

Opsismodisplazi ve tubülopati birlikteliği: Bir vaka takdimi

Ali Bülbül¹, Hülya Kayserili², İlımay Bilge³, Nurçin Saka⁴,
Memnune Yüksel Apak⁴, Feyza Darendeliler⁴

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ¹Pediatrici Uzmanı, ²Tıbbi Genetik Doçenti, ³Pediatrici Doçenti,
⁴Pediatrici Profesörü

SUMMARY: Bülbül A, Kayserili H, Bilge I, Saka N, Apak MY, Darendeliler F. (Department of Pediatrics, İstanbul University İstanbul Medical Faculty, İstanbul, Turkey). Opsismodysplasia with tubulopathy: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 242-246.

Opsismodysplasia is a very rare disorder which causes a serious retardation of developing skeleton. Underdeveloped trabecular ossification, no carpal ossification centers and facial dysmorphism are cardinal features of the syndrome. Cartilage of metaphysis is hypertrophic and abnormal high level type I collagen antibodies can be found in this region. There are only 16 previously published cases. We here present a seven-year-old female who was referred with serious retardation of ossification and with no epiphysis development. Hypophosphatemia secondary to tubulopathy was determined as a second major finding. Our case will be the first reported case of this rare disorder associated with hypophosphatemia.

Key words: opsismodysplasia, tubulopathy.

ÖZET: Opsismodisplazi iskelet sisteminin gelişiminde ağır gerilik ile giden, seyrek görülen bir hastalıktır. Trabeküler kemiklerde ossifikasyonun geri kalması, karpal kemiklerin nukleuslarının olmaması ve fasiyal dismorfizm hastalığın özelliğidir. Metafizler kıkırdak dokuda hipertrofi ile beraber bu bölgede artmış tip 1 kollajen antikorları vardır. Günümüze kadar 16 vaka bildirilmiştir. Ağır ossifikasyon geriliği ve epifiz gelişiminin olmaması ile opsismodisplazi tanısı alan yedi yaşındaki kız hastada ilk kez tubülopatiyeye bağlı hipofosfatemi birlikteliği saptandı. Vakamız seyrek görülen opsismodisplazinin, hipofosfatemi ile birlikteliği tanımlandığı için sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: opsismodisplazi, tubülopati.

İlk kez 1977'de Zonana ve arkadaşları¹ tarafından tanımlanan ve 1982'de Maroteaux ve arkadaşları² tarafından adlandırılan "opsismodisplasia" seyrek görülen bir hastalık olup, bugüne kadar 16 vaka bildirilmiştir. Hastalık adını gecikmiş matürasyon anlamına gelen Yunanca kökenli "opsismo" teriminden almaktadır. Hastalığın tanısı klinik ve radyolojik bulgulara dayanır, ancak immünohistokimyasal ve histopatolojik bulgular tanı için yardımcıdır^{3,4}.

Doğumda gözlenen bulguları rizomelik kısalık, küçük el ve ayaklar ile sosis şeklinde el parmaklarıdır. Geniş fontanel, belirgin alın yapısı, basık burun kökü, küçük ve antevort burun delikleri ve uzun filtrum karakteristik bulgularıdır. Özgün radyolojik bulguları, kemik gelişiminin çok geri olması, el ve ayak kemiklerinde kısalık, metafizlerin konkav ve ince

olması olarak sıralanabilir. Bazı hastalarda distal femur ve proksimal tibiada ağır ossifikasyon kaybı ve karpal kemik nukleuslarının olmadığı gözlenebilir. Motor gelişim geriliği görülürken, mental gelişim normaldir. Hastalar sıklıkla pulmoner enfeksiyonlar nedeniyle erken yaşta kaybedilmektedir⁴. Otozomal resesif kalıtım ile geçtiği düşünülmektedir (OMIM 258480)^{3,4}.

Bugüne kadar opsismodisplazi ile hipofosfatemi birlikteliği gözlenmemiş olup bu yazıda böyle bir vaka sunulmuştur.

