

Herediter Multipl Eksostozis: Olgu Sunumu

HEREDITARY MULTIPLE EXOSTOSES: A CASE REPORT

Dr.Ender ÖDEMİŞ*, Dr.Murat ÇAKIR**, Dr.Nilgün YARIŞ***, Dr.Ayşenur ÖKTEN****

* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD,

** Asis., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD,

*** Doç., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Onkoloji Ünitesi,

**** Prof., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD, TRABZON

Özet

Amaç: Herediter multipl eksostozis (HME), penetransı değişken olmakla birlikte otozomal dominant geçişli, çok sayıda osteokondromlarla karakterize bir hastalıktır. Hastalığa ait karakteristik eksostozlar erken çocukluk çağından itibaren mevcut olmasına rağmen olguların tanı alması adölesan çağı bulmaktadır.

Olgu Sunumu: Bu makalede ağır egzersiz sonrası sol diz ağrısı nedeniyle doktora başvuran, çok sayıda eksostozlar saptanan ve dokuz aile bireyinde de benzer bulgular olması nedeniyle HME tanısı konulan 9 yaşında bir kız hasta sunulmuştur. Hasta, HME'nin olası sarkomatöz değişiklikleri ve nörolojik ve vasküler komplikasyonları yönünden takibe alınmıştır.

Sonuç: Bu olgu nedeni ile kemik tümörleri ayırıcı tanısında HME'ye dikkat çekilmiştir. Ayrıca hastalığın maliyın transformasyon riski ve olası anatomik komplikasyonlar yönünden olguların uzun süreli takibinin önemi vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Herediter multipl eksostozis, Kemik tümörleri

T Klin Pediatri 2004, 13:37-39

Abstract

Objective: Hereditary multiple exostoses (HME) is an autosomal dominant disorder with variable penetrance, and characterized by multiple osteochondromas. The disease is usually diagnosed at adolescence although exostoses has been being since early infancy.

Case Report: In this article we report a 9 year-old female who was admitted with pain at her left knee after a hard exercise. Multiple exostoses were established in her long bones. Her family was evaluated for exostosis and nine cases with multiple exostosis were found.

Conclusion: We pointed out HME as a rare cause of bone tumours in childhood. We also emphasized its malignant degeneration risk and importance of long term follow up for its neurovascular complications.

Key Words: Hereditary multiple exostosis, Bone tumours

T Klin J Pediatr 2004, 13:37-39

Herediter multipl eksostozis (HME), penetransı değişken olmakla birlikte otozomal dominant geçiş gösteren, uzun kemiklerin metafizinde yerleşim gösteren çok sayıda osteokondromlarla karakterize bir hastalıktır (1,2). Bu makalede HME tanısı konulan bir olgu nadir görülmesi nedeniyle rapor edilmiş ve bu olgu sayesinde kemik tümörleri arasında HME hatırlatılarak, ayırıcı tanıları içerisinde akılda tutulması amaçlanmış, aynı zamanda hastalığın uzun süreli takibinin önemi vurgulanmıştır.

Olgu Sunumu

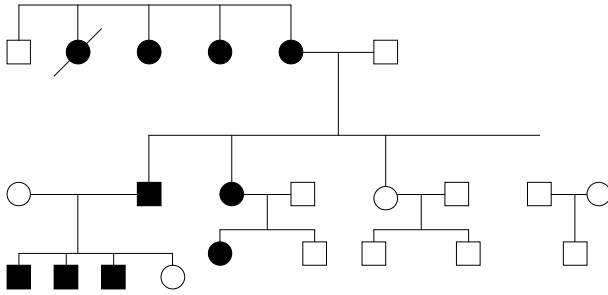
Dokuz yaşında kız hasta, sol dizinde 3 gündür olan ağrı ve sol ayağı üzerine basamama şikayeti ile başvurdu. Yapılan fiziksel incelemede, antropometrik ölçümleri normal idi. Kas iskelet sistemi muayenesinde, sol tibia proksimal metafizinde ve femur distal

