



Osteogenezis imperfekta hastasının gebelik yönetimi: Olgu sunumu

Gülşen Doğan Durdağ¹, Hakan Kalaycı¹, Seda Yüksel Şimşek¹, Songül Alemdaroğlu¹,
Gonca Çoban¹, Ferhat Şamlı²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Adana

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Bölümü, Adana

Özet

Amaç: Osteogenezis imperfekta (OI), kollajen sentezinin hatalı olduğu bir genetik bozukluktur. İskelet anomalilerine, kemiklerde ve dokularda kırılabilirliğe sebep olmaktadır. Bu olgu sunumunda çerçevesinde, OI hastasının gebelik yönetimini sunmak ve karşılaşılabilecek komplikasyonları tartışmak istedik.

Olgu: Tip I OI tanılı 36 yaşındaki hasta, spontan gebeliği olması üzerine merkezimizde takibe alındı. Hastada COL1A1 geninde mutasyon tespit edildi. Koryon villus örneklemesinden yapılan analizde fetal karyotip ve COL1A1 geninin normal olduğu görüldü, obstetrik ultrasonografi incelemelerinde de patoloji izlenmedi. Gebelik haftası ilerledikçe ağrı, solunum sıkıntısı ve dispeptik şikayetleri artan hastaya 34. haftada amniyosentez yapılarak fetal akciğer matürasyonu değerlendirildi. 35. haftada sezaryen ile sağlıklı bir bebek doğurtuldu.

Sonuç: Genetik yapının aktarılma endişesi, anatomik deformite nedeniyle gebeliği taşımanın zorluğu, gebelik ve doğum komplikasyonlarının daha fazla görülebilmesi OI'lı hastalardaki temel problemlerdir. Bu hastalara genetik danışmanlık önerilmelidir ve takipleri multidisipliner yaklaşımla yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Gebelik, genetik danışmanlık, osteogenezis imperfekta, prenatal tanı.

Abstract: Gestational management of the patient with osteogenesis imperfecta: a case report

Objective: Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disorder in which collagen synthesis is defective. It causes skeletal anomalies, and fragility in bones and tissues. In this case report, we aimed to present the gestational management of an OI patient and to discuss potential complications.

Case: Thirty-six-year-old patient diagnosed with Type I OI was followed up in our center due to her spontaneous pregnancy. A mutation was identified in COL1A1 gene of the patient. It was seen in her analysis by chorionic villus sampling that her fetal karyotype and COL1A1 gene were normal, and no pathology was found in the obstetric ultrasonography examinations. Fetal lung maturation of the patient, whose pain, respiratory distress and dyspeptic complaints increased as the week of gestation progressed, was evaluated by performing amniocentesis at 34 weeks of gestation, and a healthy baby was delivered by cesarean section at 35 weeks of gestation.

Conclusion: The concern of transferring genetic structure, difficulty of carrying pregnancy due to anatomic deformity and frequent gestational and labor complications are the major problems of OI patients. Genetic consultancy should be offered such patients and their follow-up procedures should be carried out by a multidisciplinary approach.

Keywords: Pregnancy, genetic consultancy, osteogenesis imperfecta, prenatal diagnosis.

Giriş

Cam kemik hastalığı olarak da bilinen osteogenezis imperfekta (OI), otozomal dominant ya da otozomal resesif geçiş gösteren farklı alt tipleri olan bir genetik

hastalıktır. Bu hastaların Tip I-II-III-IV olanlarında, kemik, tendon, ligament ve çoğu bağ doku için önemli bir yapısal protein olan tip 1 kollajenin sentezi, COL1A1 ve COL1A2 genlerindeki mutasyonlar nede-

Yazışma adresi: Dr. Gülşen Doğan Durdağ, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana UAH, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Adana. e-posta: gulsendogan@hotmail.com

Geliş tarihi: 9 Ekim 2018; **Kabul tarihi:** 10 Aralık 2018

Bu yazının atfı künyesi: Doğan Durdağ G, Kalaycı H, Yüksel Şimşek S, Alemdaroğlu S, Çoban G, Şamlı F. Gestational management of the patient with osteogenesis imperfecta: a case report. Perinatal Journal 2018;26(3):162-166.

