

# Neonatal Hipokalsemi Gözlenen Malign İnfantil Osteopetroz Olgusu

## Malignant Infantile Osteopetrosis Presenting with Neonatalypocalcemia

### Selim Kurtoğlu

M.D.  
Department of Pediatrics  
Erciyes University Medical Faculty  
selimk@erciyes.edu.tr

### Nihal Hatipoğlu

M.D.  
Department of Pediatrics  
Erciyes University Medical Faculty  
nihalhatipoglu@yahoo.com

### Mehmet Canpolat

M.D.  
Department of Pediatrics  
Erciyes University Medical Faculty  
mcanpolat@erciyes.edu.tr

### Canan Altunay

M.D.  
Department of Pediatrics  
Erciyes University Medical Faculty

### Esat Köklü

M.D.  
Department of Pediatrics  
Erciyes University Medical Faculty  
esad@erciyes.edu.tr

Submitted : February 23, 2008  
Revised : April 25, 2008  
Accepted : June 07, 2008

#### Corresponding Author:

Prof. Dr. Selim Kurtoğlu,  
Department of Pediatrics  
Erciyes University Medical Faculty  
Kayseri, Turkey

Telephone : +90 - 352 4374901  
E-mail : selimk@erciyes.edu.tr

#### Özet

Malign infantil osteopetroz hayatın ilk yılında bulgu veren otozomal ressesif geçişli bir kemik hastalığıdır. Osteoklastların immatür kemikte rezorpsiyon yapamamaları sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Böylece kemik iliği ve foraminalarda daralma ile kemik iliği yetersizliği ve sinir basıları ortaya çıkar. İmmun fonksiyonlarda defekt neonatal sepsise neden olur. Yenidoğan döneminde bazen hipokalsemi ve yol açtığı klinik problemlerle seyredebilir. Bu yazıda malign infantil osteopetroz tanısı ile izlenen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: **Hipokalsemi; Infant, Yenidoğan; Osteopetrozis.**

#### Abstract

Malignant infantile osteopetrosis is the autosomal recessively inherited form of osteopetrosis that usually presents within the first year of life. It is believed to arise due to failure of osteoclasts to resorb immature bone. This leads to abnormal bone marrow cavity formation, foraminal narrowing and, clinically to the signs and symptoms of bone marrow failure and nerve compression. Deficits in immun function can cause neonatal sepsis. Rarely, osteopetrosis may be presented neonatal hypocalcemia and related clinical pictures. In this study, a case of infantile child with osteopetrosis is presented.

Key Words: **Hypocalcemia; Infant, Newborn; Osteopetrosis.**

## Giriş

Osteopetroz azalmış veya disregüle osteoklast aktivitesinin neden olduğu yaygın osteosklerozla seyreden nadir herediter bir kemik hastalığı grubudur (1). İlk kez Albers-Schönberg tarafından tanımlanmış ve mermer kemik hastalığı olarak isimlendirilmiştir (1). Hayatın değişik dönemlerinde farklı klinik tablolarla ortaya çıkan sekiz formu vardır (2). Otozomal resesif geçen formu malign infantil osteopetroz olarak bilinir ve hayatın ilk aylarında oluşan kemik foraminalarında daralmaya bağlı optik, fasial, okulomotor ve işitme sinirlerinde bası bulguları, hidrosefali, kemik iliği alanının daralmasına bağlı hematolojik yetmezlik, ekstremitelerde hematomlar, karaciğer, dalak büyümesi, hipersplenizm, büyüme geriliği ve irritabilite ile karakterlidir. (1,2, 3).

Neonatal hipokalsemi, hipoglisemiden sonra en sık gözlenen neonatal sorundur (4). Değişik nedenlere bağlı olarak erken ve geç dönemde ortaya çıkabilir. Malign infantil osteopetroz olguları neonatal dönemde hipokalsemi nedeni olabilir. Bu yazıda hipokalsemi olarak izlenen ve osteopetroz saptanan bir olgu sunulmaktadır.

## Olgu Sunumu

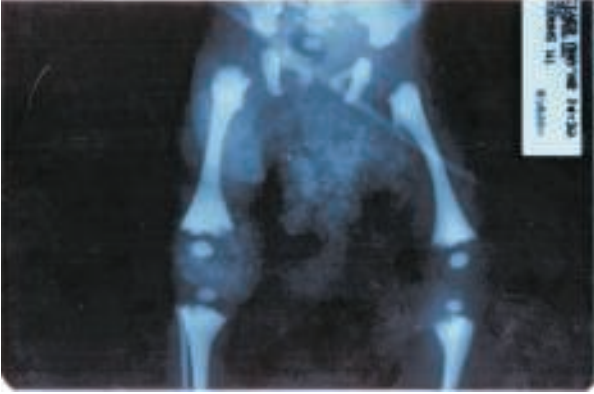
Yirmiiki yaşındaki annenin birinci gebeliğinden baş pelvis uygunsuzluğu nedeniyle sezeryan ile miadında doğan, doğar doğmaz ağlayan, morarması olmayan olgu yaşamın 4. gününde ortaya çıkan nefes almada zorlanma, titreme ve uyku hali şikayetiyle hastanemize başvurdu. Hikayesinden titremelerinin son iki gündür olduğu, 30 saniye ile bir dakika kadar sürdüğü ve günde 5-6 kez tekrarladığı öğrenildi.

