



Derleme/Review

Term yenidoğanlarda metabolik kemik hastalıkları: Olgu sunumları eşliğinde literatürün gözden geçirilmesi

Metabolic bone diseases in full-term newborns: A review of the literature with case reports

Samet BENLİ<sup>1</sup> , Ayşen ORMAN<sup>2</sup> , Mustafa AYDIN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, 23119, Elazığ-Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı, 33343, Mersin-Türkiye

**Atıf gösterme/Cite this article as:** Benli S, Orman A, Aydın M. Term yenidoğanlarda metabolik kemik hastalıkları: Olgu sunumları eşliğinde literatürün gözden geçirilmesi. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* 2022;8(3):250-269. doi:10.30569.adiyamansaglik.1128658

Öz

Yenidoğan bebeklerin bakımının iyileşmesiyle hasta yenidoğanların yaşam oranları son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Hastalıkların patofizyolojisinin ve genetik temelini daha iyi anlaşılmasının yanı sıra yeni tanı ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesi ile kemik ve mineral bozuklukları alanında hızlı ilerlemeler olmaya devam etmektedir. Tedaviye başlamanın zaman açısından kritik ve hayat kurtarıcı olduğu bazı durumlarda, hızlı teşhis hayati önem taşır. Bu yazıda, yenidoğanın metabolik kemik hastalıklarına yönelik yaklaşımların olgular eşliğinde sunulması amaçlandı. Ancak, prematüre bebeklerde görülen metabolik kemik hastalığı (prematüre osteopenisi) tamamen ayrı bir konu olduğu için bu derlemede bahsedilmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan; Metabolik; Kemik; Tanı; Tedavi.

Abstract

With the improvement of newborn care, the survival rate of sick newborns has increased significantly in recent years. Rapid advances continue to be made in the field of bone and mineral disorders, with the development of new diagnostic and therapeutic modalities, as well as a better understanding of the pathophysiology and genetic basis of diseases. In some situations where initiation of treatment is time-critical and life-saving, prompt diagnosis is vital. In this article, it was aimed to present the approaches to metabolic bone diseases of the newborn in the light of cases. However, metabolic bone disease seen in premature infants (osteopenia of prematurity) was not mentioned in this review as it is a completely different issue.

**Keywords:** Neonatal; Metabolic; Bone; Diagnosis; Treatment.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Samet BENLİ, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, 23119, Elazığ-Türkiye, E-mail: [drbenli@gmail.com](mailto:drbenli@gmail.com)

**Geliş Tarihi/Received:**10.06.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:**07.10.2022

**Yayın Tarihi/Published online:**31.12.2022



## Giriş

Fetusta, kemik mineral içeriğinin yaklaşık %80'i gebeliğin 24. haftasından doğuma kadar geçen sürede birikir. Yenidoğanın metabolik kemik hastalıkları, zaten fetüste başlamış bir süreç olup yapısal ve mineralizasyon kusurlarından kaynaklanan bir dizi kemik bozukluğunu kapsar.<sup>1</sup> Yapısal bozukluklarda normal kemik biyokimyası olmasına karşın mineralizasyon kusurlarında anormal kemik biyokimyası vardır. İyi kalitedeki antenatal ultrasonografi (USG) görüntüleri, muhtemelen 2. trimesterden itibaren fetüste bulunan kemik anormalliklerini ortaya koyabilir. Çok sayıda uzun kemik kırıkları ve ekstremitelerde deformiteleri, femur/humerus uzunluğunun <5. persentil/-2 SD olması metabolik kemik hastalığı şüphesini doğurur.<sup>2</sup> Bunu, bazı hastalarda tanının moleküler olarak doğrulanması ve bazılarında ise postnatal dönemde yapılacak tetkikler ile tanıya ulaşılması izler. Erken tanı ve etkin tedavi, bu hastalıkların gelecek dönemdeki kemik sağlığı üzerinde oldukça hayati bir öneme sahiptir.<sup>3</sup>

Bu yazıda, perinatal ve neonatal dönemde görülen bazı i) yapısal veya ii) mineral metabolizması bozukluklarından kaynaklanan metabolik kemik hastalıklarının örnek olgular eşliğinde güncel literatür bilgileri vererek sunulması amaçlanmıştır. Ancak, bu derlemede prematüre bebeklere özgü bir metabolik kemik hastalığı olan prematüre osteopenisinden bahsedilmemiştir.

## I- Yapısal kemik defektleri

### Olgu-1

Yaşamının 1. gününde çok sayıda kemik kırığı nedeniyle yatışı yapılan kız çocuğu, gebeliği takipsiz olan 30 yaşındaki anneden normal spontan vajinal yol (NSVY) ile miadında doğmuş. Soy geçmişinde, düzenli sağlık kontrolleri yapılmayan 1 ve 4 yaşlarındaki iki kardeşinin kolay ve sık kırılan kemiklerinin yanı sıra gelişme geriliklerinin olduğu öğrenildi. Ayrıca, ebeveynleri tarafından bu kardeşlerinin ileri yaşlarında kalp ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildiği bildirildi. Vücut ağırlığı 2700 gr (-1,4 SD), boyu 47,5 cm (-1,4 SD) ve baş

çevresi 36 cm (+0,4 SD) idi. Fizik muayenede, hastanın takipneik (solunum sayısı 82/dk) ve siyanoze (oksijen tedavisi ile düzelen) olduğu belirlendi. Yüzü üçgen şeklinde dismorfik ve skleraları mavi olup başı vücuduna oranla daha büyük görünümdeydi. Sağ femur, bilateral kruris ve humerus ortasında, her iki klavikulada kırıklara bağlı krepitasyon ve şekil bozukluğu saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde, tam kan sayımı, kalsiyum (10,2 mg/dl), fosfor (4,2 mg/dl) ve alkalin fosfat (175 IU/L) değerleri normal sınırlarda bulundu. Düz kafa grafileri ve beyin tomografisi normal idi, baziler invaginasyon yoktu. Akciğer, vertebra, pelvis ve ekstremiteleri de içine alan radyografide bilateral klavikula ve humerus, sol ulna, bilateral femur ve fibula yanında sağ tibiada iyileşmekte olan eski kırıklar yanında yeni kırıklar saptandı (Resim 1-1). Öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla hastaya osteogenezis imperfekta (OI) tip 3 tanısı konuldu. Ortopedi kliniği tarafından hastanın her iki alt ekstremitesine deri düzeyinde traksiyon uygulanıp üst ekstremiteler adduksiyonda olacak şekilde kol ve bacaklar sargı bezi ile sabitlendi. Klinik izleminde kemik kırıklarında iyileşme gözlenen hasta, ailesine genetik danışmalık verilerek ayaktan izleme alındı.<sup>4</sup>

### *Osteogenezis imperfekta*

Halk dilinde “cam kemik hastalığı” olarak da adlandırılan OI, kemik bağ dokusunun temel maddesi olan kollajenin hatalı ya da yetersiz üretilmesi sonucunda ortaya çıkan genetik bir hastalıktır. Hastalığın insidansı 1/10-20.000 olup her iki cinsiyet ve farklı etnik gruplar arasında eşit sıklıkta görülmektedir.<sup>3</sup> Hastalar antenatal dönemde tanı alabileceği gibi doğum sonrası veya çocukluk döneminde de tanı alabilir. Erken başlangıçlı formlar, intrauterin dönemde veya yaşamın ilk saatlerinde yüksek ölüm riskine sahiptir. Bu hastalardaki artmış kemik kırılabilirliği ve düşük kemik kütlesi, uzun kemiklerin kolay kırılmasına; vertebral kompresyona; uzun kemiklerin, kaburgaların ve omurganın değişken deformitesine ve büyüme geriliğine neden olur.<sup>5</sup>



**Resim 1-1.** Direk grafide, osteogenezis imperfektaya bağlı birçok iyileşmekte olan eski kırıklar ile birlikte yeni kırıklar görülmektedir.<sup>4</sup>

İskelet deformitesi ve kırılabilir kemik displazisi OI'nın ayırt edici özellikleridir. Osteogenezis imperfekta tanısı genellikle aile öyküsüne ve antenatal dönemde, doğum sırasında veya erken çocukluk döneminde karşılaşılan bir veya daha fazla kırıklar ile karakterize klinik tabloya bağlı olup genetik testler ile tanı doğrulanabilir. Osteogenezis

imperfekta, bireylerin yaklaşık %85'inde tip I kollajeni kodlayan genlerin (*COL1A1* ve *COL1A2*) otozomal dominant kalıtım gösteren mutasyonlarından kaynaklanır. Bu mutasyonlar sonucu kemiklerdeki kollajenin miktarı veya yapısı etkilenir. Geçen son 10 yılda, tip I kollajenin sentezi, işlenmesi, salgılanması ve translyasyon sonrası modifikasyonunda yer alan proteinleri kodlayan çok çeşitli genlerde ve ayrıca farklılaşmayı düzenleyen proteinlerde çoğunlukla otozomal resesif olmak üzere otozomal dominant veya X'e bağlı kalıtım gösteren genetik defektlerin OI'ya neden olduğu gösterilmiştir. Kemik kırılabilirliğine ek olarak kardiyovasküler ve pulmoner sistem anormallikleri, cilt kırılabilirliği, kas güçsüzlüğü, işitme kaybı ve dentinogenezis imperfekta gibi birçok organda fenotipik bulgular bildirilmiştir.<sup>6</sup>

Sillence ve ark.<sup>7</sup> tarafından 1979 yılında OI'nın klasik sınıflandırması yapılmıştır. Sillence I-IV tipleri klasik OI olarak kabul edilir. Bunlara tip I kollajeni kodlayan genlerdeki kalıtsal dominant mutasyonlar neden olur ve sınıflandırma klinik bulgular, radyografik özellikler ve kalıtım şekline dayanmaktadır. Bunlardan tip II, perinatal letal formdur; tip III ise şiddetli form olarak hastalığın şiddeti, klinik özellikleri ve kalıtım şekline göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 1). Yeni tiplerinin keşfi sonrasında OI, hafif, orta ve ağır formlar şeklinde sınıflandırılmaktadır.<sup>8</sup>

**Tablo 1.** Osteogenezis imperfektanın sınıflandırması.<sup>7</sup>

Tip	Şiddeti	Klinik özellikler	Kalıtım şekli
Tip 1	Orta	Mavi sklera, normal boy, hafif kemik kırılabilirliği, geç başlangıçlı işitme kaybı, dentinogenez imperfekta yok	Otozomal dominant
Tip 2	Letal form	Mavi sklera, multipl intrauterin kırıklar, şiddetli deformite, ölü doğum veya perinatal ölüm	Otozomal dominant veya resesif
Tip 3	Şiddetli deformite	Normal sklera, dentinogenezis imperfekta, boy kısalığı, skolyoz, sık kırıklar	Otozomal resesif
Tip 4	Orta deformite	Beyaz sklera, orta derecede kemik kırılabilirliği, kısa boy, olası dentinogenez imperfekta	Otozomal dominant veya resesif

Son yıllarda, moleküler genetikteki gelişmelere paralel olarak hastalığın yeni formları tanımlanmaktadır. Örneğin, bizim

daha önce yayınlamadığımız bir olgumuzda kemik kırıklarına kuşkulu genitalya eşlik etmekteydi (Resim 1-2).



