteogenesis Imperfecta Presented with Vertebral Fractures After Pregnancy and
Treatment with Cyclical Etidronate: A Case Report

Cengiz Bahadır*, Özbil Korkmaz*, Zerrin Şahin*

ÖZET

Osteogenesis imperfekta(Oİ) düşük kemik kütlesi ve artmış kemik kırılabilirliği ile karakterize konjenital bir iskelet bozukluğudur. Artmış kemik kırılabilirliği nedeniyle kırıklar sıklıkla çocukluk çağında ortaya çıkar ve yaş ile azalır. Erişkin Oİ'li hastaların tedavisine dair sadece birkaç çalışma bildirilmiştir.

Olgumuz bebeğini kaldırırken ciddi sırt ağrısı ortaya çıkan 27 yaşında kadın hastaydı. Hasta çocukluğunda çok sayıda uzun kemik kırığı geçirmişti. Manyetik Rezonans Görüntülemeye torakal 10 ve 12. vertebralarda kompresyon kırıkları tespit edildi. Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) hem femur hem de omurgada belirgin şekilde düşük kemik mineral yoğunluğu'nu (KMY) gösterdi. Mavi sklera, geçirilmiş çok sayıda kırık, pozitif aile öyküsü ve düşük kemik kütlesi temel alınarak hastaya Osteogenesis imperfekta Tip I tanısı konuldu. Hasta siklik etidronat, kalsiyum ve vitamin D ile bir yılı aşkın süre tedavi edildi. Tedavi süresince yeni kırık gözlenmedi. Bir yıl sonunda bel ve proksimal femur KMY'ü anlamlı derecede artmış olarak tespit edildi. Hastamız siklik etidronat, kalsiyum ve vitamin D kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Etidronat adult Oİ hastalarında kullanılabilir bir tedavi gibi gözükmektedir. Bununla beraber etidronat tedavisi için en iyi tedavi rejimi ve uzun dönem sonuçları bilinmemektedir.

Anahtar kelimeler: Osteogenesis imperfekta, kompresyon kırığı, etidronat.

SUMMARY

Osteogenesis imperfecta(OI) is a congenital skeletal disorder characterized by low bone mass and increased bone fragility. Fractures due to increased bone fragility occur frequently in childhood and decrease with age. Only a few studies have been reported regarding the treatment of adult patients with OI.

Our case was a 27 year old woman with severe back pain occurred when she was lifting her baby. The patient had experienced multiple fractures of long bones by her childhood. Compression fractures at thoracal 10 and 12 vertebrae were found on Magnetic Resonance Imaging. Dual energy X-ray absorptiometry(DEXA) showed that markedly decreased bone mineral density(BMD) both at lumbar spine and femur. The diagnosis of OI type I was based on the findings of blue sclera, antecedent multiple fractures, positive family history and low bone mass. Patient was treated with cyclical etidronate, calcium and Vitamin D over a year. No new fractures were observed during the treatment period. Lumbar and proximal femur BMD's were found to be significantly increased at the end of one year.

Our case was treated successfully with combination of cyclical etidronate, calcium and vitamin D. Etidronate would seem to be available treatment for adult patients with OI. However, the best treatment regimen and the long-term outcomes of etidronate therapy are unknown.

Key words: Osteogenesis imperfecta, compression fracture, etidronate

GİRİŞ

Osteogenesis imperfekta kemik kütlesinde azalmaya neden olan kalıtsal bir hastalıktır. Tip I kollajendeki

alfa 1 ve alfa 2 polipeptid zincirlerini etkileyen mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Bu hastalık sıklıkla patolojik kırıklar, mavi sklera, dental anomaliler (dentinogenezis imperfekta), progressif işitme kaybı ve aile öy-

(*) Haydarpaşa Numune Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

küsünün varlığıyla tanınır (1). Gen prevalansı, 100000 kişide 4-5 olarak hesaplanmıştır. Bu oran geç tanı konan hafif olgular veya yaşamın ilerki dönemlerinde tanı alan olguların sayısı nedeniyle gerçekte olduğundan daha düşük olabilir (2). Hastalığı en ağır formu; in utero , doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra ölüme neden olur. Hafif ve orta şiddetteki formların seyirleri değişkenlik gösterir. Kadınlar gebelik boyunca ve menopoz sonrası kırığa daha yatkın hale gelirler. Hastalığın hafif varyantlarına sahip ailelerden gelen kadınlarda ise menopoz sonrasına kadar kırık gelişmeyebilir (1). Osteogenesis imperfektalı çocuk hastalarda antieozorbif ajanlarla yapılmış olumlu sonuçlar bildiren çok sayıda araştırma vardır (3,4,5,6,7,8). Ama özellikle erişkinlerde yapılmış çalışma çok sınırlı sayıda olup daha çok olgu sunumları şeklindedir (9,10,11). Bunda ilerleyen yaşla beraber kırıkların azalması da rol oynamaktadır. Bu sunumda erişkin yaşta vertebral kırıklarla ortaya çıkan osteogenesis imperfektalı bir hasta ve tedavisi ilgili literatür ışığında değerlendirilmiştir.

