

## OSTEOGENESIS İNPERFEKTAYA DAİR KLİNİK MÜŞAHİDƏ

Adilova A.İ., Poluxova A.Ə., Pənahova N.F., Cəfərova S.S.

Azərbaycan Tibb Universiteti, Uşaq Xəstəlikləri kafedrası II və I

K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

**Tədqiqatın məqsədi:** natamam osteogenezin diaqnostikası və onun üsullarının xüsusiyyətlərini təsvir etməkdən ibarətdir. Natamam osteogenez (NO)-birləşdirici toxumanın nadir irsi xəstəlikləri qrupudur, ümumi xüsusiyyəti kollagen mutasiyaları nəticəsində yaranan həddindən artıq sümük kövrəkliyidir. Diaqnoz əsasən xəstəliyin klinik və rentqen müayinə xüsusiyyətlərinə əsaslanır. Bu məqalədə 47 yaşlı qadının dünyaya gətirdiyi yeni doğulmuş oğlan uşağının hadisəsini təqdim edirik.

*Açar sözlər:* “billur insan”, Fragilitas ossium, natamam osteogenez.

Natamam osteogenez (natamam sümük əmələgəlmə, osteogenesis imperfecta, «büllur insan» xəstəliyi, Lobşteyn-Vrolik xəstəliyi) – sümüklərin artmış kövrəkliyi, skeletin deformasiyası, bəstə boy, mavi skleralar, əksər hallarda I tip kollagenin (keyfiyyətə və ya kəmiyyətə) sintezinin pozulması səbəbindən yaranan eşitmənin progressiv azalması, dentin anomaliyası ilə xarakterizə olunan birləşdirici toxuma və skeletin nadir irsi xəstəliyidir. Patologiya dünyanın müxtəlif ölkələrində hər 100000 yenidoğulmuşun 6-7-də rast gəlinir. Natamam osteogenez oğlanlarda və qızlarda, eləcə də müxtəlif irqlərin və xalqların nümayəndələrində eyni tezlikdə qeydə alınır [1-5].

Klinik cəhətdən xəstəliyin 13 növü ayırd edilir: I-V tiplər, əsasən, autosom-dominant, VI-VIII tiplər isə autosom-recessiv yolla ötürülür [6]. Autosom-dominant irsiyyət tipində qüsurlar COL1A1 və (və ya) COL1A2 genlərində olur.

I tip natamam osteogenez COL1A genində I tip kollagenin sintezinin azalmasına gətirib çıxaran defektin olması ilə xarakterizə olunur; II-IV tiplərdə isə COL1A1 və COL1A2 genlərindəki mutasiyalar onun keyfiyyət dəyişikliyinə səbəb olur. V tip natamam osteogenezdə IFITM5 genində olan mutasiyalar sümüklərin mineralaşmasının tənzimlənməsinin pozulmasına səbəb olur [7-9].

Natamam osteogenez diaqnozu klinik olaraq rentgenoloji müayinənin köməyi ilə müəyyən edilə bilər. Genetik analizlərin aparılması bəzi hallarda, ilk növbədə, xəstəliyin prenatal diaqnostikası və doğuşun planlaşdırılması üçün tələb olunur.

Klinik olaraq xəstəlik özünü sümüklərin spontan və ya minimal təsirlər zamanı sınıqları ilə biruzə verir. Bətdaxili natamam osteogenezin ağır gedişində qabırğa sınıqları da daxil olmaqla çoxsaylı sınıqlar baş verir. Xəstələr döş qəfəsinin deformasiyasından, qısaltdılmış, deformasiyaya uğramış ətraflardan,

yalançı oynaqların əmələ gəlməsindən əziyyət çəkirlər və bunun nəticəsində müəyyən dərəcədə qısa boyluq inkişaf edir. Xəstəliyin yüngül gedişində yalnız ayrı-ayrı sınıqlar yaranır, onların tezliyi pubertat dövründən sonra azalır. Bu halda sınıqlardan sonrakı deformasiyalar xarakterik deyil, lakin onurğa sınıqları, skolioz ola bilər. Xəstəliyin bütün növləri üçün osteopeniya və skeletin mütərəqqi deformasiyasına meyillilik xarakterikdir. Ekstraskelet simptomlarına mavi skleralar, dentinin dişlərdə əmələ gəlməsinin pozulması, dişlərin dağılması («kəhrəba dişləri»), gənc yaşlarda eşitmə zəifliyinin proqressivləşməsi, kontrakturalar, göbək və qasıq yırtıqlarının olması, anadangəlmə əzələ hipotoniyası, ürək qüsurları, aortal və mitral klapanların prolapsları, aorta kökünün dilatasiyası, nefrolitiaz [10-12].