**Resim 1-2.** Osteogenezis imperfekta tanısı alan olgunun tipik görünümü ve kuşuklu genital yapısı dikkati çekmektedir.

Genellikle yalnızca klinik özelliklere dayanarak OI tanısı koymak mümkündür. Ancak, bazı durumlarda OI tanısını doğrulamaya yardımcı olabilecek biyokimyasal (kollajen) veya moleküler (DNA) testler yapılabilir. Hem kollajen biyopsi testinin hem de DNA testinin tüm tip I kollajen mutasyonlarının yaklaşık %90'ını saptayabildiği düşünülmektedir. Ultrason veya genetik testlerle yapılan rutin antenatal tarama, pozitif aile öyküsü olan hastalar için iyi sonuçlar verebilir. Buna karşın, aile öyküsünün olmadığı durumlarda tanı oranı çok düşüktür.<sup>9</sup>

Non-invaziv bir yöntem olan USG, başlıca prenatal tarama yöntemidir. Prenatal USG ile tanı konulan olguların çoğu OI tip II ve daha az sıklıkla tip III'dür. Bu durum, tip I ve IV'ün antenatal dönemde bulgu vermemesine ve tip V-VIII'in ise klinik pratikte oldukça nadir görülmesine bağlıdır. Saptanan anormallikler arasında kemik yapının hipoekojenitesi, kemiklerin kısalığı, kemiklerde açılma ve eğrilik yanında iyileşmekte olan eski ve yeni çoklu kırıklar yer alır. Bu anormallikler transvajinal USG ile

14. haftada tespit edilebilmesine karşın, transabdominal USG ile ancak 15-16. haftadan sonra saptanabilir.<sup>10-12</sup> Osteogenezis imperfektada serum kalsiyumu normal, serum 25-hidroksi-D vitamini genellikle düşüktür. Bu hastalardaki D vitamini eksikliği genellikle güneş ışığına maruz kalmamaya ikincil olarak ortaya çıkar.<sup>13</sup>

Osteogenezis imperfektanın spesifik bir tedavisi yoktur. Bu nedenle, kırıkları en aza indirmek, iskelet sisteminin işlevini en üst düzeye çıkarmak ve sakatlığı en az düzeye indirmeye yönelik destekleyici tedaviler verilmektedir. Bifosfonatlar, OI'dan ciddi şekilde etkilenmiş bebeklerin tedavisinde son 20 yılda önemli bir yer almıştır. Bifosfonatların kırık sıklığını azaltmasına karşın riski tam olarak ortadan kaldırmadığı bildirilmiştir. İntravenöz pamidronat en çok kullanılan ilaç olup yaşamın ilk 2 yılında genellikle 8 haftada bir verilir. İlk infüzyondan sonra bebeklerde solunum yetmezliği geliştiğine dair raporlar olduğu için ilacın hastaya yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uygulanması tavsiye edilir. Tedaviye bağlı hipokalsemi seyrek görülen bir durum olup özellikle D vitamini eksikliği olması durumunda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle, OI tanılı bebeklere günlük en az 400 IU D vitamini verilmesi gerekir.<sup>14</sup>

Siklik bifosfonat tedavisi kemiklerde osteoklastik aktiviteyi baskımlarken osteoblastik aktivite devam ettiği için röntgende uzun kemiklerde "zebra çizgileri" gözlenir (Resim 1-3).



**Resim 1-3.** Osteogenezis imperfekta tanılı bir hastanın radyografisinde bifosfanat tedavisine bağlı kemiklerde "zebra çizgileri" bulgusu görülmektedir (<https://radiopaedia.org/articles/zebra-stripe-sign-bones?lang=us>).

## Olgu-2

31 yaşındaki annenin 3. gebeliğinden 34. gebelik haftasında 2160 gr ağırlığında NSVY ile doğan kız bebek doğumdan sonra iç çekme tarzında solunumu ve bradikardisi olması nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) alındı. Üniteye kabul edildikten sonra solunum sıkıntısının devam etmesi nedeniyle entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Antenatal öyküsünde, fetal USG ile femur kısalığı saptandığı öğrenildi. Olgunun anne-babası arasında akrabalık yoktu. Soygeçmişinde, ailede herhangi bir konjenital anomali öyküsü olmadığı öğrenildi. Vücut ağırlığı 2160 gr (25-50. persentil), boyu 40 cm (<10. persentil), baş çevresi 35 cm (>97. persentil) idi. Fizik muayenesinde, makrosefali, öne doğru çıkık alın, basık burun kökü, mikrognati, kısa boyun, dar göğüs kafesi, abdominal distansiyon ve kısa ekstremiteleri vardı (Resim 2-1). İskelet grafilerinde, hipoplastik skapulalar, kısa kostalar, dar toraks yapısı, H-şeklinde ve korpuslarında platispondili olan vertebralar, iliak karelenme ve uzun tübüler kemiklerde simetrik kısalık vardı (Resim 2-2). Ekokardiyografik incelemede patent duktus arteriozus, atriyal septal defekt, pulmoner hipertansiyon, triküspit ve mitral yetmezlik saptandı. Kranial ve batın USG'de anormal bir bulgu yoktu. Yapılan fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (*FGFR3*) geni dizi analizi sonucunda, ekzon 7'de heterozigot p.R248C (c.742C>T) mutasyonu saptandı. Tüm bu bulgular tanatoforik displazi (TD) tip 1 (OMIM: # 187600) ile uyumlu idi. Mekanik ventilatöre bağlı izlenen hasta postnatal 32. günde solunum yetmezliği nedenleriyle kaybedildi. Sonraki gebelikler için aileye genetik danışmanlık verildi.<sup>15</sup>

### *FGFR3* kondrodisplaziler

Kondrositler ve matür osteoblastlarda *FGFR3* ekspresyonu, kemik büyümesinin düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Kondrosit yapısındaki bozukluk büyüme kırırdağının gelişmesini engeller. Bu durum, metafizyel kemikte lateral büyüme ve fibrotik kırırdağ doku ile sonuçlanır. *FGFR3* mutasyonları letal TD'den daha hafif bir tabloya sahip olan hipokondroplaziye kadar değişen bir klinik spektruma yol açmaktadır.

Bunlardan akondroplazi, insanlardaki cüceliğin en sık görülen genetik formudur.<sup>3</sup>



Resim 2-1. Olgunun genel görünümü.<sup>15</sup>



Resim 2-2. İskelet grafisinde, hipoplastik skapulalar, kısa kostalar, dar toraks yapısı, H-şeklinde ve korpuslarında platispondili olan vertebralar, iliak karelenme ve uzun tübüler kemiklerde simetrik kısalık dikkati çekmektedir.<sup>15</sup>

**FGFR3 kondrodisplaziler**

Kondrositler ve matür osteoblastlarda *FGFR3* ekspresyonu, kemik büyümesinin düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Kondrosit yapısındaki bozukluk büyüme kıkırdağının gelişmesini engeller. Bu durum, metafizyel kemikte lateral büyüme ve fibrotik kıkırdak doku ile sonuçlanır. *FGFR3* mutasyonları letal TD'den daha hafif bir tabloya sahip olan hipokondroplaziye kadar değişen bir klinik spektruma yol açmaktadır. Bunlardan akondroplazi, insanlardaki cüceliğin en sık görülen genetik formudur.<sup>3</sup>

*Tanatorfik displazi*, daha önce yaşamla bağdaşmadığı açıklanan bir iskelet displazisidir. Thanatophoric terimi Yunanca'da "ölüm taşıyan" anlamına gelir. Bu hastalığa sahip bebeklerde aşırı kısa boy, mikromelia, dar göğüs kafesi ve dolayısıyla az gelişmiş akciğerler, makrosefali ve küçük bir foramen magnum bulunur. 1/20.000-50.000 doğumda bir ortaya çıkan bu hastalık solunum yetmezliği nedeniyle ölümcül bir seyre sahiptir.<sup>16,17</sup> Prenatal tanı için gebeliğin 12. haftasında yapılacak USG'de frontal çıkıntı, ense kalınlığı ve kısa ekstremiteler gibi özgün bulgular, iskelet displazisi tanısı koyma ve uygun tedavi yaklaşımını belirleme yönünden önemlidir. İkinci trimesterin başında kısa ve küçük toraks yapısı, uzun kemiklerde eğrilik özellikle 2D ve 3D USG görüntüleme ile saptanabilir. Buna karşın, USG ile vakaların sadece %40-88'ine doğru tanı konulabildiği bildirilmiştir.<sup>18</sup> İskelet displazileri, kemiğin şekli, boyutu ve yoğunluğu ile ilişkili olmak üzere ekstremitelerde, göğüste veya kafatasında iskelet anormallikleri ile ortaya çıkan heterojen bir klinik tablodur. İskelet displazilerinin prevalansının 10.000 doğumda 2,4 olduğu tahmin edilmektedir; bu olguların %23'ü ölü doğmakta, %32'si ise 1 hafta içinde ölmektedir.<sup>19</sup>

Tanatorfik displaziye 4p16.3 kromozomunda bulunan ve otozomal dominant özellikle kalıtım gösteren *FGFR3* gen mutasyonu neden olmaktadır. Neredeyse olguların tamamı, ailede iskelet displazisi öyküsü olmaksızın *de novo* mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. *FGFR3* geni, nöral gelişim yanında kemik-kondrosit

farklılaşması ve proliferasyonunda önemli role sahiptir. Mutasyon, ligandlardan bağımsız olarak *FGFR3* tirozin kinazın aktivasyonu ile sonuçlanır; bu süreç de proliferasyonun artmasına ve apoptoza neden olur.<sup>20</sup>

Tanatorfik displazili bebeklerde solunumla ilgili problemler çok sık görülmektedir. Bu sorunlar arasında üst hava yolu obstrüksiyonu, trakeomalazi, anormal pulmoner anatomi, küçük kostalar ve dar göğüs kafesi nedeniyle görülen pulmoner hipoplazi bulunmaktadır.<sup>21,22</sup> Merkezi sinir sistemi (MSS) anomalileri arasında megalensefali ve başlıca temporal loblarda olmak üzere serebral kortikal dezorganizasyon TD'nin karakteristik özellikleridir. Megalensefali, vakaların neredeyse %100'ünde görülür. *FGFR3* tirozin kinazın aktivasyonu, kortikal gelişimin bozulmasına neden olarak temporal lob hiperplazisine, hipokampal displaziye ve sulkusların anormal gelişimine yol açar. Temporal loblar, rostro-kaudal, süperoinferior ve mediolateral tüm eksenler boyunca genişler ve beynin küresel bir görünümü ile sonuçlanır. Diğer MSS anormallikleri arasında hidrosefali, ensefalosel, beyin sapı hipoplazisi, inferior oliver ve serebellar dentat çekirdeklerin kötü gelişimi bulunmaktadır. Hidrosefali, foramen magnum stenozu veya yonca yaprağı şeklindeki kafatası malformasyonuna bağlı olarak beyin omurilik sıvısının akışının kısıtlanmasına sekonder ortaya çıkan, yaygın fakat sabit olmayan bir özelliktir.<sup>23,24</sup>

Tanatorfik displazi ile uyumlu kraniofasial özellikler arasında büyük kafatası ve geniş fontaneler bulunur; baş çevresi genellikle 36-47 cm arasındadır. Tanatorfik displazinin iskeletsel bulguları ekstremitelerde, toraksta ve vertebralarda görülür. Fibulalar tibiadan daha kısadır. Kondrositler ve kemik trabekülleri, özellikle epifiz-metafiz bölgesinde olmak üzere, düzensizdir. Kaburgaların ciddi şekilde kısa olması, akciğer hacmini kısıtlar ve ciddi solunum sıkıntısına neden olur. Tanatorfik displazide, patent duktus arteriyozus, atriyal septal defekt, at nalı böbrek, hidronefroz, imperfore anüs, radioulnar sinostoz, el ve

ayak parmaklarının yumuşak doku sindaktilisi ve uzun süre yaşayanlarda akantozis nigrikans gibi anormallikler de görülebilmektedir.<sup>25</sup>

Tanatorfik displazili hastalar, pulmoner hipoplaziden kaynaklanan solunum yetmezliği nedeniyle erken bebeklik döneminde kaybedilirler.<sup>19</sup> Bu sorun invaziv solunum desteği ile tedavi edilebilmesine rağmen, uzun dönem prognoz kötüdür. İskelet displazili hastaların tedavisinde büyüme hormonu tedavisi ve ekstremitte uzatma ameliyatları başlıca tedavi yaklaşımlarıdır. Ancak, genellikle yenidoğan döneminde kaybedilen TD'li hastalarda cerrahi veya büyüme hormonu tedavisi son derece zordur. *FGFR3* ve sinyal akış yolları, TD ve diğer iskelet displazilerinin tedavisindeki hedef noktasıdır. C-tipi natriüretik peptit, *FGFR3* sinyalinin yeni bir potansiyel terapötik antagonisti olup farelerde akondroplazinin cücelik fenotipini hafiflettiği gösterilmiştir. Paratiroid hormonuyla ilişkili peptit, akondroplazi benzeri fenotipli farelerden alınan kültüre kemik dokularının kısılalığını kısmen tersine çevirmiştir. Son olarak, P3 adlı yeni bir peptidin TD tip II benzeri klinik fenotipe sahip farelerde kemik büyüme geriliğini iyileştirdiği ve erken postnatal dönemde ölümü önlediği gösterilmiştir.<sup>26</sup> Bununla birlikte, bu peptitler henüz insanlarda tedavi için kullanılacak fazda değildir.