OLGU

27 yaşındaki bayan hastanın bize başvurmadan 3 hafta öncesinde hafif şekilde başlayan sırt ağrıları varmış. İki hafta sonra bebeğini kaldırırken sırt ağrısı çok şiddetlenmiş. Bunun üzerine kliniğimize başvuran hastanın ilk muayenesinde paravertebral



Resim 1: Dorsal spinal MR görüntüsü.

kaslarda şiddetli spazm olduğu gözlemlendi. Anamnezde ağrının ayakta durmakla, omurga hareketleriyle ve nefes alıp vermekle şiddetlendiği tespit edildi. Dorsal ve lomber omurga hareketleri her yöne ileri derecede kısıtlı ve ağrılıydı. Hastanın nörolojik muayenesinde anormallik tespit edilmedi. Çekilen 2 yönlü dorsolomber vertebra grafisinde T10 ve T12 dorsal vertebra korpuslarında yükseklik kaybı saptandı. Hastanın dorsal spinal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) T10 vertebra korpusunda yaklaşık 1/2, T12 vertebra korpusunda yaklaşık 1/3 yükseklik kaybı tespit edildi (Resim 1). Bu bulgulara T10 vertebra alt, T12 ve T11 vertebra üst yarısında ve T11 vertebra üst end-plate'inde medüller ödem eşlik ediyordu (Resim 2). Dual Emission X-ray Absorptiometry (DEXA) yöntemi ile lomber L1-L4 vertebralardan ve proksimal femur düzeylerinden kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüldü. Ölçümlerde Osteocore III cihazı kullanıldı. Hem lomber vertebra hemde her iki proksimal femur KMY değerleri düşük tespit edildi (Tablo 1). Vertebra KMY'ndeki düşüklük femur değerlerine oranla çok daha belirgin ve ileri düzeydeydi. Hasta sorgulandığında küçükken bir çok defalar kol ve bacak kemiklerinden kırık geçirdiğini ifade etti. Ailesi sorgulanan hastanın babasından da küçükken geçirilen çok sayıda kırık hikayesi olduğu tespit edildi. Hastanın babasından DEXA ile yapılan ölçümlerde de KMY belirgin düşük tespit edildi. Hastanın skleresindeki mavilik de bir diğer dikkat çekici bulguydu. Hastaya küçükken geçirilmiş kırıklar, pozitif aile öyküsü, ileri derecede düşük KMY ve mavi sklere bulguları ışığında Osteogenesis Imperfektalı (OI) Tip I (otozomal dominant) olarak tanı kondu. Hastanın diğer metabolik kemik hastalıkları



Resim 2: MR'da medüller ödem görüntüsü.

ve olabilecek sistemik hastalıklara yönelik yapılan ilk biyokimyasal ve hormonal tetkiklerinde serum fosfor düzeyindeki hafif yükseklik dışında belirgin bir anormallikle karşılaşmadı (Tablo 1). Hastanın tedavisi için başlangıçta şiddetli ağrılar nedeniyle kalsitonin nasal sprey 200 IU/gün, nonsteroid anti-inflamatuar, kalsiyum 1000mg/gün ve D vitamini 400IU/gün verildi. Medikal tedaviye ek olarak fizik tedavi uygulamalarından yararlandı. Hastanın ağrıları yaklaşık bir ay içerisinde progresif olarak azaldı. Ağrılar tamamen geçtiğinde kalsitonin tedavisi kesilerek siklik etidronat (400 mg/gün 3 ayda bir 15 gün boyunca), kalsiyum (1000 mg/gün) ve Vitamin D (400 IU/gün/2,5 ay boyunca) tedavisine geçildi. Hasta 18 aydır takip edilmekte olup bu süre zarfında şikayet ve herhangi yeni bir kırık gelişimi olmadı. Tedavi başlangıcından 12 ay sonra çekilen lomber ve proksimal femur KMY'nda anlamlı artış tespit edildi (Grafik 1). Serum fosfor seviyesi 2. ayda normale döndü ve 12.ay sonunda da normal limitlerdeydi.Serum ALP seviyesi başlangıca

göre hafif düşük bulundu. Bir yıl sonunda KMY, serum fosfor ve ALP düzeyleri hariç diğer parametrelerde anlamlı değişiklik tespit edilmedi (Tablo 2).