Olgunun fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 3150 gr, boy 48,5 cm, baş çevresi 35,5 cm, ön fontanel 3x5 cm, arka fontanel 0,5x0,5 cm, diğer sistem muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde; beyaz küre sayısı 9300/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 16,7 g/dL, trombosit sayısı 170000/mm<sup>3</sup> saptandı. Biyokimyasal incelemesinde; kalsiyum 5,0 mg/dl, magnezyum 0,6 mmol/L, alkalin fosfataz 265 U/L, LDH: 1807 U/L olarak ölçüldü.

Konvülsiyon nedeniyle yenidoğan ünitemize kabul edilen olguya intravenöz kalsiyum infüzyonu başlandı. Tedavinin 72nci saatinde yapılan ölçümlerde hipokalsemi (kalsiyum 5,0 mg/dl) ve hipomagnezeminin devam ettiği ve eş zamanlı çalışılan PTH'nın 87 pg/ml (N: 9-78 pg/ml) ve 25-hidroksi kolekalsiferol'ün 8,79 ng/ml (N:10-40 ng/ml) olduğu bulundu. Dirençli hipokalsemi, kalsitriol 50 ng/kg/gün ve oral 0.5 gr/kg/gün kalsiyum laktat ile kontrol

altına alındı ve takibinde hipokalseminin tekrarlamadığı saptandı. Olgunun diz grafisinde belirgin dansite artışı ve metafizyel düzensizlik gözlenmesi üzerine osteopetroz ve osteopetrorikets olabileceği düşünüldü (Resim 1). İzlemin 40. gününde beyaz küre sayısı 2930/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 6,9g/dL, hematokrit %22,3, MCV:97,8 fl, MCH:30,7 pg, MCHC: %32.8, trombosit sayısı 195000/mm<sup>3</sup>, retikülosit: %0,2 olarak saptandı. Periferik yaymada anizositoz, polikromazi, sferosit, göz yaşı hücreleri, %10 normoblast mevcuttu. Direk coombs testi menfiydi. Sepsis şüphesinden dolayı hastaya ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Ancak alınan kültürlerinde üreme olmadı. CRP ve diğer akut faz reaktanları normaldi. Bu dönemde olgunun fizik muayenesinde; karaciğer 5 cm, dalak 2 cm ele geliyordu. Kemik iliği biyopsisinde hiposellülarite saptandı. Karaciğer ve dalak büyüklüğü ekstremitelerde hematomlar bağlandı. Bu dönemde göz muayenesinde optik atrofi görüldü. Kranial MRG incelemesi normaldi.

Olguya yukarıda belirtilen klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular nedeni ile, malign infantil osteopetrozis ve osteopetrorikets tanısı konuldu. Hipokalsemi için kalsiyum laktat ve aktif D vitamin tedavisine devam edildi ve kemik iliği transplantasyonu planlandı.



**Resim 1.** Olgunun dizgrafisi; kemik dansitesinde artış ve metafizyel düzensizlik dikkati çekiyor.

### Tartışma

Malign infanıl osteopetroz yenidoğan döneminde burun tıkanıklığı, makrosefali, görme bozukluğu, kranial sinir paralizileri, karaciğer dalak büyümesi ve solukluk gibi belirtilerle seyredebilir (2-7). Lökosit süperoksit formasyon yetersizliği nedeniyle neonatal sepsis tablosu sıktır (6). Osteopetroz olgularının bir kısmında hipokalsemi ve konvulziyon yenidoğan bebeklerin başvuru nedeni olabilir. Literatürde ilk olarak Avery (8) altı günlük bir olguda hipokalsemik konvulziyon rapor etmiştir. Peşinden Gerritsen ve ark 23 osteopetroz olgularının üçünde 6 mgr/dl altında, 7'inde ise 6-8 mg/dl arasında kalsiyum değerleri saptamışlardır (9).

Pretermiler, düşük doğum ağırlıklı bebekler, D vitamini eksikliği olan ve hipoparatiroidili anne bebekleri, fototerapi alan, hipoglisemi ve solunum sıkıntısı gibi patolojisi olan bebekler, inutero antikonvülzan ile karşılaşan bebekler erken neonatal hipokalsemiyle başvurabilir. SGA'lı bebeklerde %40, Diyabetik anne bebeklerinde %50, asfiktik doğumlarda %30 hipokalsemi görülür. Di George sendromu ve paratiroid aplazisinde de erken hipokalsemi olabilir, ancak geçici değildir. Patogeneizde geçici hipoparatiroidizm en önemli etmendir (10).