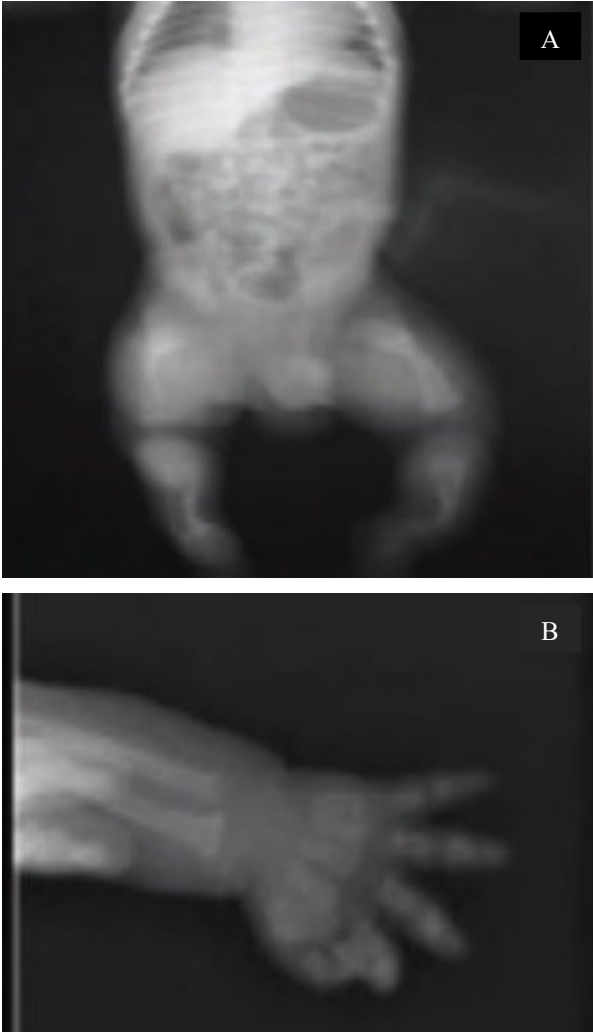
### Olgu-3

38 yaşındaki annenin 2. gebeliğinden 38. gebelik haftasında 2800 gr ağırlığında elektif sezaryen ile doğan kız bebek solunum sıkıntısı olması nedeniyle YYBÜ'ne yatırıldı. Antenatal ultrasonda polihidramnios, proksimal ekstremitelerde kısalık ve büyük bir kafa yapısı görüldü. Babası 45 yaşında olup bir önceki erkek kardeşi normaldi. Ailede benzer bir hastalık öyküsü yoktu. Doğumda yenidoğan, kısa proksimal uzuvlar, büyük kafa, basık burun kökü, aşırı cilt kıvrımları, kısa güdük parmaklar ve trident el gibi tipik akondroplazi özelliklerine sahipti (Resim 3-1). Solunum sıkıntısı yenidoğanın geçici takipnesine bağlıydı ve oksijen tedavisi ile 6 saat içinde düzeldi. İskelet röntgeninde düz asetabular çatılı kısa iliak kemikler ve kısa tübüler kemikler görüldü (Resim 3-2A,

B). Ebeveynlerden onam alındıktan sonra yapılan genetik analizinde, kromozom 4p16.3 üzerinde bulunan *FGFR3* geninde G1138A mutasyonu saptandı. Perinatal öykü, klinik özellikler ve tetkiklere dayanarak hastaya akondroplazi tanısı konuldu. Tetkik ve tedavisi tamamlanan hasta yatışının 5. gününde taburcu edildi. Aileye prognoz ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları konusunda danışmanlık verildi. Ayaktan izleminin 6. ayında, olgunun normal gelişim gösteren kısa boylu birey olduğu ve başka herhangi bir sağlık sorununun olmadığı görüldü.<sup>27</sup>



Resim 3-1. Olgunun genel görünümü.<sup>27</sup>



**Resim 3-2.** Direkt grafilerde **A**, düz asetabular çatılı kısa iliak kemikler; **B**, kısa tübüler kemikler ve trident el görünmektedir.<sup>27</sup>

### Akondroplazi

Akondroplazi, orantısız boy kısalığına neden olan rizomelik ekstremite kısalığı ile karakterize genetik bir iskelet hastalığıdır. Endokondral kemikleşme bozukluğu vardır. Kısa uzuv küçüklüğünün en sık nedeni olup yüksek penetranslı otozomal dominant geçiş özelliğine sahiptir. Hastalığın insidansı 1:15.000-1:25.000 arasında değişir ve %80'i sporadiktir.<sup>28,29</sup> Hastalık, 4. kromozomun kısa kolu (4p16.3) üzerinde yerleşik olan *FGFR3* genindeki missense mutasyonlar sonucu oluşur. *FGFR3* mutasyonları kıkırdak yapıdaki büyüme plağında kondrositleri etkileyerek, lineer büyümenin bozulmasına yol açar.<sup>30</sup>

Doğum sonrası görülen klinik ve radyolojik bulgular ile akondroplazi tanısının konulması mümkündür. Bulguları atipik olan hastalarda, tanıdan kuşku duyulması halinde

*FGFR3* mutasyonu bakılarak tanı doğrulanabilir. Başlıca klinik bulgular arasında orantısız boy kısalığı; göreceli makrosefali, frontal belirginlik ve burun kökü basıklığı ile karakterize yüz görünümü; brakidaktili, el parmaklarında trident görünüm (3. ve 4. parmakların birbirinden ayrık durması sonucu oluşan üç parmaklı el görünümü); dirsek ekstansiyonunda kısıtlılık, torakolomber bileşkede kifoz, genu varum ve eklem hipermobilitesi bulunmaktadır. Radyolojik bulgular arasında geniş kalvaria, dar foramen magnum, uzun tübüler kemiklerde kısalık, proksimal femur veya humerusta azalmış anteroposterior çaplara bağlı kare veya oval radyolusen görünüm, kaudal interpedinküler mesafede progresif azalma ve trident pelvis bulunmaktadır. Geç ve düzensiz epifizyel osifikasyonun izlendiği diz bölgesi dışında epifizyel osifikasyon genel olarak normaldir. Hastaların zeka düzeyi ve beklenen yaşam süresi normale yakındır.<sup>31,32</sup>

Yeni mutasyonlarla oluşan tek gen hastalıkları ile ileri baba yaşı arasındaki ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. Buna göre, akondroplazi ileri baba yaşı ile ilişkisi bilinen iyi bir örnektir. Ayrıca Apert, Crouzon/Pfeiffer, Muenke, Costello ve Noonan sendromları da ileri baba yaşı ile ilişkilendirilmiştir.<sup>33</sup>

Etkilenen çocukların çoğu sağlıklı olsa da, olguların yaklaşık %10'unda önemli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Kas-iskelet sistemi komplikasyonları arasında gecikmiş motor gelişim ve ekstremite hipotonisitesi bulunur. Daha sonra torasik kifoz ve lomber lordoz gelişebilir. Çocukların yaklaşık %10'unda tibiada belirgin eğrilik gelişebilir; bu olgularda tekrarlayan diz ve ayak bileği ağrıları veya sık düşmeler varsa düzeltici cerrahi tedavi gerekebilir. Başlıca nörolojik komplikasyon hidrosefalidir. Nadir görülen diğer komplikasyonlar ise servikomedüller kompresyon ve apne ataklarıdır. Ergenlerde ve erişkinlerde, spinal kanaldaki sinir köklerinin sıkışmasına bağlı bacaklarda uyuşma veya güçsüzlük hissi olarak ortaya çıkabilir.<sup>34</sup>

Tekrarlayan orta kulak enfeksiyonları sık karşılaşılan bir sorundur ve dolayısıyla iletim tipi işitme kaybına yol açabilir. Bu nedenle,



akondroplazili hastalarda düzenli aralıklarla işitme testi yapılması önerilir. Daha büyük çocuklar diş maloklüzyonu ile başvurabilir. Uyku ile ilişkili solunum problemleri olanlarda sabah baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu ve kötü okul performansı görülebilir. Komplikasyonlara yönelik beyin cerrahisi ve ortopedi ameliyatları gerekebilir.<sup>35,36</sup> Akondroplazide rol oynayan moleküler süreçlerin daha iyi anlaşılmasıyla, *FGFR3* ligandlarını, *FGFR3* sinyal yolağını bloke etmeye çalışan tirozin kinaz inhibitörleri ve C-tipi natriüretik peptid analogları (vosoritid) gibi çeşitli ilaç çalışmaları devam etmektedir.<sup>3</sup>

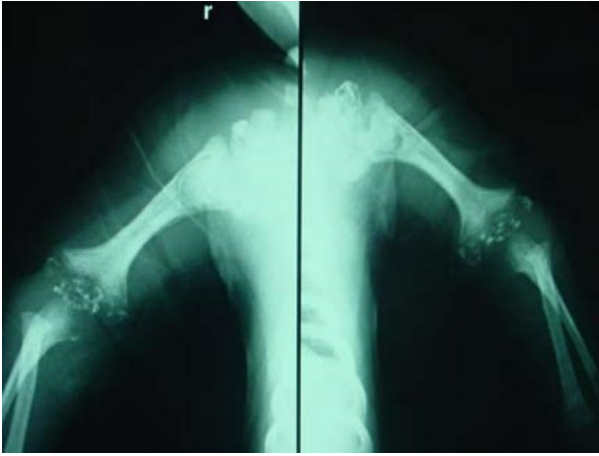
#### Olgu-4

15 günlük kız bebek huzursuzluk, kollarda hareket kısıtlılığı ve bacaklarında şekil bozukluğu şikayetleri ile hastanemize başvurdu. Öyküsünden, annenin 5. gebeliğinden 2. yaşayan olarak zamanında NSVY ile doğduğu ve doğuma bağlı bir sorun yaşanmadığı öğrenildi. Prenatal USG'de (20. hafta) femur boyunda kısalık saptanmış. Soygeçmişinde, sağlıklı 26 yaşındaki anne ve 32 yaşındaki baba birinci dereceden kuzen olup ailenin 7 yaşında sağlıklı bir kız çocuğu vardı. Ayrıca, annenin 1. gebeliğin düşük ile sonuçlandığı, hastamıza benzer klinik bulgulara sahip 10 günlük kız bebeğinin ve 14 aylık erkek bebeğinin öldüğü öğrenildi. Hastanın ağırlığı 2900 gr (25-50 persentil), boyu 48 cm (10-25 persentil), baş çevresi 34,3 cm (50 persentil) idi. Fizik muayenede, ön fontanel 3x3 cm ve normal bombelikteydi. Basık burun kökü, kalkık burun kanatları, belirgin frontal çıkıntı, öne dönük kulakların olduğu dismorfik yüz görünümü; yüzde dermatit; el bileği, dirsek ve diz eklemine hareket kısıtlılığı ve zorlu ekstansiyon; proksimal uzun kemiklerde kısalık mevcuttu (Resim 4-1). Oftalmolojik muayenede, bilateral katarakt saptandı. Hastanın diğer sistemik muayenesi normaldi. Kemik grafilerinde, epifizyal çizgilenme ve noktasal kalsifikasyonlar (Resim 4-2), vertebralarda koronal fissürler saptandı. Bu klinik ve radyolojik bulgular ile hastada rizomelik kondrodizplazi punktata (RKP) düşünüldü. Laboratuvar incelemelerinde, kan sayımı, biyokimyasal değerler, uzun zincirli yağ

asitleri normal idi. Batın ve transfontanel USG ve elektroensefalografi (EEG) normal bulundu. Destek tedavisi ile hastanın takibi devam etmektedir.<sup>37</sup>