Natamam osteogenezin diaqnostikasında aşağıdakı xarakterik xüsusiyyətlər nəzərə alınmalıdır [13]:

1. Natamam osteogenez və ya residivləşən sınıqlar üzrə irsi anamnez;
2. Minimal zədələnmə zamanı sümük sınıqları və ya onsuz başqa faktorların, uşaqlara qarşı şiddət və ya digər sümük toxuması patologiyası kimi digər amillərin inkar olunması;
3. Hündür olmayan və ya gözləniləndən aşağı boy;
4. Mavi skleralar;
5. Natamam dentinogenezi;
6. Proqressivləşən eşitmə itkisi (daha çox post-pubertat dövründə);
7. Bağların zəifliyi və birləşdirici toxumanın displaziyasının digər təzahürləri;
8. Uzun müddət ərzində və müxtəlif sağalma mərhələsində çoxsaylı sınıqlar: daha çox uzun borulu sümüklər sınıqlara məruz qalır, lakin qabırğalar və kəllə də cəlb edilə bilər; sümüklərin metafizar

sınıqları həmçinin uşaqlara qarşı şiddətli davranış zamanı xarakterikdir, natamam osteogenez az saylı uşaqlarda müşahidə olunur;

9. Onurğanın kompression sınıqları nəticəsində «balıq» onurğaları, əsasən, yetkinlik yaşına çatmış xəstələrdə müşahidə olunur;

10. Kəllə tikişləri sahəsində müəyyən edilən, diametri 4-6mm-ə qədər və ya mozaik şəkildə yerləşmə tendensiyasından daha böyük olan vormiyev (əlavə) sümükləri 60% -dək natamam osteogenezli xəstələrdə müşahidə olunur;

11. Asetobulyar protruziyalar bud sümüyünün sirkə kasasına daha dərin təzyiqli nəticəsində sirkə kasası çanaq boşluğuna nüfuz edir. Bu da yerişin dəyişməsinə təsir edir.

12. Rentgenoqrafik tədqiqatda, xüsusilə densitometriyada sümük toxumasının sıxlığının aşağı olmasının aşkarlanması, sümük toxumasının mineral sıxlığı ilə sınıqların inkişaf riski arasında korrelyasiya qeyd olunur;

Sümüklərin tipik dəyişikliklərini 13-14 həftə ərzində prenatal ultrasəs müayinəsi zamanı aşkar etmək olar. Doğuşda belə uşaqlarda sümüklərdə əyilmə və qısalma, sınıq yerlərində çoxsaylı əyilmələr, döş qəfəsinin deformasiyası qeyd olunur. Bundan əlavə, kəllə tikişlərinin genişlənməsi ilə makrosefaliya erkən inkişaf edir, çoxlu sayda qeyri-sabit, vormiev kəllə sümükləri aşkar edilir. Uşaqlar, bir qayda olaraq, mavi sklera şəkildə xarakterik əlaməti olan hestasiya yaş üçün qısa boylu və az çəkilidir. Xəstələrin 80% - i ilk həftələrdə, 60% - dan çoxu isə doğulduqdan sonra ölür. Çox nadir hallarda xəstələr 1 yaşına qədər yaşayır, lakin ölümün səbəbi tənəffüs, ürək-damar çatışmazlığı və kəllədaxili qanaxmalar dır [10].

II və III tipli natamam osteogenezin diaqnozu dölün USM müayinəsi zamanı prenatal qoyula bilər. Antenatal ultrasəs diaqnostikası laborator tədqiqatlar ilə təsdiqlənə bilər və habelə hüceyrələrin kultivasiyası ilə xorion xovlarının biopsiyası ilə təsdiqlənə bilər. Prenatal və ya implantasiya öncəsi genetik diaqnostika, hamiləliyin pozulmasına göstəriş ola bilər [15].

