Hereditier Multipl Egzositozis Tanısı ile Takip Edilen İki Kardeş

Two Siblings Followed Up for Hereditary Multiple Exostoses

Meltem Erol, Özgül Yiğit, Oktay Adanır*, Mehmet Toksöz**, Halis Narin, Veysel Gök, Dilek Borakay, Murat Konya

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Hereditier çok odaklı egzozitozis, otozomal dominant geçiş gösteren, daha çok uzun kemiklerde ortaya çıkan, anormal kemik yapımı ile karakterize bir hastalıktır. Hastalıkta oluşan osteokondromlar çocuklarda büyüme geriliği, lokal ağrılı semptomlar, damar sinir basıları, hareket kısıtlılığı ve nörolojik bulgulara neden olur. Bu makalede bacaklarında ve vücutlarının çeşitli bölgelerinde ağrı ve şişlik şikayetleri ile getirilen iki kardeş olgu sunuldu. Muayenede, özellikle uzun kemiklerde olmak üzere vücutlarında çok sayıda osteokondrom saptandı. Çeşitli bölgelerde lokalize ağrıları vardı, büyüme ve gelişmeleri normaldi. Osteokondrom sayılarının çok olması hastalığın ciddi formunun varlığını düşündürdü. Öykülerinden babalarında da osteokondrom olduğu ancak sayılarının daha az olduğu öğrenildi. Olgularımız, osteokondromların malign transformasyon olasılığı nedeniyle yakın takip edilmelerinin önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur. (*Haseki Tıp Bülteni* 2014; 52: 116-9)

Anahtar Sözcükler: Çocuk, hereditier çok odaklı egzozitoz, osteokondrom

Abstract

Hereditary multiple exostoses is an autosomal dominant disease with abnormal bone formation especially at the long bones. Osteochondromas, which occur in the course of the disease, can cause growth disturbances in affected children. Due to pressure effects of osteochondromas, compression of vessels, nerves and tendons, restriction of joint motion, and neurologic compromise as well as painful local symptoms can be seen. Here, we aimed to present two siblings who had generalized pain and swelling in different parts of the body. We detected multiple osteochondromas in different parts of their bodies, especially at the long bones. Our patients had painful local symptoms. There was no growth retardation, but the presence of many osteochondromas led us to contemplate that it was serious form of the disease. Their father had lesser number of osteochondromas. In this paper, we aimed to emphasize the necessity of close follow-up for the risk of malignant transformation of osteochondromas. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2014; 52: 116-9)

Key Words: Child, hereditary multiple exostoses, osteochondroma

Giriş

Hereditier multipl egzozitozis (HME) uzun kemiklerin jukstaepifizer bölgesinden köken alan, çok sayıda egzozitozla karakterize bir hastalıktır (1). Temel patoloji enkondral kemik oluşumu ve enkondral kemikleşmenin olduğu jukstaepifizyal bölgelerde çok sayıda benign aşırı kemik büyümesidir (egzozitoz veya osteokondrom). Klinik olarak asıl yakınma eklem yakınında tek veya çok sayıda sert, ağrısız kitlelerin varlığıdır. Poliostotik perifizyal osteokondromlar, özellikle alt ekstremitelerde (kalça, diz, bacak), kol ve ön kolda oluşur (2). Hastalık

otozomal dominant geçiş gösterir (1,3). Egzozitozlar doğumdan kısa süre sonra ortaya çıkmakta ve çocukluk çağı boyunca ergenliğe kadar görülebilmektedir. Osteokondromlar büyüme süreci boyunca büyür, fakat komplike olmayan lezyonlar genellikle büyüme plağının kapanmasından sonra büyüme göstermez (4,2). Hastalarda büyüme geriliği, ağrılı lokal semptomlar, damar, tendon, sinir basıları, eklem hareketlerinde kısıtlılık ve nörolojik bulgular görülebilir (2). Bu makalede hereditier multipl egzozitoz tanısıyla izlenen iki kardeş sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Meltem Erol

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Gsm: +90 532 457 83 97 E-posta: drmeltemerol@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 17 Ağustos 2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25 Eylül 2013

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Sekiz yaşında erkek hasta, vücudunun değişik bölgelerinde şişlik ve ağrı yakınmaları ile getirildi. Fizik muayenesinde boyu 123 cm (25. persentil), vücut ağırlığı 23 kg (25. persentil) idi. Her iki dizde, ayak bileklerinde, dirseklerinde, el bileklerinde, göğüs bölgesinde kosta, skapula üzerinde ve pelvis kemiklerine uyan lokalizasyonda yaklaşık 18 adet, ortalama 1x1 cm ile 3x3 cm çaplı, basmakla ağrılı kitleler saptandı (Resim 1, 2). Sağ önkolda supinasyonda hareket kısıtlılığı vardı. Tam kan sayımı, biyokimyasal değerleri ve eritrosit sedimentasyon hızları normal sınırlardaydı. Radyolojik incelemede düz grafilerde, uzun kemiklerin proksimal ve distal kısımlarında osteokondromatoz ile uyumlu kemik değişiklikleri izlendi (Resim 3, 4). Öyküsünden, şikayetlerinin 4 yaşında başladığı, 4 sene önce sağ ön kolundaki egzozitoz nedeniyle opere olduğu öğrenildi.