Resim 4-1. Olgunun genel görünümü.<sup>37</sup>



**Resim 4-2.** Bilateral üst ekstremitte grafisinde, humeruslarda simetrik kısalık, diyafizde kalınlaşma, metafizlerde genişleme ve düzensizlik; bilateral dirsek eklemlerinde noktasal kalsifikasyon gösteren ossifikasyon alanları izlenmektedir.<sup>37</sup>

### **Rizomelik kondrodizplazi punktata**

Rizomelik kondrodizplazi punktata, peroksizomal bozukluklar altında sınıflandırılan nadir bir iskelet displazisidir.<sup>38</sup> Görülme sıklığı 1/100.000'dir. Proksimal uzun kemiklerde kısalık (rizomeli), uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerinde, torasik ve lumbal vertebralarda noktasal kalsifikasyonlar, vertebralarda koronal fissürler, mikrosefali, tipik dismorfik yüz görünümü, eklemlerde hareket kısıtlılığı, bilateral katarakt, nöbetler, ciddi solunum sorunları, egzama, ağır büyüme geriliği ve psikomotor gelişme geriliği hastalığa özgü bulgulardır.<sup>39</sup>

Peroksizom, olgun eritrositler hariç tüm hücrelerde bulunan bir organel olup temel olarak uzun ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin (VLCFA) beta oksidasyonundan ve hücre içi toksik maddelerin yıkımından sorumludur. Rizomelik kondrodizplazi punktata, peroksizom biyogenez bozukluğu olup VLCFA'nın peroksizoma taşınmasında görevli olan peroksin proteinlerini kodlayan *PEX* geninde ortaya çıkan mutasyon sonucu oluşmaktadır.<sup>40</sup> Hastalığıdaki fenotip, değişik kimyasal yollardaki patolojilerden kaynaklanabileceğinden dolayı neden-sonuç ilişkisi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Kondrodizplazi punktata ailesi otozomal dominant tip (Conradi-Hünnerman hastalığı), otozomal resesif tip (RKP), X'e bağlı resesif (kondrodizplazi X1) ve dominant

(kondrodizplazi X2 veya Conradi-Hünnerman-Happle hastalığı) tiplerden oluşmaktadır.<sup>37</sup>

Yenidoğan döneminde en sık rizomeli (ekstremitelerdeki uzun kemiklerin proksimal kısmında simetrik kısalık) ve kemik grafilerinde kalça, diz, omuz ve dirsek bölgelerindeki büyüme plakları / periartiküler epifiz kırıklarında noktasal kalsifikasyonlar görülür. Bebeğin vücut ağırlığı, baş çevresi ve boyu genellikle yaşına göre küçük olup 3. persentilin altındadır.<sup>41</sup> Vertebral koronal klefler daha ileri yaşlarda ossifikasyon nedeniyle kaybolur, bu nedenle en belirgin izlendiği dönem yenidoğan dönemidir. Çocukluk döneminde katarakt, kognitif fonksiyonlarda gerilik, büyüme gelişme geriliği, epifiz ve metafiz anormallikleri ve intervertebral disklerde kalsifikasyonlar gibi bulgular gelişir.<sup>42</sup>

Daha ağır seyreden otozomal resesif rizomelik formda, daha yüksek (%75) katarakt insidansı, daha nadiren iktiyoziform eritrodermi ile karakterize cilt lezyonları ve ekstremitelerde rizomelik kısalık görülür.<sup>43</sup> Rizometik kısalık humerusta daha belirgin olup proksimal epifizleri, patellayı ve diğer epifizleri tutabilir. Vertebralarda görülen koronal klefler hastalığa özgü önemli bulgulardır.<sup>44</sup> Otozomal resesif rizomelik formda hastalar, yenidoğan ya da bebeklik döneminde solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilirlerken, diğer tipler daha uzun süre yaşarlar ve bu hastalarda mental gerilik gelişmez. Rizomelik formda, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile beyinde, mental retardasyona sebep olan, migrasyon anomalileri saptanmıştır<sup>43,45</sup>. Klinik ve radyolojik bulgulara ek olarak biyokimyasal testlerde, plazma fitanik asit düzeyinin yüksek, VLCFA düzeyinin normal olması ve eritrositlerde plazmalojen düzeyinin düşük olması tanı koydurucudur. Bu biyokimyasal anormallikler ayrıca kültüre fibroblastlarda da gösterilebilir.<sup>42</sup>

Hastalığın prognozu kötüdür; hastaların bir kısmı yenidoğan dönemde olmak üzere büyük çoğunluğu ilk 10 yıl içinde kaybedilir. Ölümünün çoğu tekrarlayan enfeksiyonlara ve solunum sistemi komplikasyonlarına bağlı gelişir.<sup>46</sup> Hastaların izlemi ve tedavisi destekleyici yaklaşımlara dayanmaktadır.

Kontraktürler için fizik tedavi ve gerekirse ortopedik girişimler, solunum yolu hastalıklarına karşı koruyucu yaklaşımlar gerekmektedir. Solunum yolu enfeksiyonlarına yönelik influenza virüs ve respiratuvar sinsityal virüs aşılıları önerilmeli, hastaların büyüme eğrileri yakın izlenmeli ve beslenme yönünden gerekirse gastrostomi tüpü yerleştirilmelidir. Hastada moleküler çalışma yapılarak ailelerine genetik danışmanlık verilmelidir.<sup>47</sup>

## II- Kemik mineralizasyon defektleri

### Olgu-5

27 yaşındaki annenin 1. gebeliğinden 30. gebelik haftasında 700 gr ağırlığındaki fetal büyüme kısıtlılığı olan erkek bebek, diyastol sonu kan akımı alınamaması nedeniyle, acil sezaryen ile doğurtuldu. Gebeliği takipsiz olan anne kalsiyum ve D vitamini takviyesi almamıştı. Doğum sonrası solunum sıkıntısı olan hasta sürfaktan replasman tedavisi yapıldıktan sonra invaziv olmayan solunum desteğine alındı. Postnatal 6. günde yapılan klinik değerlendirmede kostokondral bileşmelerde genişlemeler, geniş sagittal sütürler, geniş ön ve arka fontaneler görüldü (Resim 5-1). Göğüs röntgeninde kaburga ve omurlarda osteopeni görüldü (Resim 5-2). Biyokimyasal incelemelerde hipokalsemi (7 mg/dL), hipofosfatemi (3,5 mg/dL) ve yüksek alkalin fosfataz (ALP, 500 U/L), çok düşük 25(OH)D (<3,1 ng/mL) ve yüksek intakt parathormon (iPTH) düzeyi (150 pmol/L) saptandı. İdrar kalsiyum/kreatinin ve fosfor/kreatinin oranları ve böbrek fonksiyon testleri normal idi. Ayrıca üriner USG'de herhangi bir anormallik yoktu. Annenin laboratuvar değerlerinde, serum kalsiyumu 8 mg/dL, fosfor 3,1 mg/dL, 25(OH)D 10 ng/mL, ALP 300 IU/L ve iPTH 48 pmol/L bulundu. Klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre hastaya konjenital rikets tanısı konuldu. Hastaya kalsiyum (160 mg/kg/gün), fosfor (80 mg/kg/gün) ve kalsitriol (800 IU/gün) tedavisi başlandı. Altı haftalık tedavi süresince hastanın laboratuvar değerleri belirgin düzelme gösterdi.<sup>48</sup>



**Resim 5-1.** Kostokondral bileşmelerdeki genişlemeler dikkati çekmektedir.<sup>48</sup>



**Resim 5-2.** Göğüs röntgeni, kostalar ve vertebralardaki jeneralize osteopeniyi göstermektedir.<sup>48</sup>

### Konjenital rikets

Vücudumuzun D vitamini ihtiyacı kısmen diyetten elde edilir ve önemli miktarda D vitamini içeren çok az gıda maddesi vardır. Çoğu insan için D vitamininin ana kaynağı, ultraviyole B radyasyonunun etkisi altında derideki sentezidir. Bu sentez, kapalı bir yaşam tarzı, daha yüksek enlemler, atmosferik kirlilik, güneş perdelerinin kullanımı ve cilt pigmentasyonu ile daha da sınırlanır.<sup>49,50</sup> Annenin D vitamini düzeyi ile yenidoğan bebeğinin D vitamini düzeyi arasında yakın ilişki vardır. Yenidoğanlarda düşük serum 25-OHD düzeyleri annelerin D vitamini durumunu yansıtır. Yenidoğan bebeklerde D

vitamini eksikliği saptanması durumunda annenin D vitamini düzeyi de araştırılmalıdır.<sup>51,52</sup>

Konjenital rikets, raşitizm klinik özellikleri ile doğan fetus için kullanılan terimdir, ancak belirgin klinik özellikleri olmamasına karşın raşitizm biyokimyasal bulgulara sahip yenidoğanlar da konjenital rikets olarak kabul edilebilir. Plasental kalsiyum transferinin fetüsü raşitizmden koruduğu düşünülmektedir. Bu nedenle yenidoğan döneminde görülen raşitizm olgularında klinik ve radyolojik bulgular belirsiz olabilir ve hastalık sadece hipokalsemi veya hipokalsemik nöbet ile ortaya çıkabilir.<sup>53</sup>

Konjenital riketste hipotoni, şiddetli tremor, serum ALP yüksekliği, 25-OHD vitamini eksikliği, sekonder hiperparatiroidizm, hipokalsemi ve hipokalsemiye bağlı dirençli konvülsiyonlar görülebilir.<sup>54</sup> Konjenital riketste bağlı nöbet, postnatal herhangi bir zaman diliminde, hatta ilk gün içinde bile görülebilir. Fizyolojik olarak kalsiyum ve magnezyum hücre membran stabilizasyonu için önemlidir ve hücre içine devamlı sodyum girişini engelleyerek hücrenin depolarize olmasını engeller. Hipokalsemi ve hipomagnezemi varlığında hücre membranının sodyum geçirgenliğinde artış olur ve böylece hücre devamlı depolarize kalarak nöbet gelişimine yol açar.<sup>55</sup> Fetus için tek D vitamini kaynağı, plasenta aracılığıyla anneden geçen D vitamindir. D vitamini eksikliği olan annelerin bebeklerinin kordon kanında düşük 25-OHD vitamini düzeyi saptanmıştır.<sup>56</sup> Ayrıca bugüne kadar yapılan birçok çalışmada, annede D vitamini eksikliği varlığının bebekte D vitamini eksikliği için en önemli risk faktörü olduğu görülmüştür.<sup>57</sup> Bu durum da, 25-OHD vitamini düzeyi düşük annelerden doğan bebeklerde konjenital raşitizm riskini artırır.