©2018 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20180263006
doi:10.2399/prn.18.0263006
Karekod (Quick Response) Code:



deomed®

ni ile defektiftir ve bu nedenle etkilenen bireylerde kemiklerde kırılabilirlik, azalmış kemik dansitesi, iskelet anomalileri görülmektedir. Bunun yanında kısa boy, skolyoz ve omurga deformiteleri, eklem laksitesi, kas ve bağ doku hasarına yatkınlık, mavi sklera, odontolojik deformiteler, iletim tipi duyma kaybı, hipertermi, hiperhidrozis, platelet disfonksiyonu, konjenital kardiyomyopati ve eklem, damar, cilt gibi diğer dokularda da frajilite görülebilmektedir.

Bugün, patolojide temel olarak rol oynayan COL1A1 ve COL1A2 genleri dışında yaklaşık 20 farklı genin Oİ'ye sebep olabileceği gösterilmiştir. Oİ'nin klasik olarak 4 alt grubu olmakla birlikte, klinik ve radyolojik bulgulara ve altta yatan genetik nedene göre 15'e kadar farklı tipi bildirilmiştir.^[1] En sık görülen ve prognozu daha iyi olan, tip I'dir.^[2] En ağır seyreden formu ise tip II'dir. Genel olarak görülme sıklığı 100.000'de 6-7 kadar olup, çoğu yeni mutasyondur.

Biz, bu olgu sunumunda, Oİ tip I'li bir hastanın gebelik takibini ve yönetimini sunmak ve karşılaşılabilecek olası komplikasyonları tartışmak istedik.

Olgu Sunumu

Tip I Oİ tanılı 36 yaşında hasta, gebelik planlayarak prekonsepsiyonel genetik tanı için infertilite merkezimize başvurdu. Boyu 148 cm, vücut ağırlığı 48 kg olan hastanın geçirilmiş kolesistektomi ve çok sayıda kemik kırığı sonrası operasyon hikayesi vardı; Oİ ve migren dışında bilinen hastalığı yoktu. Ailede sadece erkek kardeşinde Oİ vardı. Hastanın doğacak bebeğinde Oİ olasılığını ortadan kaldırabilmek için intrastoplazmik sperm enjeksiyonu ve preimplantasyon genetik tanı (PGD) yapılarak sağlıklı olan embriyonun transfer edilmesi planlandı. Tedavi süreci planlanırken hasta spontan olarak gebe kaldı ve gebelik takibine alındı. Hastanın moleküler genetik tanısı için tüm gen yeni nesil dizi analizi yapıldı, 17q21.33 kromozom bölgesinde bulunan COL1A1 geninde mutasyon tespit edildi [p.R697 (c.2089C>T) (heterozigot)]. 7q21.3 bölgesindeki COL1A2 geni ise normal olarak bulundu. Gebelik son adet tarihine göre 12 hafta 3 günlük iken koryon villus örneklemesi yapıldı. Yapılan karyotip incelemesi ve sekans analizinde normal karyotip görüldü ve ayrıca COL1A1 geninin de normal olduğu tespit edildi. Hastanın 11-14 hafta ve 18-22 hafta detaylı ultrasonografik incelemelerinde anomali izlenmedi. Oral

glukoz tolerans testi normal sınırdıydı. Kan sayımı, tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda izlendi. Kalsiyum, D vitamini, fosfor, ferritin takibi yapıldı. Hasta, fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümü ve diyetisyen kontrolünde takip edilerek günlük oral D vitamini alımı 2000 IU ve diyet kalsiyumu 1000 mg olacak şekilde ayarlandı. Vücut ağırlığı kontrol altında tutuldu, gebelik öncesinde 48 kg ağırlığında olan hasta doğum zamanında 54 kg idi. Kan basıncı ölçümleri tüm takiplerde normal olarak seyretti. Ancak gebeliğin en başından beri şiddetli bulantı ve kusmaları, ayrıca sık tekrarlayan baş ağrısı vardı. Gebelik haftası ilerledikçe sık sık karın ağrısı ve arada nefes darlığı oldu. Gastrik irritasyon, bulantı ve kusma nedeni ile yemek yiyememe şikayeti ise tüm gebelik boyunca devam etti. Rutin takipler ve bazen de acil servis başvurusu sonrası hasta çeşitli kereler hastaneye yatırılarak ve bazen de sadece gözlem altında intravenöz hidrasyon ile semptomları gerileyene kadar izlendi. 27 hafta 4 günlük iken hastanın ağrı hissetmesi ve tokografide kontraksiyonları olması nedeni ile hastaya erken doğum olasılığı göz önünde bulundurularak 24 saat ara ile 2 doz 12 mg betametazon (Celestone Chronodose, 1 ml, Schering Plough Türkiye, İstanbul) uygulandı. Hastanın takibinde servikal açılma olmadı, kontraksiyonları geriledi ve hasta taburcu edilerek gebelik takibine devam edildi. Gebelik haftası ilerledikçe şikayetleri artan hastaya 34. hafta tamamlandıktan sonra amniyosentez yapılarak lesitin/sfingomyelin oranı değerlendirildi. Bu oran '8' olarak bulundu ve fetal akciğer matürasyonunun tamamlandığı düşünülerek hastanın doğumu planlandı. Son adet tarihine göre 35 hafta 2 günlük iken, kontraksiyonları artan, servikal efasman ve 2 cm dilatasyonu olan hastanın fiziksel ve psikolojik olarak normal doğuma göre daha az travmatize olacağı da düşünülerek genel anestezi altında sezaryen ile doğumu gerçekleştirildi. Ağırlığı 2330 g, uzunluğu 46 cm olan tek canlı kız bebek, 1. dakika 9 ve 5. dakika 10 Apgar skoru ile doğurtuldu. Sezaryen sırasında hastanın cilt, cilt altı, uterus kas dokusu ve diğer bağ dokularının çok yumuşak ve frajil olduğu görüldü, dikkatle ve nazikçe suture yapıldı. Yenidoğanın prematür olması ve minimal solunum sıkıntısı bulunması nedeni ile 24 saat gözlem amaçlı yoğun bakımda izlendikten sonra anneye yanına verildi. Hastanın postoperatif dönemde kanaması olmadı, hemoglobin değerleri stabil seyretti,