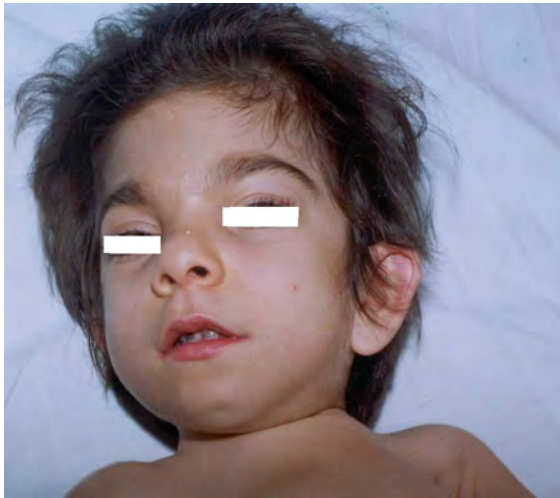
Vaka Takdimi

Yedi yaşındaki kız hasta, 4-5 yıldır fark edilen büyüme gelişme geriliği ve yürüyememe şikayeti ile kliniğimize getirildi. Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan anne-babanın yaşayan

dördüncü çocuğu olduğu; 14, 16 ve 18 yaşlarında sağlıklı üç kardeşi bulunduğu öğrenildi.

Yirmidokuz haftalık iken preterm olarak normal spontan doğum ile 1950 gr ağırlığında doğdu; doğduğunda kaş, kirpik ve tırnaklarının olmadığı, kollarının, bacaklarının ve parmaklarının kısa olduğu, her iki dirsek ekleminde hareket kısıtlılığı ve karın şişliği olduğu; dokuz aylık iken başını tuttuğu, bir yaşında oturduğu, iki yaşında yürümeye başladığı ikibuçuk yaşında iki kez düştükten sonra tekrar yürüyemediği ifade ediliyordu. Birbuçuk ay anne sütü almış daha sonra hazır mama ile beslenmişti. Birbuçuk yaşında konuşmaya başlamış, iki yaşında ilk dişi çıkmıştı. Dokuz, ondokuz ve yirmidokuz aylık iken üç kez febril konvülsiyon geçirmişti. Aile büyüme gelişme geriliği şikayeti ile ilk kez ikibuçuk yaşında bir hastaneye başvurmuş ve doğumdan kalça displazisi olduğu söylenerek ameliyat önerilmiş, ancak aile ameliyatı yaptırmamıştı. Büyüme gelişme geriliği nedeniyle birçok kez sağlık kuruluşlarına başvuran aile inceleme ve tedavilerden fayda görmemişti.

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 10.200 gr, boyu 78 cm, baş çevresi 48 cm, oturma yüksekliği/boy 0.64 cm, kulaç uzunluğu 60 cm (ortalama boy yaşından -16 cm) idi. Yüz görünümü kaba, ancak zekası normal idi. Seyrek, kalın telli saçları, çıkık alın, belirgin burun kökü ve uzun filtrumu vardı. Damak yüksek ve dar, kulaklar belirgin ve antevort yerleşimli idi (Şekil 1). Toraks dar ve çan



Şekil 1. Yüz görünümü: kalın telli saçlar, çıkık alın, belirgin burun kökü, uzun filtrum mevcut, kulaklar belirgin ve antevort yerleşimli.

şeklinde idi. Göğüste pektus karinatus ve pektoral kaslarda hipoplazi saptandı (Şekil 2). El ve ayak parmakları kısa, geniş ve künttü (Şekil 3). Her iki el bileğinde radial deviasyonu, her iki ayak bileği eklemlerinde şişlik ve içe deviasyonu vardı. Kalça, diz, dirsek ve el bileği eklemlerinde özellikle ekstansiyonda olmak üzere tüm hareketlerde kısıtlılık saptandı. Karın aşırı şiş, ön karın kasları hipoplazik ve barsak ansları ele geliyordu. Kan basıncı 100/70 mm/Hg, kalp tepe atımı 108/dk, ritmik olarak değerlendirildi. Karaciğer midklaviküler hatta 1cm, dalak 2 cm ele geliyordu. Derin tendon refleksleri azalmıştı; hipotoni vardı. Kranial sinir işlevleri normal olarak saptandı.

Bulguları ile hastada kas ve iskelet sisteminde zedelenmeye neden olan hastalıklar arasında ön planda iskelet displazileri, kemik yapım



Şekil 2. Toraks dar ve çan şeklinde, pektus karinatus deformasyonu ve pektoral kaslarda hipoplazi görülmektedir.



Şekil 3. Sağ el-elbileği, el parmakları kısa, geniş ve künt görünümde.

bozuklukları, kollajen hastalıkları, kalsiyum-fosfor metabolizmasını bozan böbrek hastalıkları ve mukopolisakkaridozlar düşünüldü.