D vitamini yetersizliğine bağlı bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimi azalır. Ortaya çıkan hipokalsemi, paratiroid bezinde adenil siklaz enzimini aktive ederek PTH salınımını uyarır. Adenil siklaz enzim aktivasyonu ve dokularda PTH etkinliği için magnezyum gereklidir. Hipomagnezemi olması durumunda PTH'a karşı reseptör

düzeyinde direnç gelişir ve kalsiyum dengesi de sağlanamaz.<sup>58</sup>

Radyolojik bulgular infantlarda en erken distal ulna bölgesinde, daha büyük çocuklarda ise diz bölgesindeki kemiklerin alt ve üst metafizlerinde belirgindir. Başlangıçta, epifiz ve metafiz arasında kalsifiye olmamış kırıkdağa bağlı "radyolusent" bir hat görülür. Tipik radyolojik bulgular arasında metafizde genişleme, metafizyel sınırda düzensizlik, fırçalaşma, çanaklaşma ve genel osteopeni durumu bulunur. Ancak, erken bebeklik ve adölesan dönemlerinde radyolojik bulgular silik olabilir. Ayrıca, osteopeni sonucu görülen kemik korteksindeki incelmeye uzun kemiklerde eğilmeler, kırıklar, kostokondral bileşkelerde genişlemeler (raşitik tespit) de radyolojik olarak görüntülenebilir. Tedavi sonrasında, ilk 3-4 hafta içerisinde, iyileşmekte olan metafizyel uçlarda kalsifikasyon hattı saptanabilir.<sup>59</sup>

Tedavide genellikle iki yöntem tercih edilmektedir. İlk olarak 4-6 hafta süreyle 1.000-10.000 IU/gün dozunda D vitamini verilmesi, ikinci olarak ise 300.000-600.000 IU vitamin D'nin tek veya bölünmüş dozlarda, oral veya parenteral verilmesidir. Yeterli güneş ışığı görmeyen veya D vitamini yetersizliği bakımından riskli bir yaşam şekli olan hamilelere, gebeliklerinin son üç ayında günde 1000 IU veya tek doz 100.000 IU D vitamini verilmesi de önerilmektedir. Ayrıca, tüm yenidoğanlara yaşamın ilk gününden itibaren 400 IU D vitamini başlanması ve bir yaşına kadar devam edilmesi gerekmektedir.<sup>60</sup>

### Olgu-6

36 yaşındaki annenin 3. gebeliğinden 3. canlı doğum olarak 38. gebelik haftasında 2380 gr ağırlığında NSVY ile doğan kız bebek solunum sıkıntısı olması ve dismorfik görünümü nedeniyle YYBÜ'ne yatırıldı. Annenin gebeliği takipsiz olmasına karşın doğumdan hemen önce yapılan USG'de polihidramnios saptandığı öğrenildi. Hastanın 1. ve 5. dk Apgar skorları sırasıyla 3 ve 5 idi. Anne ve baba sağlıklı olup aralarında 1. dereceden kuzen evliliği vardı. Ailenin sağlıklı iki çocuğu vardı. Fizik muayenede, palpasyonla yumuşak kıvamda olan ve kemik izlenimi vermeyen kafatası kemikleri ve

oldukça geniş açık sütürler saptandı. Basık burun kökü, dışa dönük burun kanatları, çekik gözler ve yüksek damak yapısının olduğu dismorfik yüz görünümü vardı. Artmış göğüs ön arka çapı / hipertelorizm ve deri üzerinde peteşiyal döküntüler vardı. Üst ve alt ekstremitelerin proksimal kısımları distale göre daha kısaydı. Her iki elde simian çizgisi vardı. Her iki dizde eklem mesafesi artmış olup tibia kısa yapıda ve kavislenme göstermekteydi. Her iki tibianın proksimalinde gamzelenme izlenmekteydi (Resim 6-1). Radyografik incelemede, kafa kemiklerinde belirgin demineralizasyon izlenmekte olup sadece bazal kısımlarda mineralizasyon dikkati çekmekteydi. Tüm vücut grafisinde, klavikulalar ile birlikte ilk 2-3 kosta zorlukla seçilmekteydi. Akciğer grafisinde, parankim dokusu gelişmemiş ve havalanması yetersiz akciğerler görünmekteydi. Spinal vertebra cisimleri ince ve belirsizdi; humerus, ulna, radius, femur ve tibia zayıf mineralize olup güve yeniği görünümü vardı. Her iki kalça kemikleri ve tibia oldukça hipoplazik yapıdaydı (Resim 6-2). Laboratuvar tetkiklerinde serum ALP 3-5 IU/L (normal: 185-350), kalsiyum 12-13,3 mg/dL ve fosfor 6,75-4,2 mg/dL idi. Ekokardiyografide, foramen ovale ve duktus açıklığı dışında önemli bir kardiyak anomali yoktu. Batın ve kraniyal USG normal idi. Kromozom analizi 46, XX ile uyumluydu. Klinik ve laboratuvar bulguları ile hastada perinatal letal hipofosfazya (HPP) tanısı konuldu. Solunum sıkıntısı olması nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanan hasta postnatal 14. günde solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi.<sup>61</sup>

### Hipofosfazya

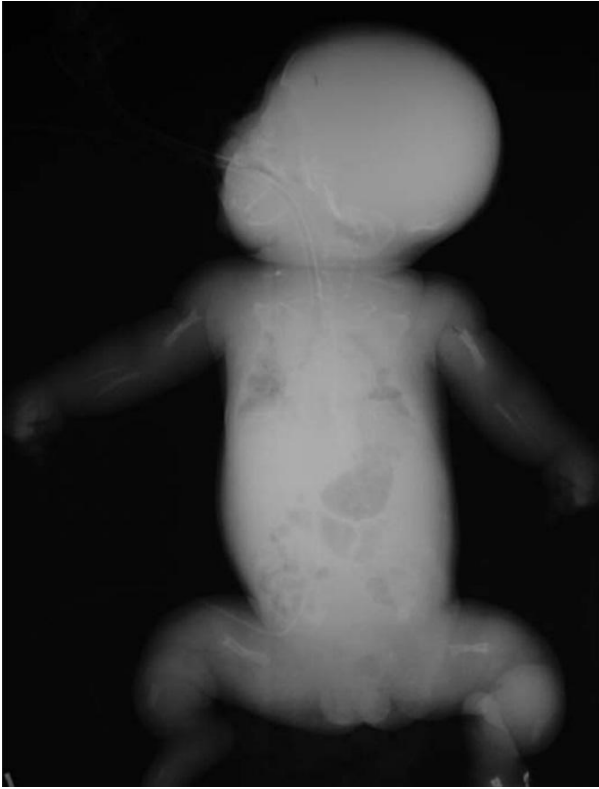
Hipofosfazya, ilk kez 1948'de Rathbun tarafından tanımlanmıştır. *ALPL* geninde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonun neden olduğu dokuya özgün olmayan alkalin fosfat (TNSALP) enzim aktivitesinin eksikliği ile sonuçlanan nadir bir heterojen metabolik kemik hastalığıdır.<sup>62</sup> Hipofosfazya, in-utero ölümden erişkin dönemde görülen diş problemlerine ve osteopeniye kadar oldukça değişken klinik özellikler gösterir. Buna göre, letal perinatal, prenatal benign, infantil, çocukluk, erişkin ve

odontohipofosfazya olmak üzere HPP'nin altı alt tipi vardır. Lethal perinatal HPP en şiddetli form olup letal perinatal ve infantil formlar otozomal resesif, diğer hafif formlar ise otozomal dominant veya resesif kalıtım özelliğine sahiptir. Şiddetli formlar 1:100.000 canlı doğum sıklığında görülür.<sup>63</sup> Ölümcül perinatal HPP'den etkilenen bebeklerde kalsiyum/fosfat metabolizmasında bozukluk (hiperkalsemi), apne, nöbetler ve ilerleyici ensefalopati görülür. Göğüs deformiteleri ve akciğer hipoplazisine bağlı ciddi solunum yetmezliği doğrudan ölüm nedenidir.<sup>64</sup>

Dokuya özgün olmayan alkalin fosfat enzimi, fizyolojik olarak dimerik formunda etkin olup pridoksal fosfat, fosfoetanolamin ve inorganik pirofosfatlar gibi hücre dışı substratları parçalar. Kemik ve diş mineralizasyonu üzerindeki esas etkisi net olmamasına karşın inorganik pirofosfatları ve belki de memelilerdeki kollajeni ve kalsiyumu bağlama gibi özgül aktiviteleri vardır. İnorganik pirofosfatların artışı hidroksiapatit kristalleri oluşamaz ve böylece iskelet mineralizasyonu bozulur.<sup>65</sup> Perinatal letal tip HPP'de rol oynayan *TNSALP* geni 1p36.1 kromozomu üzerinde bulunmaktadır.<sup>66</sup>



Resim 6-1. Olgunun genel görünümü.<sup>61</sup>



**Resim 6-2.** Olgunun tüm vücut grafisinde, kemiklerde belirgin demineralizasyon dikkati çekmektedir.<sup>61</sup>

Benign prenatal HPP, adından da anlaşılacağı üzere hastalığın hafif bir formudur. Genellikle 2. trimesterde yapılan prenatal USG'de, normal göğüs ve karın çevresi ile birlikte iskelet hipomineralizasyonunun olduğu veya olmadığı asimetric iskelet değişiklikleri ile karakterizedir. Ultrason bulguları genellikle 3. trimesterde düzelir; doğum sonrası daha şiddetli form olan infantil HPP'den sadece dişlerin etkilendiği hafif odonto HPP'ye kadar değişen farklı bir klinik seyir gösterebilir.<sup>67,68</sup> En öldürücü form olan perinatal HPP, antenatal USG'de fetusda demineralize iskelet, küçük göğüs ve karın çevresi ve kısa uzun kemikler olarak bulgu verir. Doğumda kısa deforme ekstremiteler, şiddetli hipomineralize iskelet, hipoplastik akciğerin olduğu küçük göğüs kafesi ve bazı durumlarda piridoksin eksikliğine bağlı nöbetler görülür. Perinatal HPP, hipoksik iskemik ensefalopatiyi taklit edebilir.<sup>69</sup>

Hipofosfatazya, genç yaşlarda raşitizm ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde osteomalazi şeklinde ortaya çıkabilir. Nadiren neonatal dönemde ortaya çıkabileceği ve perinatal veya infantil HPP formlarıyla karıştırılabileceği için D vitamini eksikliğine

bağlı raşitizminden ayırt edilmesi önemlidir. D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm veya HPP dışındaki nedenlerden kaynaklanan osteomalazide ALP düzeyi düşük değildir. Hipofosfatazyaya bağlı raşitizm veya osteomalazide ALP düzeyi düşüktür ve D vitamini metabolizmasından ziyade bir kemik matriks bozukluğu vardır. Bu nedenle D vitamini tedavisi yararlı değildir ve hastaya yarardan çok zarar verebilir.<sup>70</sup> Tedavide asfotase alfa enzim replasman tedavisinin başlanması kritik ve hayat kurtarıcıdır. Hastanın multidisipliner bir ekip tarafından takip edilmesi de son derece önemlidir.<sup>71</sup>

### Olgu-7

8 günlük erkek bebek, yaşamının 2. gününde başlayan beslenme bozukluğu ve hareketlerinde kısıtlılık nedeniyle getirildi. Doğum ağırlığı 3.500 gr, baş çevresi 34 cm idi. Fizik muayenede belirgin hipotoni ve yenidoğan reflekslerinde azalma görüldü. Tetkiklerinde kalsiyum 35 mg/dL (8-10 mg/dL), fosfor 3,4 mg/dL (4,5-6,5 mg/dL), ALP 487 IU/L (115-960 IU/L), magnezyum 2 mg/dL (1,2-2,2 mg/dL), PTH 640 pmol/L (17,3-73) ve 25(OH)D vitamini 4 ng/mL (eksiklik <10) bulundu. İdrarda kalsiyum atılımı 10 mg/kg/gün (normal <4 mg/kg/gün) idi. Tiroid fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, üre, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri normal bulundu. Annenin serum kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri normal sınırlarda idi. İskelet grafilerinde, subperiosteal kemik rezorpsiyonu ile birlikte yaygın osteopeni görüldü. Renal USG'de, böbrek boyutlarında minimal bir büyüme ve her iki böbreğin ekojenitesinde artma saptandı. Ekokardiyografide hafif triküspit yetmezliği ile birlikte normal sol ventrikül fonksiyonları görüldü. Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla hastaya şiddetli neonatal primer hiperparatiroidi (pHPT) tanısı konuldu. Aşırı yüksek kalsiyumun konsantrasyonu olması nedeniyle hastaya furosemid, hidrokortizon, intravenöz pamidronat (1 mg/kg/gün) ve kalsitonin tedavileri başlandı. Medikal tedaviye rağmen serum kalsiyum konsantrasyonunda önemli ölçüde düşme gözlenmedi (serum kalsiyumu 27 mg/dL). Medikal tedaviye yanıt vermemesi ve semptomlarının devam etmesi