postoperatif 1. günde enoksaparin (Clexane 4000 anti-Xa IU, Sanofi Türkiye, İstanbul) tromboemboli riskini önlemek için başlandı. Postoperatif ikinci günde subfebril ateşi (37.8°C) olması nedeni ile bakılan CRP değerinin yüksek olması üzerine geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik tedavisi uygulandı, idrar ve kan kültürleri normal sonuçlandı, enfeksiyon odağı saptanmadı. Tedavi ile CRP değeri gerileyen ve genel durumu iyi, vital bulguları stabil olan hasta postoperatif 4. gün-de taburcu edildi.

Tartışma

Osteogenesis imperfecta tanısı olan bir hastanın gebeliği psikolojik ve fiziksel olarak zor bir süreçtir. Defektif genetik yapının sonraki nesle aktarılma endişesi, anatomik deformite nedeniyle gebeliğin vücuda verdiği yükü taşımanın zorluğu, antepartum kanama, plasenta dekolmanı, preterm eylem, intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonlarının daha fazla görülmesi, kanama, uterin atoni, stres kırıkları gibi doğuma ilişkin komplikasyonların daha fazla görülebilmesi, tromboemboli ve anestezi riskleri Oİ'li hastanın gebeliğinde rastlanabilecek problemlerdir. Bu hastaya genetik danışmanlık verilirken aile hikayesinin iyi bilinmesi, gen mutasyonunun tespit edilmesi ve bunun fetüse aktarılıp aktarılmadığının uygun yöntemle anlaşılması gerekir. Henüz gebelik oluşmadan görülen bir hastaya PGD ile sağlıklı embriyo transfer edilebilir. Ancak daha yaygın olarak başvuru olan yöntem gebelik sürecinde koryon vil-lus örnekleme ya da amniyosentez ile elde edilen hücrelerde annede mevcut olan genetik mutasyonun araştırılmasıdır. COL1A1-COL1A2 ilişkili Oİ olgularının %70'inde COL1A1, %30'unda ise COL1A2 geninde mutasyon saptanmaktadır. COL1A1 ve COL1A2 genlerinde mutasyon saptanmamışsa aile hikayesi de dikkate alınarak olguların bir kısmından sorumlu otozomal resesif Oİ ile ilişkili genler (CRTAP ve LEPRE1) çalışılmaktadır.

Antenatal dönemde yapılan USG incelemeleri ile de Oİ tanısı konulabilmektedir. Erken gebelikte NT artışı, uzun kemiklerde ekojenite azalması, eğilme ve boylarının kısalması Oİ'yi akla getirmelidir. Oİ tip I tanısı USG ile en erken 17. haftada konulabilmektedir, Oİ tip II 13. haftada tanı alabilir.^[3] Tip III ve IV'de kemik boyunda kısalma ya da mineralizasyonunda azalma olmadan eğilme olabilir ve bu daha ileri haftalarda net-

leşerek tanıyı geciktirebilir. Tip III ya da IV Oİ'den şüphelenildiğinde tekrarlayan USG incelemeleri ile karşılaştırma yapılmalıdır. Tanıyı doğrulamak için gerekli durumlarda fetal manyetik rezonans görüntüleme de yardımcı olabilir.^[3]