Olgu 2

On yaşında kız kardeş, vücudunun değişik bölgelerinde ağrılı şişlik yakınmalarıyla çocuk polikliniğine getirildi. Fizik muayenede boyu 134 cm (25. persentil), vücut ağırlığı 38 kg (75. persentil) idi. Sağ ve sol ön kol distal, sol kol distal ve proksimal sağ ve sol bacak proksimal uçta, sağ bacak distal uçta sayısı on biri bulan, en küçüğü 1x1 cm, en büyüğü 4x5 cm olan, sert, hareketsiz, basmakla ağrılı kitleler saptandı. Hastanın sol dirseğinde varus deformitesi

Resim 1. El bileğinde osteokondrom

Resim 2. Skapula ve kostalarda osteokondromlar

izlendi (Resim 5). Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Radyolojik incelemelerde, düz grafilerde uzun kemiklerin distal ve proksimal uçlarındaki osteokondromların yanısıra radiusun şeklinin bozulduğu görüldü (Resim 6). Manyetik rezonans görüntülemelerinde (MR) egzozitozlar görüldü (Resim 7). Tam kan sayımı, biyokimyasal değerleri ve eritrosit sedimentasyon hızları normal sınırlardaydı. Şikayetleri 3 yıl önce başlamıştı. Üç yıl önce de sol bacak alt ucundaki egzozitoz nedeniyle opere olduğu öğrenildi.

Kardeşlerin eksizyonel biopsi sonuçları herediter osteokondrom ile uyumlu idi. Öykülerinde babada da

Resim 3. Ön kol kemiklerinin distal kısımlarında osteokondromatoz ile uyumlu görünüm

Resim 4. Femurda osteokondromatoz ile uyumlu görünüm

Resim 5. Sol dirsekte osteokondroma bağlı varus deformitesi

Resim 6. Uzun kemiklerde şekil bozukluğu

Resim 7. Egzositozların MR görüntüleri

13 yaşında iken el bileğinde ve dirseğinde 3-4 adet osteokondrom saptandığı, büyüme döneminden sonra yeni lezyonların görülmediği öğrenildi.

Tartışma

Egzositoz (osteokondrom) çocukluk döneminde sık rastlanan benign kemik tümörüdür (5). Bu lezyonlar genellikle doğumda yoktur, 2-10 yaşlar arasında klinik ve radyolojik olarak belirgin hale gelir (6). Olgularımızın birinde 4, diğerinde 7 yaşında başlamıştı.

Osteokondromlar kafa kemikleri hariç hemen hemen her kemikte bulunabilir (7). En sık yerleşim yerleri; dizler, humerus, kalça, skapula, kostalar, el bileği, ayak bileği, dirsek, eller, ayaklar ve pelvis kemikleridir (8). Olgularımızda kol ve bacakta çok sayıda lezyon vardı. Erkek kardeşinde kostalarda ve pelvis kemiklerinde de osteokondrom izlendi. Hastalık ciddiyetinin ebeveynlerde hafif fenotipten (1-2 egzositozun görüldüğü), çocuklarda ciddi forma (17-30 egzositoza) kadar değişebildiği tanımlanmıştır. Düzenleyici genlerdeki polimorfizm veya mutasyonların hastalık fenotipini belirlediği düşünülmektedir (9). Hastalarımızın babasında sadece 3-4 tane iken, olgularımızda 11-18 civarında görülmesi, ailede hafif formda başlayıp çocuklarda daha ciddi forma dönüşebildiğini göstermektedir. Dağılım genelde bilateral, ancak unilateral dağılım da tanımlanmıştır (4). Bizim olgularımızda da bilateral dağılım görülmekteydi. Hastalığın penetransı %96-%100 olarak bildirilmektedir (10,11). Osteokondromlar büyümede geriliğe, ağrılı lokal semptomlara, damar, tendon, sinir basılarına, eklem hareketlerinde kısıtlılığa ve nörolojik bulgulara neden olabilir. Diz ve ayak bileğinde valgus deformitesi, pektoral ve pelvik kuşakta asimetri, el bileğinde ulnar deviasyonla radiusun eğrilmesi, radiokapitellar eklem subluksasyonu oluşabilir (2,12). Olgularımızda boy kısalığı ve eklem hareketlerinde belirgin kısıtlılık ve nörolojik bulgular yoktu. Osteokondromlar direk dıştan baskıya bağlı olarak bitişik kemiği deforme edebilir ve bu özellikle bacak ve ön kol gibi çift kemik bulunan bölümlerde daha belirgindir (13). Kız kardeşinde ulnar deviasyonla radius eğrilme bulgusu vardı. Konvansiyonel radyografi tanıyı doğrulamak ve hastalığın düzey ve gelişimini belirlemek için yeterli olmasına rağmen, semptomatik lezyonları ve komplikasyonları belirlemek için seçilecek yöntem MR görüntülemesidir (2). Hastalarımız ağrıdan dolayı semptomatik olduğu için lezyonların MR görüntülenmesi de yapıldı. Malign transformasyon osteokondromların en korkulan komplikasyonudur. Bu komplikasyon için %3-%5 gibi düşük prevalans ileri sürülmektedir (14). Karşılaşılan en sık tümör kondrosarkomdur ancak nadir olarak osteosarkom da bildirilmiştir (15). Pelvis, kalça ve omuz gibi merkezde yerleşen osteokondromlar malign değişime çok daha fazla eğilimlidir. HME'de malign dönüşüm için ortalama yaş 25-30'dur. Yirmi yaş öncesi malign dönüşüm nadirdir (2). Olgularımızın yaşları küçük olup çocuk ve ortopedi polikliniği tarafından takip edilmektedirler. Genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Kromozom 8q23-q24. de EXT1, kromozom 11p11-p12. de EXT2, kromozom 19.'un kısa kolu üzerinde EXT3 olmak üzere 3 gen lokusu tanımlanmaktadır. EXT1 ve EXT2, HME tanımlanan ailelerde iki major hastalık lokusu iken, EXT3 minor bir hastalık lokusudur. Farklı toplumlarda hastalığın genetik