üzerine hastaya cerrahi tedavi planlandı; yaşamının 11. gününde mediastinal eksplorasyon, total paratiroidektomi ve timektomi yapıldı. Eksize edilen paratiroid bezlerinin histolojik incelemesi jeneralize hiperplazi ile uyumlu idi. Ameliyattan 3 gün sonra serum kalsiyum düzeyinin 11,5 mg/dL'ye, PTH düzeyinin ise 120 pmol/L'ye düştüğü görüldü; buna göre hastaya kalsiyum takviyesi ve aktif D vitamini tedavisi başlandı. Postoperatif 4. haftanın sonunda oral kalsiyum takviyesi ile hastanın serum kalsiyum düzeyinin normal sınırlarda olduğu görüldü.<sup>72</sup>

### Neonatal hiperparatiroidi

Şiddetli neonatal pHPT, hiperkalsemi, gelişme geriliği, iskelet demineralizasyonu ve sıklıkla birden fazla kırık ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır.<sup>73</sup> Paratiroid bezinden PTH salgılanması, serum kalsiyum seviyelerini normal aralıkta tutacak şekilde düzenlenir. Kalsiyum seviyesindeki herhangi bir düşüş, esas hücreler üzerinde bulunan G proteinine bağlı kalsiyum algılayıcı reseptörler (CaSR) tarafından algılanarak PTH salgılanmasında artışa neden olur. Şiddetli neonatal pHPT, son derece şiddetli hiperkalsemi ile kendini gösteren nadir bir bozukluk olup postnatal ilk birkaç hafta içinde klinik bulguların görülebileceği bir metabolik kemik hastalığına yol açar.<sup>74</sup>

Hastalık, otozomal resesif geçiş gösteren genetik bir temele sahiptir ve *CaSR* genindeki inaktive edici bir mutasyon nedeniyle artmış hücre dışı kalsiyumun PTH salınımını engellememesi ile karakterizedir. *CaSR* geninin birincil işlevi, gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimi, idrar yolundan kalsiyum atılımı ve kemik oluşumu üzerinden kalsiyum homeostazını korumaktır. *CaSR*, tiroid ve paratiroid bezlerinden eksprese edilerek paratiroid bezinden PTH salınımını veya tiroid bezindeki C hücrelerinden kalsitonin salınımını indükler. *CaSR* mutasyonlarından sorumlu gen, 3. kromozomun q13.3-21 bölgesine lokalizedir.<sup>75</sup> Homozigot mutasyonlar, yenidoğan döneminin başlarında ortaya çıkan şiddetli hiperkalsemi (şiddetli neonatal pHPT) ile sonuçlanırken heterozigot mutasyonlar, asemptomatik hiperkalsemi (Ailesel

Hipokalsiürik Hiperkalsemi, FHH) ile karakterize hafif bir hastalık seyri ile sonuçlanır.<sup>76</sup> FHH etiolojisinde, *CaSR* eksprese eden genin mutasyonlarıyla birlikte 2 ayrı gendeki mutasyonların da rol oynadığı saptanmıştır (*CaSR* mutasyonları %60, *GNA* mutasyonları %5, *AP2S1* mutasyonları %20). Bu genlerdeki mutasyonlar aynı klinik görünüm ve benzer sendromlarla sonuçlandığından dolayı, sırasıyla FHH1, FHH2 ve FHH3 olarak adlandırılmıştır. Nadiren *CaSR*'e karşı oluşan antikörler da FHH'ye neden olabilir.<sup>77</sup> Bazı hastalarda maternal hipoparatiroidiye bağlı düşük kalsiyum düzeyi, fetüste sekonder HPT'ye neden olabilmektedir.<sup>78</sup>

Şiddetli neonatal pHPT'de klinik bulgular, sıklıkla yaşamın ilk haftalarında olmak üzere postnatal ilk 6 ayda ortaya çıkan şiddetli hiperkalsemi ve metabolik kemik hastalığı ile karakterizedir. Büyüme ve gelişme geriliğine sıklıkla hipotoni, poliüri ve dehidratasyon eşlik eder. Gastrointestinal dismotilite, yetersiz beslenme ve solunum sıkıntısı diğer semptomlar arasındadır. Şiddetli kemik demineralizasyonu, çan şeklindeki göğüs deformitesi, osteopeni, subperiostal kemik rezorpsiyonu ve kemik kırıkları karakteristik radyografik bulgulardır (Resim 7-1). Laboratuvar çalışmalarında, serum kalsiyum ve PTH düzeylerinde artış, hipokalsiüri, azalmış tübüler fosfor rezorpsiyonuna bağlı hipofosfatemi ve hiperfosfatüri saptanır.<sup>78,79</sup>



**Resim 7-1.** Röntgenogramda, kostaların genişlemiş ön uçları (raşitik tespih), kırık hatları yanında sol radius ve ulnanın proksimal metafizlerinde periosteal reaksiyonlar görülmektedir.<sup>78</sup>

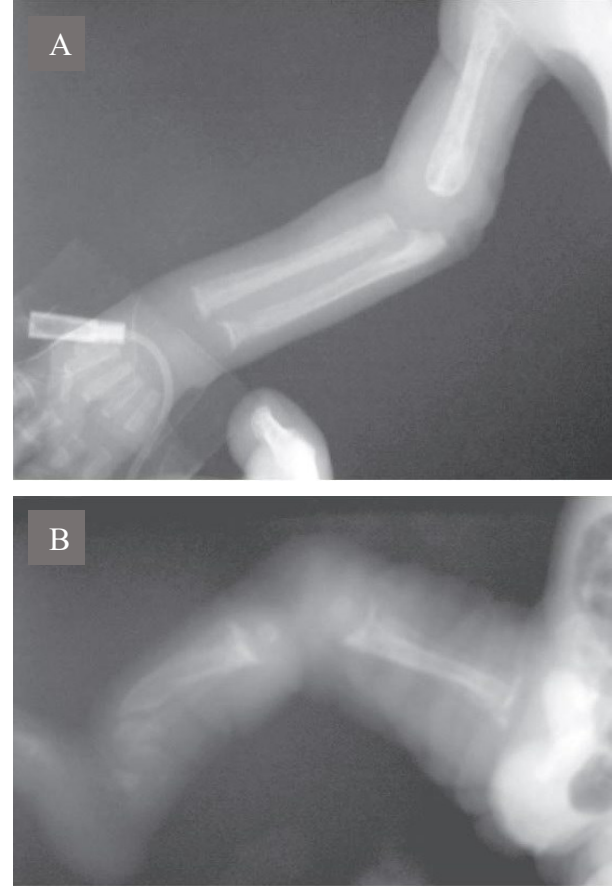
Tedavi medikal ve cerrahi seçenekleri içerir. Medikal tedavi, *CaSR* genotipine bağlı olarak, seçilmiş hastalarda tam kür sağlayabilir.<sup>80</sup> Medikal tedavide kullanılan

başlıca ilaçlar arasında intravenöz sıvılar ile bol hidrasyon, loop diüretikleri, kalsitonin, intravenöz bifosfonatlar (pamidronat) ve sinakalset gibi kalsimimetik ajanlar bulunmaktadır. Nefrokalsinozis, kardiyak anormallikler, kemik rezorpsiyonu veya MSS değişiklikleri gibi uzun vadede geri dönüşü olmayan komplikasyonlardan kaçınmak için acilen medikal ve eğer gerekiyorsa cerrahi tedavi yapılmalıdır. Cerrahi tedavide, daha önceleri subtotal paratiroidektomi önerilmesine karşın günümüzde total paratiroidektomi önerilmektedir. Neonatal HPT tedavisinde total paratiroidektomi + ototransplantasyonun başarısını bildiren yayınlar mevcuttur.<sup>81</sup>

### Olgu-8

Doğum ağırlığı 2400 gr olan 5 günlük term erkek bebek indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle hastanemize getirildi. Sorunsuz bir hamilelikten doğan hastamız, akraba olmayan ebeveynlerin 3. çocuğuydu. Öyküsünde, ailenin ilk çocuğunun 10 yaşında sağlıklı bir kız çocuğu olduğu, 2. çocuğunun ise 2 aylıkken pnömoni nedeniyle öldüğü öğrenildi. Hastamızda ve ölen kardeşinde hiperplastik diş etleri, kaba yüz hatları, kabarık göz kapakları, uzun parmaklar ve eğik bacaklar vardı. Direkt radyografide, uzun kemiklerde ve kostalarda yaygın subperiostal demineralizasyon, belirgin osteopeni; skapula, klavikula ve mandibulada rezorpsiyon ve uzun tübüler kemiklerin metafizlerinde düzensiz demineralizasyon (dizostozis multipleks) olup vertebralar normal bulundu. Bu iskelet değişiklikleri ciddi raşitik bulgular ile uyumluydu (Resim 8-1A, B). Serum biyokimyasında, serum kalsiyumu 9 mg/dL, fosfor 3,87 mg/dL ve ALP 1697 U/L, PTH 325 pg/ml, 25(OH)D 19,2 ng/ml, 1,25(OH)2D 234 pmol/L olup tübüler fosfat geri emilimi %96,8 olarak hesaplandı. İdrar kalsiyum/kreatinin oranı 0,13 (0,03-0,9) ve fosfor/kreatinin oranı 0,04 (0,39-5,6) bulundu. Klinik ve laboratuvar bulguları yanında metabolik tetkiklerindeki yüksek B-heksosaminidaz ve B-mannosidaz aktiviteleri hastaya mukolipidoz II (I-cell hastalığı) tanısını koydurdu. Ayrıca idrarda az miktarda mukopolisakkarit (dermatan sülfat ve heparan sülfat) atılımı olduğu belirlendi. Ancak,

annenin tetkiklerinde, serum kalsiyum, fosfor, ALP, PTH ve 25(OH)D düzeyleri normal idi.<sup>82</sup>



**Resim 8A, B.** Direkt grafilerde, uzun kemiklerin yaygın subperiostal demineralizasyonu, bacaklarda eğrilik ve uzun tübüler kemiklerin metafizlerinin düzensiz demineralizasyonu (raşitizm benzeri disostoz multipleks) dikkati çekmektedir.<sup>82</sup>

### Mukolipidoz II (I-cell hastalığı)

Mukolipidoz II (MIM# 252500), kaba yüz özellikleri, ilerleyici psikomotor gerilik, ciddi iskelet anormallikleri, büyüme geriliği, kalın deri, dişeti hiperplazisi, fitıklar ve 5-8 yaş arasında ölüm ile karakterize otozomal resesif geçişli nadir bir lizozomal depo hastalığıdır.<sup>83</sup> Normalde endoplazmik retikulumda veya Golgi aygıtında bulunan N-asetilglukozamin-1-fosfotransferaz eksikliğinden kaynaklanır. Enzim, GlcNAc-fosfatı lizozomal enzim öncülerinin oligosakkarit birimlerine aktarır. Bu hidrolazların ortaya çıkardığı mannoz 6-fosfat, normalde enzimleri lizozomlara yönlendiren spesifik reseptörlere bağlanır. Ancak, mukolipidoz II'de, bu enzimler lizozomlara düzgün bir şekilde aktarılmazlar ve bunun yerine hücrelerden dışarı sızarak lizozomlarda büyük miktarda sindirilmemiş



substrat birikmesine neden olur. Bu lizozomlar deri fibroblastlarında, dişeti fibroblastlarında ve mezenkimal stromal hücrelerde kaba granüler sitoplazmik inklüzyonlar olarak gözlemlendiği için “inklüzyon hücresi (I-cell) hastalığı” terimi kullanılmaktadır.<sup>84</sup>