Gebelikte vücuttaki yük artışı ve ağırlık merkezinin değişmesine bağlı olarak sırt ağrısı, spinal deformiteler, skolyoz, disk hernisi gibi kas iskelet sistemine ilişkin problemler artmaktadır. Bu hasta grubunun rutin olarak kullandığı bisfosfonatlar, fetal iskelet anomalileri ya da konjenital malformasyonlara sebep olabilmesi nedeni ile gebelik döneminde kontrendikedir ve çoğu çalışmada konsepsiyondan sonra kullanımının kesilmesi önerilmektedir.^[2,3] Ancak kalsiyum ve D vitamini desteği ve kilo alımının kontrol altında tutulması ile bu problemler azaltılabilir. Her 3 ayda bir yapılacak laboratuvar incelemesi ile kalsiyum, fosfat, D vitamini, paratiroid hormonu, LDH, CK, CRP, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin bakılmasının tedavi sürecini yönetmede faydalı olduğu gösterilmiştir.^[4]

Yine Oİ hastalarında antepartum kanama, plasenta dekolmanı, preterm eylem, intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonları da daha fazladır. Geçmiş yıllarda Oİ'li bireylerin kanamaya daha yatkın olduğu gösterilmiş ve bunun platelet fonksiyon bozukluğuna bağlı olabileceği düşünülmüştü.^[5]

Ruiter-Ligeti ve ark., antepartum kanama ve dekolman riskinin kollajen defektine ya da koagülasyon defektine bağlı olabileceğini belirtmişler, ancak postpartum kanama riskinde artış bulmamışlardır.^[1] Aynı çalışmada venöz tromboemboli riski de Oİ'li kadınlarda daha yüksek olarak bulunmuş, bu da sezaryen oranının yüksek olması ve doğum sonrası iskelet problemlerine bağlı uzamış immobilizasyon ile ilişkilendirilmiştir.^[1]

Ayrıca kalsiyum metabolizmasının preeklampsi patogeneğinde rol oynadığını gösteren çalışmalar, bu hastalarda preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği riskinin artmış olduğunu düşündürmektedir.^[2]

Preterm doğum riskindeki artış, antenatal kanama, dekolman, erken membran rüptürü ya da intrauterin gelişme geriliği ile ilgili olabileceği gibi anneye ait komplikasyonlar nedeni ile de olabilir.^[1,6] Bizim olgumuzda, annenin uterus büyüdükçe hissettiği gerginlik ve karın ağrısı, sırt ve bel ağrıları, nefes darlığı, şiddetli bulantı ve reflü gibi gastrik irritasyon bulguları gebe-

liğin devamını çok zorlaştırmıştı, bu nedenle fetal pulmoner matürasyon teyit edildikten sonra, prematüre bebek olması nedeni ile yenidoğan yoğun bakım desteği gerekebileceği bilgisi de aile ile paylaşılarak ve ailenin onamı alınarak hastanın doğumu planlandı.

Oİ'li hastaların doğum şekline ilişkin kesin bir öneri bulunmamakla birlikte genellikle doğum travmasını azaltmaya yönelik çaba ile sezaryen ile doğum tercih edilmektedir. Maternal kırık insidansı gebelikte artmaktadır, ancak obstetrik manipülasyonlarla ilgili küçük travmalar kırık olasılığını artırabilir. Kemik demineralizasyonu ile ilişkili olan stres kırıkları hem vajinal doğumda hem de sezaryen ile doğumda görülebilmektedir. Doğum ya da ameliyat anındaki dikkatli pozisyon ve prekonsepsiyonel bisfosfonat tedavisinin bu kırıkları azaltabileceği bildirilmiştir.^[1,3,6,7] Bunun dışında doğum eylemi sırasında spontan uterin rüptür de bildirilmiştir.^[8] Defektif kollajen varlığında uterin kontraksiyonların nasıl gelişeceği öngörülemediğinden doğum indüksiyonu önerilmemektedir.^[2] Feng ve ark. da vajinal doğum yapmak isteyen Oİ'li bir hastayı skarlı uterusu olan bir hasta gibi yönetmek gerektiğini belirtmiş, uterin atoni, laserasyon ya da trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak postpartum kanama riskinin yüksek olduğunu vurgulamıştır.^[3] Prezantasyon anomalileri ve annenin iskelet anomalisi ile ilişkili sefalopelvik uygunsuzluk sezaryen endikasyonları olabilir. Oİ tanısı konulan fetüse doğum travmasını azaltmaya yönelik olarak da sezaryen ile doğum düşünülebilir. Ancak çalışmalar sezaryen ile doğumun bebeklerde doğum sırasında meydana gelen kırık oranlarını azaltmadığını göstermektedir.^[1,3,9]