Doğuşdan sonra natamam osteogenezin diaqnozu anamnestik məlumatların və icmal rentgenoqrafiyanın nəticələri əsasında qoyulur. Müayinələrə osteopeniyanın, osteoporozun və/və ya sınıqların aşkarlanması, onların reparasiya mərhələsinin müəyyən edilməsi; uzun borulu sümüklərin deformasiyalarının aşkarlanması, kəllə sümüklərində əlavə sümüklərin olması; osteodensitometriya (sümük toxumasının qeyri-sıxlığının ölçülməsi); laborator diaqnostikasının nəticələri (D vitamini, kalsium, fosfor, parathormon və qələvi fosfatazının konsentrasiyasının müəyyən edilməsi) və sümük toxumasının mübadiləsinin spesifik biokimyəvi göstəriciləri aiddir [16]. Diaqnozu təsdiqləmək üçün genetik diaqnoz da tətbiq olunur.

Öz müşahidəmizdə olan xəstəni təqdim edirik: (*Şəkil 1*).

**Tədqiqatın məqsədi:** natamam osteogenezin diaqnostikası və müalicə üsullarının xüsusiyyətlərini təsvir etmək.

**Tədqiqat materialları və metodları:** Anamnez: körpənin cinsi oğlan, birinci hamiləlikdəndir, ananın 47, atanın 56 yaşı var. Atasının somatik olaraq sağlamdır, evliliyi ikinci, ilk evliliyindən iki sağlam uşağı var. Anası demək olar ki, sağlamdır, bəzən respirator xəstəliklərlə xəstələnir. Qohum evliliyi deyil. Hamiləliyin ilk trimestrində düşük təhlükəsi olub. İkinci və üçüncü trimestrdə kəskin respirator xəstəlik keçirib.

Uşaq 34-35 həftəsində operativ doğuş nəticəsində dünyaya gəlmişdir. Apqar şkalası üzrə qiymətləndirmə 3-4 bal olmuşdur. İlk reanimasiya tədbirləri - tənəffüs yollarının sanasiyası, traxeyanın intubasiyası, ağciyərin süni ventilyasiyası aparılmışdır. Doğum zamanı çəkisi 2300 q, uzunluğu 48 sm, ümumi vəziyyəti ağır, tənəffüs çatmamazlığı, hemodinamik və nevroloji pozğunluqlar, ödem sindromu ilə uşaq reanimasiya və intensiv terapiya şöbəsinə köçürülüb.

Müayinə zamanı dayaq-hərəkət siste-



**Şəkil 1. Natamam osteogenezi olan xəstə.**

minin anomaliyası diaqnozu qoyulub və «natamam osteogenez» diaqnozuna şübhə yarandı. Genetik, ortoped, oftalmoloq, nevroloq tərəfindən konsultasiya aparılıb. Disproporsional bədən quruluşu, həmçinin braxisefaliya, kəllə sümüyünün yan tərəfdən çıxması, qüsurlu yumşaq kəllə sümükləri, aşağı yerləşən qulaq seyvanı, borulu sümüklərin sınıqları, falanqa sümüklərinin deformasiyası, topuqların deformasiyası sayəsində çoxsaylı deformasiya aşkar edilmişdir. «natamam osteogenez» diaqnozu qoyulmuşdur. Valideynlərə genetik təhli-

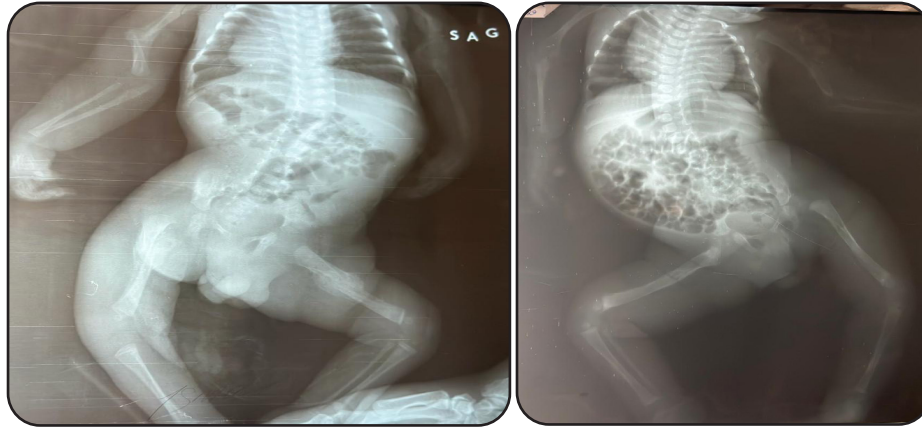
lin zəruriliyi barədə məlumat verilib. (Şəkil 2)

Laboratoriya məlumatlarında müayinə zamanı əsaslı dəyişikliklər aşkar edilməyib.