Hastalığın klinik, biyokimyasal ve laboratuvar bulguları raşitizmi taklit ettiği için tanı başlangıçta sıklıkla atlanmaktadır. Buna karşın, hastalığın raşitizmden ayırt etmesini sağlayacak özellikleri vardır. Mukolipidoz II hastaları genellikle düşük doğum ağırlığına sahip olup postnatal dönemde de belirgin büyüme ve gelişme geriliği gösterirler. Fizik muayenede, yüksek ve dar alın, ince kaşlar, kabarık göz kapakları, epikantal kıvrımlar, basık burun kökü, antevort burun delikleri ve uzun filtrum gibi fasyal özelliklere sahip olabilir. Fleksiyonda orta derecede eklem kısıtlılığı, dorsolumbar kifoz, bilek ve parmaklarda genişleme ve uzun tübüler kemiklerin “saklanmasına” yol açan karakteristik periost yeni kemik oluşumu vardır. Erken bebeklik döneminde ciltleri kalın ve sıkı olma eğilimindedir.<sup>85</sup> Ayrıca, göğüs deformiteleri, doğuştan kalça eklem çıkığı ve pes valgus gibi klinik bulgular da görülebilir. Kardiyak patolojiler arasında sol ventrikül duvarında ve interventriküler septumda belirgin hipertrofi, bazı olgularda aort ve mitral kapaklarda da hipertrofi bulunur. Mukolipidoz II’de mukopolisakkaridoz I-H (Hurler) benzeri şiddetli radyolojik anormallikler (dizostozis multipleks) görülür. Hurler sendromunda radyolojik bulgular birkaç ay sonra karakteristik hale gelirken, I-cell hastalığında bu anormallikler yenidoğan döneminden itibaren gözlenir.<sup>86</sup>

Mukolipidoz II hastalığının kesin bir tedavisi olmamasına karşın sınırlı sayıda hastada kemik iliği transplantasyonu bildirilmiştir. Kemik iliği nakli, ilerleyici kalp ve akciğer hastalıklarını önlemiş, 7 yaşındaki bir hastada ise çok yavaş bir şekilde nörogelişimsel gelişim basamaklarına ulaşılmasına izin vermiştir. Bu hastaların beslenmesinin sağlanması ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi ile

genel sağlık bakımlarının en üst düzeye çıkarılması hedeflenmelidir.<sup>85</sup>

## Tartışma

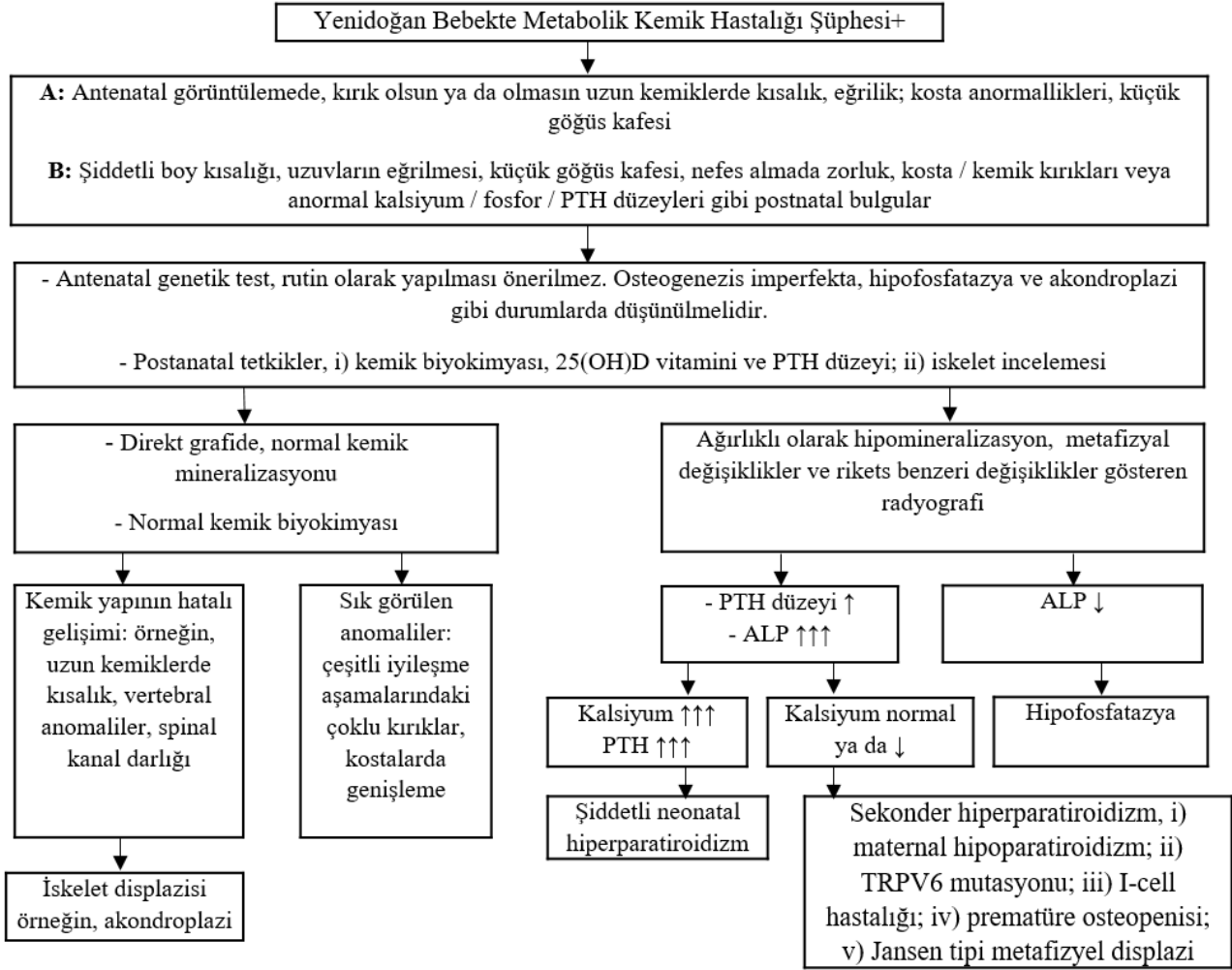
Teknoloji ve bilimsel ilerlemelerle birlikte, iskelet anomalisi şüphesi olan olgularda ek olarak antenatal 3 boyutlu USG ve fetal MRG potansiyel kemik bozukluklarının doğum öncesi tanısı için giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Kaliteli antenatal görüntüleme sayesinde daha ileri düzeyde hedeflenen moleküler genetik testler, risk altındaki ailelerde invaziv prenatal tanı, doğum öncesi danışmanlık, doğum uzmanlarını en iyi doğum şekli ve perinatal yönetim konusunda bilgilendirme yapılabilir. Postnatal radyografiler, hem yapısal (normal kemik biyokimyası ile) hem de kemik mineralizasyon kusurlarının (anormal kemik biyokimyası ile) teşhis edilmesi için kullanılan en yararlı araştırma yöntemidir. Birinci basamak biyokimyasal tetkikler, kemik profilini (serum kalsiyum, fosfat ve ALP gibi), PTH ve 25(OH)D vitamini düzeylerini içerir. Sınırdan yüksek kalsiyum seviyeleri saptanması durumunda, anneden kalsiyum ve PTH bakmak, glikozaminoglikanlar için bebekten idrar örneği almak ve enzim tahlili için (I-cell hastalığı gibi) daha ileri araştırmalar yapmak gerekir. Tanıyı doğrulamak için *COL1A1* / *COL1A2*, *ALPL*, *FGFR3*, *CaSR*, *TRPV6* ve *GNPTAB* gibi hedeflenen moleküler genetik çalışmalar düşünülmelidir (Şekil 1).<sup>3,87</sup>

## Sonuç

Neonatal kemik hastalıkları, fetal dönemde başlayan bir süreç olup yapısal defektlerden veya mineralizasyon kusurlarından kaynaklanmaktadır. Fetal USG ile 2. trimesterden itibaren kemik anormallikleri saptanabilir. Kapsamlı genetik araştırmalara rağmen nadiren kemik bozukluğunun nedeni belirlenemeyebilir. Genomik çalışmalardaki ilerlemelere bağlı geliştirilen “hedeflenen paneller” veya “tüm ekzon / genom dizilimi” kullanılarak yapılan testler rutin hale geldikçe tanı daha kolay olacaktır. Neonatal kemik bozuklukları, OI gibi hastalıklarda antenatal dönemde veya akondroplazide neonatal dönemde kemik sağlığını hedefleyen girişimsel çalışmalar ve ilaç denemeleri için

hızla gelişen bir araştırma alanı olmuştur. Yenidoğanın kemik sağlığı, erken tanı ve tedavinin sadece ömür boyu sürececek kemik sağlığı üzerine olan etkisinden dolayı değil, aynı zamanda HPP'de görüldüğü üzere, enzim replasman tedavisinin hayat kurtarıcı olmasından dolayı artan bir ilgiye sahiptir. Kompleks neonatal kemik bozuklukları olan çocuklar yönelik gerekli aile desteğini

sağlamak için, ideal olarak 3. basamak bir YYBÜ'nde pediatrik endokrinolog, genetikçi, radyolog, ortopedi ve beyin cerrahı, diş hekimi, fizyoterapist ve meslek terapisti, klinik psikolog, uzman kemik hemşireleri ve sosyal hizmet uzmanından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir.



**Şekil 1.** Yenidoğanda metabolik kemik hastalıklarına tanısal yaklaşım.<sup>3</sup>

## Yazar Katkıları

Araştırmada fikir, tasarım: M.A.; verilerin toplanması ve işlemesi: S.B,A.O; analiz ve yorum: S.B,A.O,M.A; literatür taraması: S.B; makale yazımı: M.A, S.B; eleştirel inceleme: A.O, M.A. tarafından yapılmıştır.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Araştırma Desteği

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

## Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

## Kaynaklar

1. Done SL. Fetal and neonatal bone health: update on bone growth and manifestations in health and disease. *Pediatr Radiol* 2012; 42 Suppl 1: S158-S176.
2. Bahado-Singh RO, Raymond M. The 20-week scan: beyond biometry and anatomy. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 478-486.
3. Saraff V, Nadar R, Shaw N. Neonatal bone disorders. *Front Pediatr* 2021; 9: 602552.
4. Kaplan Bİ, Bulut MO, İçağasıoğlu D, Gültekin A, Sezgin İ, Temur Z. Yenidoğanda osteogenezis imperfekta tip III: prenatal tanının önemi. *Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi* 2010; 20: 147-149.
5. Marini JC. Osteogenesis imperfecta In: Kliegman RM, Stanton B, St Geme J, Schor N, Behrman RE, eds. *Nelson textbook of*