metafizinde yerleşim gösteren en büyüğü 3X3 cm boyutunda, 3 adet sert, basmakla ağrılı olan fiks kitleler saptandı. Eklem hareketleri serbestti ve deformite yoktu. Nörolojik muayene bulguları tümüyle normal olup, yürüme bozukluğunu açıklayabilecek herhangi bir periferik nöropati bulgusu yoktu. Diğer sistem muayene bulguları normaldi. Hastanın direk radyografik incelemelerinde sol tibia epifizial bölgesinde ve her iki femurun distalinde, medial yerleşimli jukstaepifizyal bölgede (Şekil 1), ayrıca her iki radius distal epifizinde eksostozlar saptandı.

Aile öyküsü ayrıntılı olarak araştırılıp ulaşılabilen aile bireylerinde yapılan fizik inceleme ve direk radyografik incelemelerinde dokuz kişide benzer eksostozların olduğu gözlemlendi ve aile ağacı çizildi (Şekil 2). Bu bulgular ışığında olguya HME tanısı konuldu.



Şekil 1. Direk grafide her iki femurda distal metafizde yerleşim gösteren eksostozlar



Şekil 2. Olgunun otozomal dominant geçiş gösteren soy ağacı

Tartışma

Kemik dokuda çok sayıda tümöral oluşumların varlığı ile karakterize bir durum olan HME, otozomal dominant geçişli bir iskelet sistemi anomalisidir. Bu güne kadar hastalıktan sorumlu üç adet gen tanımlanmıştır: EXT1 EXT2, EXT3 (1,2). Bu genler sırası ile 8q, 11p ve 19p kromozomları üzerinde yer alırlar (3). Ayrıca 1p 36.1 lokusunda nücleotid ve aminoasid dizilişi olarak EXT1 ve EXT2'ye önemli derecede benzerlik gösteren, "EXT-like gene" EXTL olarak isimlendirilen bir başka gen daha tanımlanmış olup bu genin mutasyonu da exostoz gelişimi için önem taşımaktadır (4,5). Olguların %70'inden sorumlu olan EXT1 ve EXT2 genleri, ekstrasellüler kemik

doku matriksinin önemli bir parçası olan heparan sülfatın biyosentezini katalize eden enzimleri kodlarlar (2). Exostosin 1 ve exostosin 2 isimli bu enzimler heparan sülfatın polimerizasyonunu katalize ederler (6). Hastalığın genetik penetransı değişken olmakla birlikte yüksektir (7). Olgumuzun aile bireylerinde saptanan yaygın eksostozlar hastalığın otozomal dominant geçişli ve yüksek penetranslı olduğunu düşündürdü. Bundan sonraki aşamada bu hastaların genetik çalışmalarının yapılması ülkemizde HME olgularındaki gen defektinin saptanması uygun genetik danışmanlık yapılabilmesi yönünden faydalı olacaktır.

Eksostozlar genelde uzun kemiklerin jukstaepifizyal bölgesi yerleşimlidirler. Femur proksimal metafiz yerleşimi %30 ile %90 arasında olup, eksozozların en sık rastlandığı bölgedir (8). Bu hastalarda %25 oranında "coxa valga" deformitesine rastlanır (8). Sunulan olguda ise eksostozlar, femurun distal epifizyal bölgesinde olup kalça deformitesi yoktu. Hastalarda sunulan olgudakine benzer olarak ön kol, el bileği ve diz ağırlıklı olarak etkilenen bölgelerdir (8). Eksostozlar histolojik olarak, kıkırdak doku ile çevrelenmiş normal epifizyal görüntü sergiler (1,2).