Üç yaşında iken çekilen direkt grafilerinde torakal ve lomber vertebralarda korpus ön-arka yükseklikleri azalmış, anteriorları konkav görünüyordu. Kraniumda multiple vormian kemikler vardı. Ellerde karpal kemik gelişimi izlenmedi. Metakarp ve falankslar kısa ve geniş (Şekil 4). Özellikle humerus osteoporotik görünümde idi.



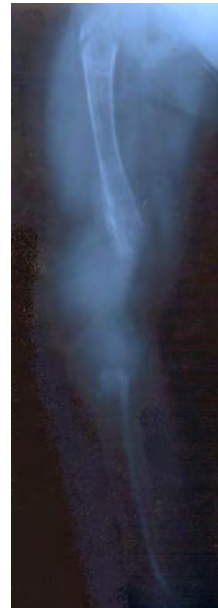
Şekil 4. Üç yaşında sol el-elbileği radyolojik görünümü: karpal kemik gelişimi yok, metakarp ve falankslar kısa ve geniş.

Yedi yaşında çekilen direkt grafilerinde epifiz gelişimi yoktu. Tüm kemiklerde metafizler silinmişti. Her iki radiusta kallus gelişmiş fraktürü vardı. Metakarp ve falankslar kısa ve geniş. El bilek kemikleri gelişimi izlenmedi (Şekil 5). Asetabulum-pelvis ve diz eklemi gelişimi hiç yoktu (Şekil 6). Dizin altında ve üstünde bursalar düzeyinde eklem ve bursalara uzanan opak nodüler dansiteler vardı. Her iki fibula distal diafizde kallus gelişmiş fraktürü vardı. Tarsal kemik gelişimi görülmedi. Çok az kalkaneus gelişimi vardı. Torako-lomber vertebra yükseklikleri azalmıştı. Tüm grafilerde ağır osteopeni belirgindi. Kemik yaşı değerlendirilemedi.

Biyokimyasal incelemelerinde serum fosfor düşüklüğü (0.8 mgr/dl) dışında bir özellik yoktu. Hipofosfatemisinin etiyolojisine yönelik yapılan incelemelerinde kan gazı, 25-hidroksikolekalsiferol, 1-25 dihidroksikolekalsiferol ve osteokalsin normal bulundu. Paratiroid hormon düzeyi 77.4 pg/ml (normali 10-40 pg/ml) ve



Şekil 5. Yedi yaşında sağ el-elbileği ve ön kolun radyolojik görünümü: radiusta kallus gelişmiş fraktür, metakarp ve falankslar kısa-geniş, el bilek kemikleri gelişimi izlenmedi.



Şekil 6. Yedi yaşında sağ kalçanın ve dizin radyolojik görünümü: asetabulum-pelvis ve diz eklemi gelişimi hiç yok.

kalsitonin 33.7 pg/ml (normal 0-30 pg/ml) olup hafif yüksekti.

Hipofosfateminin renal kaynaklı nedenleri araştırıldığında, tübüler fosfor reabsorpsiyonu (TRP) %66 olarak saptandı. İdrar kalsiyum atılımı ve serum alkalen fosfataz düzeyleri normaldi. Ek olarak glikozüri (500 mg/dl/gün) ve aminoasitüri saptandı.

Osteogenesis defektine bağlı ağır osteopeni gelişebileceği düşünüldüğü için bakılan N-telopeptit düzeyi 244 nm/mM/kreatinin (normali 5-65) olarak yüksek bulundu. Kemik dansitometresinde ağır yoğunluk kaybı (z skor-6.2 yaşına göre %93 kayıp) saptandı.

Kaba yüz görünümü ile mukopolisakkaridozları andıran hastada karbonhidrat kromotografisi ve idrarda mukopolisakkarid atılımı normal bulundu. Kalıtsal metabolik hastalık ayırıcı tanısı için kantitatif aminoasit düzeyleri ve göz dibi muayenesi normal bulundu. Tiroid hormon düzeyleri normal sınırdı idi.

Hastanın iskelet sistemi bulguları, radyolojik ve klinik bulgular birlikte değerlendirildiğinde opsismodisplazi ile uyumlu idi. Opsismodisplazi ön tanısıyla Dr. Ralph Lachman'a ("İskelet Displazisi Registry", Cedars-Sinai UCLA, ABD) klinik ve radyolojik bulguları ile konsülte edildi ve tanı onaylandı. Histopatolojik tanı için kemik biopsisi ve renal patolojinin aydınlatılması açısından da böbrek biyopsisi önerildi, ancak aile onay vermedi. Hastaya ağızdan fosfor solüsyonu (250 mg/kg/gün), ağızdan kalsiyum (50 mg/kg/gün) ve 1,25-dihidroksi kolekalsiferol (0.5 mg/gün başlanarak izleme alındı.