- pediatrics. 19th edn. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2011: 2437-2440.
6. Hackley L, Merritt L. Osteogenesis imperfecta in the neonate. *Adv Neonatal Care* 2008; 8: 21-30; quiz 31-32.
  7. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-116.
  8. Salamon PB, Okagaki HI. Osteogenesis imperfecta and adrenal genital syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 1974; 103: 204-205.
  9. National Institutes of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Osteogenesis imperfecta overview. Available from: <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/osteogenesis-imperfecta/overview>. Accessed February 6, 2022.
  10. Bulas DI, Stern HJ, Rosenbaum KN, et al. Variable prenatal appearance of osteogenesis imperfecta. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 419-427.
  11. Thompson EM. Non-invasive prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1993; 45: 201-206.
  12. Ablin DS. Osteogenesis imperfecta: a review. *Can Assoc Radiol J* 1998; 49: 110-123.
  13. Chines A, Boniface A, McAlister W, Whyte M. Hypercalciuria in osteogenesis imperfecta: a follow-up study to assess renal effects. *Bone* 1995; 16: 333-339.
  14. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35: 231-234.
  15. Hakan N, Çetinkaya PU, Aydın M. Tanatoforik displazi tip 1 tanısı konulan bir yenidoğan olgusu. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2019; 33: 191-194.
  16. Wilcox WR, Tavormina PL, Krakow D, et al. Molecular, radiologic, and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet* 1998; 78: 274-281.
  17. Baitner AC, Maurer SG, Gruen MB, Di Cesare PE. The genetic basis of the osteochondrodysplasias. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 594-605.
  18. Wainwright H. Thanatophoric dysplasia: A review. *S Afr Med J* 2016; 106: S50-S53.
  19. Dighe M, Fligner C, Cheng E, Warren B, Dubinsky T. Fetal skeletal dysplasia: an approach to diagnosis with illustrative cases. *Radiographics* 2008; 28: 1061-1077.
  20. Velinov M, Slangenaupt SA, Stoilov I, Scott CI, Gusella JF, Tsiouras T. The gene for achondroplasia maps to the telomeric region of chromosome 4p. *Nat Genet* 1994; 6: 314-317.
  21. Katsumata N, Kuno T, Miyazaki S, et al. G370C mutation in the FGFR3 gene in a Japanese patient with thanatophoric dysplasia. *Endocr J* 1998; 45 Suppl: S171-S174.
  22. Kuno T, Fujita I, Miyazaki S, Katsumata N. Markers for bone metabolism in a long-lived case of thanatophoric dysplasia. *Endocr J* 2000; 47 Suppl: S141-S144.
  23. Nikkel SM, Major N, King WJ. Growth and development in thanatophoric dysplasia - an update 25 years later. *Clin Case Rep* 2013; 1: 75-78.
  24. Miller E, Blaser S, Shannon P, Widjaja E. Brain and bone abnormalities of thanatophoric dwarfism. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 48-51.
  25. Li D, Liao C, Ma X, Li Q, Tang X. Thanatophoric dysplasia type 2 with encephalocele during the second trimester. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 1476-1477.
  26. Jin M, Yu Y, Qi H, et al. A novel FGFR3-binding peptide inhibits FGFR3 signaling and reverses the lethal phenotype of mice mimicking human thanatophoric dysplasia. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 5443-5455.
  27. Arun P, Gagandeep V, Moinuddin Md. K, Nagabhusan BM. A Term female neonate with achondroplasia: A case report. *Indian Journal of Neonatal Medicine and Research* 2017; 5: NC01-NC02.
  28. Orioli IM, Castilla EE, Scarano G, Mastroiaco P. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia, and osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1995; 59: 209-217.
  29. Pauli RM, Legare JM. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/?report=classic>.
  30. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. *Dev Dyn* 2017; 246: 291-309.
  31. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet* 2007; 370: 162-172.
  32. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 139-149.
  33. Arnheim N, Calabrese P. Understanding what determines the frequency and pattern of human germline mutations. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 478-488.
  34. van Rhijn BW, van Tilborg AA, Lurkin I, et al. Novel fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutations in bladder cancer previously identified in non-lethal skeletal disorders. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 819-824.
  35. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: The achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr Rev* 2000; 21: 23-39.
  36. Patil SJ, Banerjee M, Phadke SR, Mittal B. Mutation analysis in Indian children with achondroplasia - utility of molecular diagnosis. *Indian J Pediatr* 2009; 76: 147-149.
  37. Güngör S, Celiloğlu C, Kocamaz E, Özen M, Akıncı A. Rizomelik kondrodizplaziya punktata. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 13: 181-184.
  38. Brown FR 3rd, Voigt R, Singh AK, Singh I. Peroxisomal disorders. Neurodevelopmental and biochemical aspects. *Am J Dis Child* 1993; 147: 617-626.
  39. Bams-Mengerink AM, Majoie CB, Duran M, et al. MRI of the brain and cervical spinal cord in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Neurology* 2006; 66: 798-803; discussion 789.
  40. Raymond GV. Peroxisomal disorders. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 572-576.
  41. Moser HW. Disorders of very long chain fatty acids. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th edn. Philadelphia: Elsevier, Saunders, 2011: 462-470.
  42. Braverman NE, Moser AB, Steinberg SJ. Rhizomelic chondrodysplasia punctata type I. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (Eds). *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. (Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1270>, Updated November 13, 2021).
  43. Silene D. Genetic skeletal dysplasias. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD (Eds). *Rudolph's Pediatrics*. 20th edn. Norwalk, Conn: Appleton&Lange, 1996; 383.
  44. Westvik J, Lachman RS. Coronal and sagittal clefts in skeletal dysplasias. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 764-770.
  45. Viola A, Confort-Gouny S, Ranjeva JP, et al. MR imaging and MR spectroscopy in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 480-483.
  46. White AL, Modaff P, Holland-Morris F, Pauli RM. Natural history of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet A* 2003; 118A: 332-342.
  47. Akkuş PZ, Takçı Ş, Ütine E, Sivri HS, Yurdakök M. Rizomelik kondrodizplaziya punktata: Bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013; 56: 188-191.
  48. Deepak NK, Meshram K, Rupani M, Sheikh S. Unusual presentation of vitamin D deficiency rickets in a 6 day old extremely low birth weight baby. *Indian J Child Health* 2016; 3: 174-177.
  49. Macdonald HM, Mavroei A, Fraser WD, et al. Sunlight and dietary contributions to the seasonal vitamin D status of cohorts of healthy postmenopausal women living at northerly latitudes: A major cause for concern? *Osteoporos Int* 2011; 22: 2461-2472.
  50. Shaw NJ, Mughal MZ. Vitamin D and child health part 1 (skeletal aspects). *Arch Dis Child* 2013; 98: 363-367.
  51. Við Streym S, Kristine Moller U, Rejnmark L, Heickendorff L, Mosekilde L, Vestergaard P. Maternal and infant vitamin D status during the first 9 months of infant life-a cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 1022-1028.
  52. Thandrayen K, Pettifor JM. Maternal vitamin D status: Implications for the development of infantile nutritional rickets. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38: 61-79.
  53. Elidrissy AT. The return of congenital rickets, are we missing occult cases? *Calcif Tissue Int* 2016; 99: 227-236.
  54. Yeşiltepe-Mutlu G, Özsu E, Oruç M, Çizmeciöğlü FM, Hatun Ş. Maternal D vitamini eksikliğine bağlı hipokalsemik nöbet nasıl önlenir? *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 79-82.

55. Can G. Konvülsiyonlar. İçinde: Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Türk Neonatoloji Derneği-Neonatoloji, Ankara: Alp Ofset, 2004; 729-737.
56. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 717-726.
57. Andıran N, Yordam N, Ozön A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; 18: 47-50.
58. Mutlu M, Saygın B, Okur EG, Aslan Y, Ökten A. Doğumsal rahitis: İki vaka sunumu. *Çocuk Dergisi* 2010; 10: 38-40.
59. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D vitamini metabolizması ve rikets hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008; 4: 1-7.
60. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 224-241.
61. Bozdağ Ş, Erdeve Ö, Oğuz ŞS, Gökmen T, Uraş N, Dilmen U. Perinatal letal hipofosfatasya: Olgu sunumu. *Türk Ped Arş* 2010; 45: 373-376.
62. Linglart A, Biosse-Duplan M. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep* 2016; 14: 95-105.
63. Rathbun JC. Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. *Am J Dis Child* 1948; 75: 822-831.
64. Bianchi ML. Hypophosphatasia: An overview of the disease and its treatment. *Osteoporos Int* 2015; 26: 2743-2757.
65. Hesse L, Johnson KA, Anderson HC, et al. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 9445-9449.
66. Simon-Bouy B, Taillandier A, Fauvert D, et al. Hypophosphatasia: Molecular testing of 19 prenatal cases and discussion about genetic counseling. *Prenat Diagn* 2008; 28: 993-998.
67. Wenkert D, McAlister WH, Coburn SP, et al. Hypophosphatasia: Nonlethal disease despite skeletal presentation in utero (17 new cases and literature review). *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2389-2398.
68. Stevenson DA, Carey JC, Coburn SP, et al. Autosomal recessive hypophosphatasia manifesting in utero with long bone deformity but showing spontaneous postnatal improvement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3443-3448.
69. Picton A, Nadar R, Pelivan A, Garikapati V, Saraff V. Hypophosphatasia mimicking hypoxic-ischaemic encephalopathy: Early recognition and management. *Arch Dis Child* 2021; 106: 189-191.
70. Lam ACF, Lam CW, Tang MHY, Chu JWY, Lam STS. A case of perinatal lethal form of hypophosphatasia; and review of literatures. *HK J Paediatr (new series)* 2006; 11: 341-346.
71. Saraff V, Narayanan VK, Lawson AJ, Shaw JN, Preece MA, Högl W. A diagnostic algorithm for children with low alkaline phosphatase activities: Lessons learned from laboratory screening for hypophosphatasia. *J Pediatr* 2016; 172: 181-186.e1.
72. Naseria M, Kaveha M, Kamrani K, Habibi M, Haghshenas Z. Severe hypercalcemia due to primary neonatal hyperparathyroidism in an 8-day-old neonate: A case report. *Int J Clin Pediatr* 2014; 3: 94-96.
73. Pollak MR, Chou YH, Marx SJ, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest* 1994; 93: 1108-1112.
74. Gannon AW, Monk HM, Levine MA. Cinacalcet monotherapy in neonatal severe hyperparathyroidism: A case study and review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 7-11.
75. Hendy GN, D'Souza-Li L, Yang B, Canaff L, Cole DE. Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat* 2000; 16: 281-296.
76. Brickman TM, Stark MW, Jeyakumar A. Unusual case of neonatal hypercalcemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79: 758-759.
77. Marx SJ, Lourenço DM Jr. Familial hyperparathyroidism - disorders of growth and secretion in hormone-secreting tissue. *Horm Metab Res* 2017; 49: 805-815.
78. Demirel N, Aydın M, Zenciroğlu A, et al. Hyperparathyroidism secondary to maternal hypoparathyroidism and vitamin D deficiency: an uncommon cause of neonatal respiratory distress. *Ann Trop Paediatr* 2009; 29: 149-154.
79. Marini F, Cianferotti L, Giusti F, Brandi ML. Molecular genetics in primary hyperparathyroidism: The role of genetic tests in differential diagnosis, disease prevention strategy, and therapeutic planning. A 2017 update. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017; 14: 60-70.
80. Al-Shanafey S, Al-Hosaini R, Al-Ashwal A, Al-Rabeeh A. Surgical management of severe neonatal hyperparathyroidism: One center's experience. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 714-717.
81. Shiva S, Nikzad A, Aslanabadi S, Montazeri V, Nikzad MR. Severe neonatal hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism; a case report. *Iran J Pediatr* 2008; 18: 277-280.
82. Türker G, Hatun S, Gülleroğlu K, Cizmecioglu F, Gökalp AS, Cokun T. Rickets-like radiological and biochemical features of neonatal mucopolipidosis II (I-cell disease): report of two cases. *Türk J Pediatr* 2005; 47: 376-378.
83. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man and its online version, OMIM. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 588-604.
84. Köse S, Aerts Kaya F, Kuşkonmaz B, Uçkan Çetinkaya D. Characterization of mesenchymal stem cells in mucopolipidosis type II (I-cell disease). *Türk J Biol* 2019; 43: 171-178.
85. Lin MH, Pitukcheewanont P. Mucopolipidosis type II (I-cell disease) masquerading as rickets: two case reports and review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 191-195.
86. Kumar TS, Scott JX, Raghupathy P, Moses PD. Mucopolipidosis II (I - cell disease). *J Postgrad Med* 2005; 51: 232-233.
87. Borg SA, Bishop NJ. New diagnostic modalities and emerging treatments for neonatal bone disease. *Early Hum Dev* 2018; 126: 32-37.