Hastalarda klinik olarak eksostozlara bağlı gelişim bozuklukları, ağırlı lokal semptomlar, eklem hareketlerinde kısıtlanma, nörolojik ve vasküler problemler görülebilir(3). Bu olguda ise doktora başvuru nedeni aşırı bir egzersiz sonrası ortaya çıkan lokal bir ağrı idi. Yapılan incelemelerde ise mevcut eksostozlara bağlı gelişmiş herhangi bir deformite yoktu. Hastalarda ilerleyen dönemlerde eksostozların kemiklerde yaptıkları deformasyonlar ve anatomik oluşumlara yaptığı basılar sonucunda bazı kemik, eklem ve damarlara ait komplikasyonlar görülebilir (9,10). Yapılan fiziksel ve radyolojik incelemelerde mevcut eksostozların herhangi bir komplikasyona yol açmadığı görülmüştür.

Hastalıktan sorumlu genlerden EXT1 ve EXT2 tümör supresör aktiviteye sahiptirler (2,6,11). Bu genlerde meydana gelen nokta mutasyonları nedeni ile dokuda displastik dönüşüm gözlenebilir ve kondrosarkomlar gelişebilir

(1,11). Maliyn dejenerasyon riski %0.6 ile %2.8 arasında değişmektedir (1). Bu nedenle ekstoz saptanan bir hastada HME açısından aile bireylerinin de taranması önemlidir (1,11). HME ile hematolojik malignitelerin birlikteliği de rapor edilmiştir (11).

Bu olgu nedeniyle HME'nin kemik tümörleri içinde akılda tutulması gerekli bir hastalık olduğu belirtilmiştir. Tarama ile aile içindeki diğer olguların saptanması gereklidir. Ayrıca hastalar, konu ile ilgili bilgilendirilmeli, malignite gelişme riski, ortopedik, nörolojik ve vasküler komplikasyonlar yönünden takibe alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kivioja A, Ervasti H, Kinnunen J, Kaitila I, Wolf M, Bohling T. Chondrosarcoma in a family with multiple hereditary exostoses. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82 (2): 261-6.
2. Xiao CY, Wang J, Zhang SZ, Van Hul W, Wuyts W, Quiu WM, Wu H, Zhang G. A novel deletion mutation of the EXT2 gene in a large Chinese pedigree with hereditary multiple exostosis. *Br J Cancer* 2001; 85:176-81.
3. Carroll KL, Yandow SM, Ward K, Carey JC. Clinical correlation to genetic variations of hereditary multiple exostosis. *J Pediatr Orthop* 1999;19:785-91.
4. Wise CA, Clines GA, Massa H, Trask BJ, Lovett M. Identification and localization of the gene for EXTL, a third member of the multiple exostoses gene family. *Genome Res.* 1997;7:10-6.
5. Hall CR, Cole WG, Haynes R, Hecht JT. Reevaluation of a genetic model for the development of exostosis in hereditary multiple exostosis. *Am J Med Genet* 2002;112:1-5.
6. Cheung PK, Mc Cormick C, Crawford BE, Esko JD, Tufaro F, Duncan G. Etiological point mutations in the hereditary multiple exostoses gene EXT1: A functional analysis of heparan sulfate polymerase activity. *Am J Hum Genet* 2001;69:55-66.
7. Crandall BF, Field LL, Sparkes RS, Spence MA. Hereditary multiple exostoses. Report of a family. *Clin Orthop* 1984;190:217-9.
8. Felix NA, Mazur JM, Loveless EA. Acetabular dysplasia associated with hereditary multiple exostoses. A case report. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:555-7.
9. Oga M, Nakatani F, Ikuta K, Tamaru T, Arima J, Tomishige M. Treatment of cervical compression, caused by hereditary multiple exostosis, with laminoplasty: A case report. *Spine* 2000;25:1290-2.
10. Malagon V. Development of hip dysplasia in hereditary multiple exostosis. *J Pediatr Orthop* 2001;21:205-11.
11. Gozdasoglu S, Uysal Z, Kurekci AE, Akarsu S, Ertem M, Fitoz S, İkincioullari A, Cin S. Hereditary multiple exostoses and acute myeloid leukemia: An unusual association. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17: 707-11.

Geliş Tarihi: 19.06.2002

Yazışma Adresi: Dr. Ender ÖDEMİŞ
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Pediatri AD
61080 Trabzon
biarend@yaho.com