spektrumu farklı olup, ailelerde yapılan mutasyon analizi çalışmaları genetik danışmaya ve prenatal tanıya olanak sağlamaktadır (12). Çeşitli mutasyonlar tanımlanmasına karşın, aile içi ve aileler arası klinik değişkenliğin nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. EXT1 mutasyonuna sahip grupta hastalığın daha ciddi seyrettiği, çok sayıda egzositozun görüldüğü, egzositozlarda dejenerasyonlara bağlı daha sık kondrosarkom görüldüğü belirtilmiştir (16). Bu vakaların tanısında ve prognozunda yardımcı olabilecek yöntem olan genetik inceleme ekonomik nedenlerle bu hastalarımızda yapılamadı. Vakalarımız nadir görülen bu hastalığın iki kardeşi de etkilemesi ve malign transformasyon açısından büyüme süreci boyunca yakın takip edilmesinin önemini vurgulamak için sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Murphey MD, Choi JJ, Kransdorf MJ, Flemming DJ, Gannon FH. Imaging of osteochondroma: variants and complications with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000;20:1407-34.
2. Vanhoenacker FM1, Van Hul W, Wuyts W, Willems PJ, De Schepper AM. Hereditary multiple exostoses: from genetics to clinical syndrome and complications. *Eur J Radiol* 2001;40:208-17.
3. Stieber JR, Dormans JP. Manifestations of hereditary multiple exostoses. *J Am Acad Orthop Surg* 2005;13:110-20.
4. Legeai-Mallet L1, Munnich A, Maroteaux P, Le Merrer M. Incomplete penetrance and expressivity skewing in hereditary multiple exostoses. *Clin Genet* 1997;52:12-6.
5. Yılmaz E, Serin E, Özdemir H, Varol T, Karakurt L. Dirsekte soliter osteokondroma bağlı gelişen ulnar sinir basısı: Olgu sunumu. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2004;38:291-4.
6. Greenfield GB. Hereditary multiple exostoses (diaphyseal aclasis). In: Greenfield GB, editor. *Radiology of bone diseases*. Philadelphia: Lippincott, 1990.p. 672-78.
7. Murphey MD1, Choi JJ, Kransdorf MJ, Flemming DJ, Gannon FH. Imaging of osteochondroma: variants and complications with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000;20:1407-34.
8. Shapiro F, Simon S, Glimcher MJ. Hereditary multiple exostoses. Anthropometric, roentgenographic, and clinical aspects. *J Bone Joint Surg Am* 1979;61(6A):815-24.
9. Francannet C, Cohen-Tanugi A, Le Merrer M, et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary multiple exostoses. *J Med Genet* 2001;38:430-4.
10. Wicklund CL1, Pauli RM, Johnston D, Hecht JT. Natural history study of hereditary multiple exostoses. *Am J Med Genet* 1995;55:43-6.
11. Schmale GA, Conrad EU, Raskind WH. The natural history of hereditary multiple exostoses. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:986-92.
12. Carroll KL1, Yandow SM, Ward K, Carey JC. Clinical correlation to genetic variations of hereditary multiple exostoses. *J Pediatr Orthop* 1999;19:785-91.
13. Mehta M1, White LM, Knapp T, Kandel RA, Wunder JS, Bell RS. MR imaging of symptomatic osteochondroma with pathological correlation. *Skeletal Radiol* 1998;27:427-33.
14. Bell RS. Musculoskeletal images. Malignant transformation in familial osteochondromatosis. *Can J Surg* 1999;42:8.
15. Tsuchiya H, Morikawa S, Tomita K. Osteosarcoma arising from a multiple cartilaginous exostoses: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 1990;20:296-8.
16. Wuyts W, Van Hul W. Molecular basis of multiple exostoses: mutations in the EXT1 and EXT2 genes. *Hum Mutat* 2000;15:220-7.