Rentgenoqramlarda qabırğalarda osteoporoz, ölçüləri qeyri-bərabər körpücük sümükləri deformasiyaya uğramışdır, üst və alt ətrafların sümüklərində osteoporoz, onların varus deformasiyası, çiyin və bud sümüyünün üçdə birində sınıqlar, sonrakı günlərdə həmin sınıqların yerində döyənəklərin əmələ gəlməsi və bunun hesabına qalınlaşması qeyd olunurdu. Sol bud sümüyü deformasiya olmuş, proksimal hissəsi yuxarı sürüşmüşdür. Genetik analiz aparılmayıb. (Şəkil 3,4)



Şəkil 2. «Natamam osteogenez» diaqnozu olan xəstənin rentgen şəkili.



Şəkil 3,4 «Natamam osteogenez» diaqnozu olan xəstənin rentgen şəkili.

**Tədqiqatın nəticələri:** natamam osteogenez - nadir xəstəlik, sinonimlər «idiopatik ostopsatiroz», «fragilitus osscum», sümüklərin irsi kövrəkliyi, daha sonralar kövrək sümük xəstəliyi. «Osteogenesis imperfecta» adı 1845-ci ildə Vrolik tərəfindən icad edilmişdir. 1975-ci ildə Buze et al. müşahidələrində klinik və rentgenoloji məlumatları əsasında bu

xəstəliyin 3 forması təsnif edilmişdir- yüngül, orta ağır və ağır. Müşahidəmizdə uşağın klinik və rentgenoloji məlumatları əsasında bu xəstəliyin ağır forması təyin edilmişdir. Beləliklə, belə nadir xəstəliyin diaqnozunu dəqiqləşdirmək üçün müayinə metodlarının seçilməsində təqdim olunan klinik hadisə praktiki marağa malikdir.



ƏDƏBİYYAT

1. Дженни Л. Комитет по жестокому обращению с детьми и пренебрежению ими. Обследование младенцев и детей раннего возраста с множественными переломами. Педиатрия. 2006 г.; 118: 1299-303. [PubMed ] [ Академия Google].
2. Бастос Ф., Перес Л.Т., Нарваес КПЛ, Коста О., Соуто да Силва Р.К., Ван-Дунем Х.К. и др. Тяжелый несовершенный остеогенез: история болезни. Эйнштейн. 2010 г.; 8 :480-2. [PubMed ] [ Академия Google ]
3. Дван К., Филлипи К.А., Штайнер Р.Д, Базель Д. Терапия бисфосфонатами при несовершенном остеогенезе. Cochrane Database Syst Rev CD005088, 2016. Doi: 10.1002/146551858. CD005088.pub4
4. Кохер М.С., Дихтель Л. Несовершенный остеогенез ошибочно диагностируется как жестокое обращение с детьми. Журнал «Педиатр Ортон Б.», 2011 г.; 20 :440—!
5. Раух Ф., Глорье Ф.Х. Несовершенный остеогенез. Ланцет. 2004 г.; 363 :1377-85. [PubMed ] [ Академия Google ]
6. Ван Дейк Ф.С., Силленс Д.О. Несовершенный остеогенез: клинический диагноз, номенклатура и оценка тяжести. Am J Med Genet A 164 A (6): 1470-1481, 2014. Doi: 10. 1002/ajmg.a.36545.
7. Лидж., Джин Ю., Левин М.А.Х. и др. Систематический обзор влияния деносуаба на детей с несовершенным остеогенезом показал противоречивые результаты. Acta Paediatr 107 (3): 534-537, 2018. Doi: 10.1111/apa. 14154
8. Ван Дейк Ф.С., Силленс Д.О. Разъяснения и дополнительная информация. Am J Med Genet A 167 A(5)^ 1178, 2015, doi: 10. 1002/ ajmg.a.36784
9. Раш Дж.К., Келли Д.М., Сойер Дж.Р., Бити Дж.Х., Уорнер У.К., младший. Лечение переломов бедренной кости у детей с помощью ремня «Павлик»: многолетние клинические и рентгенографические результаты. J Педиатр Ортоп. 2013; 33 :614-7. [PubMed ] [Академия Google]
10. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta:epidemiology and pathophysiology. Curr Osteoporos Rep. 2007;5(3):91-97.
11. Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the classification and treatment of osteogenesis imperfecta. Curr Osteoporos Rep. 2016; 14 (1): 1-9. Doi: 10.1007/s11914-016-0299-y
12. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. Hum Mutât. 2007;28(3):209-221. Doi: 10.1002/humu.20429
13. Cho TJ, Lee KE, Lee SK. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. Am J Hum Genet. 2012;91(2):343-348. Doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.005
14. Semler O, Garbes L, Keupp K, et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomaldominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. Am J Hum Genet. 2012;91(2):349-357. Doi: 10.1016/j. Ajhg.2012.06.011.
15. Bishop N: Characterising and treating osteogenesis imperfecta. Early Hum Dev 2010; 86: 743-746.
16. Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PGJ, Cobben JM: Classification of osteogenesis imperfecta revisited. Eur J Med Genet 2010; 53: 1-5.
17. Michell C, Patel V, Amirfeyz R et al. Osteogenesis imperfecta. Curr Orthop 2007,