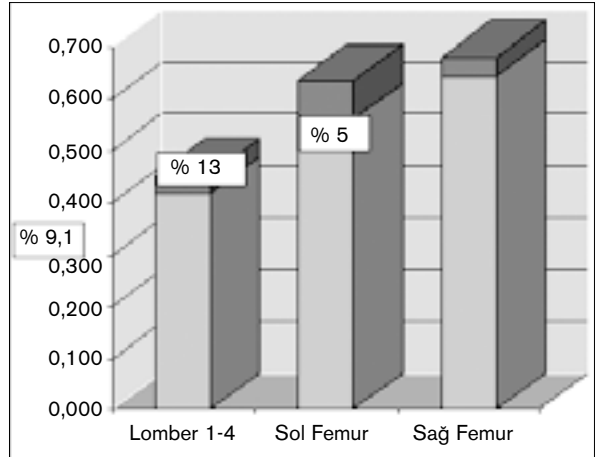
TARTIŞMA

Osteogenesis imperfekta intrauterin ve doğum sonrası ölümlere yol açan ağır formları hariç pek çok hasta kırıklar sonucu oluşan defomitelere rağmen başarılı bir hayat sürebilmektedir. Orta şiddette hastalığı olanlar, kırıkların azaldığı puberte sonrası nadiren tedaviye ihtiyaç duyabilirler. Ancak kadın hastalar için, kırıkların artış gösterdiği gebelik ve menapoz sonrası dönemde özellikle dikkatli olunmalıdır. Bizim olgumuzda da kırksız geçirilen sekiz yıl sonrasında hamileliğin hemen arkasından kırık gelişmiş olması bu bilgiyi destekler niteliktedir.

Pek çok kırık yalnızca hafifçe yer değiştirip , pek az yumuşak doku ağrısına neden olur. Bu nedenle hafif bir alçılamaı takiben bir veya iki haftalık minimal destek veya traksiyonla tedavi edilebilirler (1). Araştırmalar kırıkların bebeklik çağında ortaya çıktığı orta ve ağır dereceli hastalar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Son yıllarda çocuk hastaların tedavisinde pamidronatla yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. Yapılan ça-

Tablo 1: Hastanın tanı konulduğunda kemik mineral yoğunluğu sonuçları ve biyokimyasal profili.

	KMY (gr/cm2)	Z Skoru
Total L1-L4	0,417	-4,42
Femur Boynu(sol)	0,559	-2,32
Femur Boynu(sağ)	0,644	-1,65
Labaratuvar	Sonuç	normal
Serum		
ALP(IU/L)	78	(38-126)
kalsiyum(mg/dl)	10	(8,4-10,2)
Fosfor(mg/dl)	5,3	(2,7- 4,5)
Kalsitonin (pg/ml)	<10	(<50)
FT3(pmol/L)	6,33	(3-9)
FT4(pmol/ml)	12,66	(9-25)
T3 (ng/ml)	1,48	(0,6-1,95)
T4 nmol/ml)	124,57	(58-174)
TSH(uUnit/ml)	0,77	(0,3-4)
PTH-C Ter(ng/ml)	0,5	(0,4-1,4)
PTH	44,1	12-72
Serbest kortizol	11	N
Homosistein	7,73	<12



Grafik 1: Lomber ve her iki femur boynu KMY'nun 1 yıllık tedavi ile değişimi.

Tablo 2: Bir yıllık tedavi sonunda KMY ve biyokimyasal göstergelerdeki değişim.

Parametre	Başlangıç	12 . ay	% artış
Sağ Femur Boynu KMY	0,644	0,682	%5,9
Sol Femur Boynu KMY	0,559	0,636	%13,7
Lomber L1-4 KMY	0,417	0,455	% 9,1
Kalsiyum (mg/dl)	10	9,4	
Fosfor (mg/dl)	5,3	4,2	
ALP(IU/L)	78	71	
PTH (ng/dl)	44,1	41,3	

İşmaların hemen hepsinde pamidronat tedavisi etkin ve güvenli bulunmuştur (3,4,5,6,7). Dimeglio ve arkadaşlarının oral alendronat ve pamidronati kıyasladıkları çalışmalarında her iki ajanın da KMY'nu artırdığını tespit etmişlerdir (8). Bununla beraber çocuk hastalarda oral tedavinin uygulama zorluğu düşünüldüğünde intravenöz uygulamaya imkan veren pamidronat kullanımı öne geçmektedir. Kullanım kolaylığı açısından değerlendirildiğinde hastamızda alendronat tercihinin daha doğru olduğu düşünülebilir. Bununla beraber etidronati tercihimizin sebebi hastanın tedavisini başlattığımız tarihte yaptığımız literatür araştırmasında erişkin osteogenesis imperfekta tedavisine yönelik sadece etidronatla yapılmış olgu çalışması bulabilmemizdi. Uyguladığımız tedavinin birincil amacı, vertebra kemik yoğunluğu ileri derecede düşük olan hastada oluşabilecek kompresyon kırıklarını önlemektir.