Tartışma

Kemik gelişiminin geri olması, rizomelik kısalık, küçük el ve ayak parmakları, belirgin alın, basık burun kökü, büyüme gelişme geriliği ve hipotoni bulguları opsismodisplazi hastalığı ile uyumlu idi. Grafilerde kısa tübüler kemiklerin ve konkav metafizlerin olması, vertebra kemiklerinde yükseklik kaybı ve ağır osteopeni olması, epifizlerin olmaması, asetebulum ve pelvik kemiklerin gelişiminin görülmemesi opsismodisplazi tanısını destekliyordu.

Hipofosfatemiye yönelik araştırmalarda idrar fosfor atılımının yüksek olduğu saptandı. Hastada fosfor kaybının, glükozüri ve aminoasitürinin proksimal tübülopatiye bağlı olduğu

düşünüldü. Ancak opsismodisplazi ile tübülopati birlikteliği diğer opsismodisplazi vakalarında bildirilmediğinden rastlantısal olabileceği kabul edildi.

Opsismodisplazi tanısı klinik ve radyoloji bulguları ile konmaktadır^{3,4}. Kondroosseöz çalışmalarda kırık dokuda, metafizlerin içine uzanan genişlemiş hipertrofik bölgeler, bağ dokusunda azalma ve trabeküler yapının bozulduğu saptanmıştır^{2,3}. İmmunohistolojik çalışmalarda tip 1 kollajen antikorunun hipertrofik kırık dokuda arttığı bulunmuştur. Bu özelliğin tanıyı koymada yardımcı olabileceği düşünülmektedir^{2,3}.

Altı aylık bir opsismodisplazi vakasında ağır veziko üreteral reflü, nöromusküler defekt ve beyin atrofisine bağlı olduğu düşünülen ventrikülomegali bildirilmiştir⁵. Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan iki ailede beş çocuk opsismodisplazi tanısı almış ve bu olgularda hipertrofik kırık dokusunda yapılan incelemede tip 1 kollajen antikorunu anormal düzeyde yüksek bulunmuştur³. Hastamızın ailesinde birinci derece kuzen evliliği olması otozomal resesif geçişi desteklemektedir.

Sonuç olarak; opsismodisplazi iskelet displazileri grubunda yer alan seyrek görülen bir hastalıktır. Tip 1 kollajen dokusuna karşı gelişen antikorların neden olduğu düşünülmektedir. Daha önce yayınlanmış 16 vakada fosfor düşüklüğü bildirilmemiştir. Hastamızda tübülopatiye bağlı hipofosfatemi saptanması ilgi çekicidir. Hastamızda proksimal tübüler disfonksiyona bağlı hipofosfatemi hastalığının bir bulgusu olabileceği gibi, ayrı bir patolojiye bağlı olduğu da düşünülebilir. İleri yaşlarda sık geçirilen akciğer enfeksiyonları sonrası hastaların kaybedildiği bilinmektedir^{3,4}. Yayınlarda bildirilen en ileri vaka yaşı beş iken hastamızın yedi yaşında olması ilgi çekicidir.

Henüz geni lokalize edilmemiş olan bu hastalıkta, farklı mutasyonların hastalığın ağırlık derecesini etkilediği ve farklı mutasyonların veya genetik heterojenitenin hipofosfatemi birlikteliğine de açıklama getireceği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Zonana J, Rimoin DL, Lachman RS, Cohen AH. A unique chondrodysplasia secondary to a deficit in chondroosseous transformation. Birth Defects 1977; 13: 155-163.

2. Maroteaux P, Stanescu V, Stanescu R, Le Marec B, Moraine C, Lejarraga H. Opsismodysplasia: a new type of chondrodysplasia with predominant involvement of the bones of the hand and the vertebrae. *Am J Med Genet* 1984; 19: 171-182.
3. Tyler K, Sarioglu N, Kunze J. Five familial cases of opsismodysplasia substantiate the hypothesis of autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet* 1999; 83: 47-52.
4. Beemer FA, Kozlowski KS. Additional case of opsismodysplasia supporting autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet* 1994; 49: 344-347.
5. Zeman J, Baxova A, Houstkova H, Kozlowski K. Opsismodysplasia: a case report. *Australas Radiol* 1997; 41: 35-37.