Yenidoğan dönemi rölafif fonksiyonel hipoparatiroidi döneminin ek dönemi olarak kabul edilir. Buna ek olarak osteopetroz olgularında normal osteoblast fonksiyonlarına karşılık, dengesiz osteoklast disfonksiyonu hipokalsemiye yol açmaktadır. Bebeklerin bir kısmında erken rikets gelişebilir ve buna osteopetrorikets adı verilmektedir (11). Nitekim olgumuzda da D vitamin düzeyi düşük bulundu ve diz grafisinde metafizer düzensizlik mevcuttu.

Yenidoğan döneminde 12ng/ml değerinin altında saptanan 25-hidroksi kolekalsiferol düzeyleri eksiklik olarak değerlendirilmektedir (12). Osteopetrozise bağlı hipokalsemi tedavisinde yüksek doz kalsitriol ve intravenöz kalsiyum verilirse de bazı olgularda tam sonuç alınamaz (13). Olgumuzda da kullandığımız kalsitriol tedavisinden olumlu yanıt elde edildi. Kemik rezorpsiyonunun azaltmak amacıyla interferon gamma denenmiş, ancak olumlu sonuçlar elde edilememiştir (14-17). Hastalığın kesin tedavisi kemik iliği transplantasyonudur (15-17).

Yenidoğan döneminde nedeni tam belli olmayan hipokalsemi olgularında osteopetroz olabileceği akılda tutulmalıdır. Bebeklerde diz ve el-bilek grafisi çekilerek osteopetroz tanısı kolayca konabilir (5).

## Kaynaklar

1. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone* 2008;42:19-29.
2. Yılmaz Ö, Ergüven M, Dursun F, Caki S, İter N. A case of malignant infantile osteopetrosis presenting with irritability and failure to thrive. *Turk JEM* 2007; 11:124-126.
3. Kurt A, Sen Y, Elkıran O, Akarsu S, Kurt AN, Aygun AD. Malignant infantile osteopetrosis: a rare cause of neonatal hypocalcemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:1459-1462.
4. Hsu SC, Levine MA. Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. *Semin Neonatol* 2004; 9: 23-26.
5. Srinivasan M, Abinun M, Cant AJ, Tan K, Oakhill A, Steward CG. Malignant infantile osteopetrosis presenting with neonatal hypocalcemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83:F21-F23.
6. Chen CJ, Lee MY, Hsu ML, Lien SH, Cheng SN. Malignant infantile osteopetrosis initially presenting with neonatal hypocalcemia: case report. *Ann Hematol* 2003; 82:64-67.
7. Çelik FÇ, Dağdemir A, Dede B. Malign infantil tip osteopetrozis. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 2007; 16:209-210.
8. Avery ME, Dorst JP, Walker DG. Osteopetrosis. In: Bergsma D, editor. *Clinical delineation of birth defects. IV Skeletal dysplasia*. New York; Mosby Co: p.305-311.
9. Gerritsen EJ, Vossen JM, Fasth A, et al. Bone marrow transplantation for autosomal recessive osteopetrosis. A report from the Working Party on Inborn Errors of the European Bone Marrow Transplantation Group. *J Pediatr* 1994; 125:896-902.
10. Demikol M. Yenidoğanda metabolik sorunlar. In: Dağoğlu T, Editör. *Neonatoloji*. Nobel Tıp Kitapevi; 2000. s. 471-481.
11. Di Rocco M, Buoncompagni A, Loy A, Dellacqua A. Osteopetrorickets: case report. *Eur J Pediatr* 2000; 159:579-581.
12. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mother and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2007; 46:42-44.
13. van Lie Peters EM, Aronson DC, Everts V, Dooren LJ. Failure of calcitriol treatment in a patient with malignant osteopetrosis. *Eur J Pediatr* 1993; 152:818-821.
14. Key LL Jr, Ries WL, Rodriguiz RM, Hatcher HC. Recombinant human interferon gamma therapy for osteopetrosis. *J Pediatr* 1992; 121: 119-124.
15. Solh H, Da Cunha AT, Giri N, et al. Bone marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. *J Pediatr* 1995; 17:350-355.
16. Yılmaz Ö, Ergüven M, Dursun F ve ark. Huzursuzluk ve kilo alamama şikayetleriyle başvuran bir malign infantil osteopetroz olgusu. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2007; 11:124-126
17. Erdağ GÇ, Yeşiltepe G, Çetinkaya E ve ark. Malign infantil osteopetroz: Olgu sunumu. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2006; 2:25-27.