Bifosfonatların oral verilmesinin yetişkin osteogenesis imperfekta hastalarda kemik kütlesini arttırdığı ve kırıkları azalttığı belirtilmekle beraber çalışma sayısı çok sınırlıdır. Iwamoto ve arkadaşlarının alendronat kullanılarak tedavi ettiği olgularında 18 aylık tedavi ile KMY'nun anlamlı derecede arttığını ve yeni kırık gelişmediğini bildirmişlerdir (10). Benzer sonuçlar Iwamoto'nun bir diğer vakasında etidronat ve alfacalsidiol tedavisi ile elde edilmiştir (11). Bizde Iwamoto ve arkadaşlarının olgusunu esas alarak başlattığımız siklik etidronat tedavisi sonunda benzer sonuçlar elde ettik. Osteogenesis imperfekta hastalarda da osteoporozda olduğu gibi hem etidronat hem de diğer antirezorptif ajanlarla kemik döngüsünün biyokimyasal parametrelerinde değişim bildirilmektedir (3,9,10,11).

Osteogenesis imperfektanın bir çeşit genetik osteoporoz olduğu düşünüldüğünde erişkin osteogenesis imperfekta hastalarda kırıkların oluşmasında asıl hastalığa eklenmiş çevresel faktörlerin artırıcı rolü olabilir. Daha önce sadece uzun kemiklerinde kırık anemnezi olan hastada spinal osteoporoz bulgusu olan vertebral kompresyon kırığının ortaya çıkması bu teoriyi desteklemektedir. Hastamızda sekiz yıl aradan sonra vertebral kompresyon kırığının hamileliğin hemen arkasından ortaya çıkmasında hamilelik süresince doğal olarak artan kalsiyum ihtiyacının yeterince karşılanmamasının rolü var gibi gözükmektedir.

Osteogenesis imperfekta zaten nadir olduğu ve bunların erişkin yaşa geldiklerinde kırıkların azalmasına bağlı olarak doktora başvurmadıkları gözönüne alındığında çok sayıda hasta ile araştırma yapılmasının zorluğu anlaşılabilir. Zaten şu anki literatürde çok sayıda erişkin osteogenesis imperfekta hastada yapılmış bir tek çalışma vardır. Adami ve arkadaşlarının

yaptığı bu çalışma yeni bir bifosfonat olan neridronatla yapılmış ve olumlu sonuç bildirilmiştir (9).

Sonuç olarak kalsiyum ve vitamin D ile kombine edilen siklik etidronat tedavisi osteogenesis imperfekta erişkin hastamızda KMY'nu artırmıştır. Bu artışın kırık riskini de azaltması kuvvetle muhtemeldir. Hastamız şu anda 18 aydır izlenmekte olup yeni kırık gelişmemiş olması da bu tezimizi desteklemekte ve literatür bilgisi ile örtüşmektedir. Bu konuda çok sayıda olguyu kapsayan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Preckop DJ, Kuivaniemi H. Disorders of intermediary metabolism. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Long DL, Lameson JL, ed. New York, McGraw Hill. 2001:2345-2320.
2. Shapiro JR, Rowe D. Heritable disorders of structure proteins. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. In: Jr. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, Ruddy S, ed. Pennsylvania, Elsevier Saunders 2000:1547-1560.
3. DiMeglio LA, Ford L, McClintock C et al. Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004;35(5):1038-45.
4. Grissom LE, Kecskemethy HH, Bachrach SJ et al. Bone densitometry in pediatric patients treated with pamidronate. *Pediatr Radiol* 2005;18:156-61.
5. Adıyaman P, Ocal G, Berberoglu M, et al. The clinical and radiological assessment of cyclic intravenous pamidronate administration in children with osteogenesis imperfecta. *Turk J Pediatr*. 2004;46(4):322-8.
6. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H et al. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics* 2003 :111(5 Pt 1):1030-6
7. Arikoski P, Silverwood B, Tillmann V et al. Intravenous pamidronate treatment in children with moderate to severe osteogenesis imperfecta: assessment of indices of dual-energy X-ray absorptiometry and bone metabolic markers during the first year of therapy. *Bone* 2004 :34(3):539-46
8. Dimeglio LA, Ford L, McClintock C et al. Comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005 :18(1):43-53.
9. Adami S, Gatti D, Colapietro F et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2003 :18(1):126-30.
10. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Effect of treatment with alendronate in osteogenesis imperfecta type I: a case report. *Keio J Med*. 2004;53(4):251-5.
11. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S et al. Effects of cyclical etidronate with alfacalcidol on lumbar bone mineral density, bone resorption, and back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 2003;8(4):532-7.