21:236-241.

18. Игнатович О.Н., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Яхяева Г.Т., Журкова Н.В., Савостьянов К.В., Пушкин А.А., Кротов И.А. Несовершенный остеогенез: особенности диагностики. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (3): 224-232. Doi: 10.15690/ pf.v-15i3.1902).

19. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. Hum Mutat. 2007;28(3):209- 221. Doi: 10.1002/humu.20429.

20. van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. Eur J Hum Genet. 2012;20(1): 11-19. Doi: 10.1038/ejhg.2011.141.

21. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents — new developments in diagnosis and treatment. Osteoporos Int. 2016;27(12):3427-3437. Doi: 10.1007/s00198-016-3723-3.

## SUMMARY

### **Osteogenesis imperfecta: clinical observation.**

**Adilova A.I.<sup>1</sup>, Polukhova A.A.<sup>2</sup>, Panahova N.F.<sup>2</sup>, Jafarova S.S.<sup>1</sup>**

**AMU, Department of Pediatrics II and I<sup>1</sup>**

**Scientific Research Institute of Pediatrics named after K. Y. Farajova<sup>2</sup>**

**Key words:** “crystal man”, *Fragilitas ossium*, *osteogenesis imperfecta*.

Osteogenesis imperfecta (OI) is a group of rare hereditary connective tissue diseases, the common feature of which is excessive bone fragility caused by collagen mutations. Diagnosis is mainly based on the clinical features of the disease. In this article we present a case of a newborn male child born to a 47-year-old woman.

## РЕЗЮМЕ

### **Несовершенный остеогенез: клиническое наблюдение.**

**Адилова А.И.<sup>1</sup>, Полухова А.А.<sup>2</sup>, Панахова Н.Ф.<sup>2</sup>, Джафарова С.С.<sup>1</sup>**

**АМУ, кафедра педиатрии II и I<sup>1</sup>**

**Научно-Исследовательский Институт Педиатрии им. К. Я. Фараджевой<sup>2</sup>**

**Ключевые слова:** «хрустальный человек», *Fragilitas ossium*, *несовершенный остеогенез*.

Цель исследования: описать особенности диагностики и методы лечения несовершенного остеогенеза. Несовершенный остеогенез (НО)—группа редких наследственных заболеваний соединительной ткани, общим признаком которых является чрезмерная ломкость костей, обусловленная мутациями коллагена. Диагноз в основном основывается на клинических особенностях заболевания. В этой статье мы представляем случай новорожденного мальчика, родившегося у 47-летней женщины.

**Adilova Aytəkin İsmayıl qızı**

*Azərbaycan Tibb Universiteti, Uşaq Xəstəlikləri kafedrası II*

*Email:adilova.ayla@bk.ru*

Redaksiyaya daxil olub: 04.12.2023

Сара tövsiyə olunub: 21.12.2023.