Bunların yanı sıra, sezaryen ile doğumun risksiz olduğu düşünülmemeli, tromboz, uterin atoni, postpartum kanama gibi riskleri artırabileceği unutulmamalıdır.^[2] Biz bu olguda, pelvik ya da vertebral kırık ya da uterin rüptür risklerini de göz önünde bulundurarak sezaryen ile doğumun daha uygun olacağına karar verdik.

Anestezi için genel, epidural ve spinal anestezi yöntemlerinin hepsi kullanılabilir, ancak hem genel hem de reyonel yöntemlerin riskleri olabilir. Hastanın kardiyopulmoner durumu iyi değerlendirilmelidir. Genel anestezide iskelet deformitelerine bağlı zor entübasyon, mandibula ya da diş kırıkları olabilir, malign hipertermi riski de göz önünde bulundurulmalıdır.

Reyonel anestezide ise spinal deformitelere bağlı işlemin teknik olarak zor olmasının yanı sıra blok seviyesinin ayarlanabilmesi de güçleşebilmektedir.^[2,3]

Oİ'li hastaların emzirmesi de relatif olarak kontrendikasyon sayılabilir. Kesin bir fikir birliği olmamakla birlikte, kemik dansitesinde belirgin azalma yaratabilecek olan bu sürecin kısaltılması açısından, özellikle vertebral kırığı olan hastalarda uzun süreli emzirme periyotlarından kaçınılması önerilmektedir.^[10]

Sonuç

Osteogenezis imperfekta, gebelikte maternal morbidite riski yüksek bir durumdur. Prekonsepsiyonel danışmanlık, tıbbi ve genetik değerlendirme tüm Oİ'li kadınlara önerilmelidir.

Komplikasyonların en aza indirilebilmesi için hastalığın tipi, şiddeti ve hastanın genel klinik durumu göz önünde bulundurulmalı ve bu hastalar multidisipliner yaklaşımla tam donanımlı üçüncü basamak hastanelerde takip edilmelidir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Ruitter-Ligeti J, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Tulandi T, Abenhaim HA. Pregnancy outcomes in women with osteogenesis imperfecta: a retrospective cohort study. *J Perinatol* 2016; 36:828–31.
2. Cozzolino M, Perelli F, Maggio L, Coccia MA, Quaranta M, Gizzo S, et al. Management of osteogenesis imperfecta type I in pregnancy; a review of literature applied to clinical practice. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:1153–9.
3. Feng Z, Chen Q, Shi C, Wen H, Ma K, Yang HX. A type IV osteogenesis imperfecta family and pregnancy: a case report and literature review. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:1358–60.
4. Pabinger C, Heu C, Frohner A, Dimai HP. Pregnancy- and lactation-associated transient osteoporosis of both hips in a 32 year old patient with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2012;51: 142–4.
5. Hathaway WE, Solomons CC, Ott JE. Platelet function and pyrophosphates in osteogenesis imperfecta. *Blood* 1972;39: 500–9.
6. Yimgang DP, Shapiro JR. Pregnancy outcomes in women with osteogenesis imperfecta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29:2358–62.
7. Chen CP, Lin SP, Su YN, Huang JP, Chern SR, Su JW, et al. Uncomplicated vaginal delivery in two consecutive pregnancies carried to term in a woman with osteogenesis imperfecta type I and bisphosphonate treatment before conception. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012;51:305–7.

8. Krishnamoorthy U, Vause S, Donnai P. Management of pregnancy complicated by maternal osteogenesis imperfecta. Report of a case with uterine rupture. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22:316.
9. Bellur S, Jain M, Cuthbertson D, Krakow D, Shapiro JR, Steiner RD, et al.; Members of the BBD Consortium, Nagamani SC. Cesarean delivery is not associated with decreased at-birth fracture rates in osteogenesis imperfecta. *Genet Med* 2016;18:570–6.
10. Mcallion SJ, Paterson R. Musculo-skeletal problems associated with pregnancy in women with osteogenesis imperfecta. *J Obstet Gynaecol* 2002;22:169–72.