



Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelitle görülen normofosfatemik tip tümöral kalsinozis: Olgu sunumu

Halil Yalçın YÜKSEL¹, Serdar YILMAZ², Mihriban GÜRBÜZEL³

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara;

²Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara;

³Bingöl Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, Bingöl

Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit (KTMO) ve tümöral kalsinozis, etyopatogenezi tam açıklanamamış iki farklı kas iskelet sistemi hastalığıdır. Daha önce KTMO'su olan iki olguda tümöral kalsinozis bildirilmiştir. KTMO nedeniyle takip edildiği dönemde, sporadik olarak gelişen ve aynı eklemde cerrahi tedavi sonrası tekrarlayan tümöral kalsinozisi olan bu olgu ise, iki farklı hastalığın birlikte görüldüğü literatürdeki üçüncü olgudur.

Anahtar sözcükler: Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit; tümöral kalsinozis.

Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit (KTMO), sıklıkla uzun kemiklerde görülen ve enfeksiyöz patojenin saptanamadığı alevlenme ve iyileşmelerle seyreden inflamatuvar bir hastalıktır.^[1,2] Tümöral kalsinozis ise genellikle büyük eklem komşuluğunda, komşu olduğu eklemle direkt ilişkisi olmayan ve etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen bir kalsifikasyon sürecidir.^[3] Literatürde, KTMO tanısı ile takip edilen ve birlikte hiperfosfatemik tip tümöral kalsinozis gelişen iki olgu bildirilmiştir^[4,5] (Tablo 1). Sunulan olgu, KTMO nedeniyle takibi sırasında tümöral kalsinozis gelişen literatürdeki üçüncü hastadır. Daha önce bildirilmiş her iki olgudan farklı olarak bu olguda, tümöral kalsinozisin etyolojik nedenleri arasında gösterilen ailesel geçiş ve hiperfosfatemi saptanmamıştır.

Olgu sunumu

Dokuz yaşında kız çocuğu, bir haftadır devam eden ve geceleri artan sol önkol ağrısı ile kliniğimize başvurdu. Klinik muayenesinde, sol önkolunda ısı

artışı ve dokunmakla hassasiyet vardı. Hastanın daha önce her iki bacağında ve sağ önkolunda da benzer şikâyetlerinin olduğu ve bu nedenlerle farklı merkezlerde, osteomyelit teşhisi ile son iki yıl içerisinde dört kez ameliyat edildiği öğrenildi. Ayrıca sağ dirsek bölgesindeki ağırlı kitlesi 6 ay kadar önce yine bir başka merkezde çıkartılmıştı. Hastada, ilk tibia ameliyatı sonrası alınmış patoloji raporunda osteomyelit ile uyumlu görünümünden bahsedilmekteydi. Yine hastanın daha önceki sağ dirsek bölgesindeki kitle eksizyonu sonrası alınan patoloji raporunda, çok sayıda kalsifikasyon alanları ve multinükleer dev hücreli granülomların olduğu yabancı cisim tipi granülasyon dokusundan bahsedilmekteydi.

Sol önkol direkt radyografisinde ulna diafizinde osteomyelitle uyumlu, yeni kemik oluşumu ve skleroz saptandı (Şekil 1). Geçirilmiş cerrahi girişimler sonrası, hastanın her iki alt ekstremitesinde eski kesi izleri ve sağ tibia direkt radyografisinde ise kaviter bir lezyon vardı (Şekil 2, 3a ve b). Hastada ayırıcı tanı için çekilen MR görüntülerinde de osteomyeliti



Şekil 1. Sol ulnada subperiosteal yeni kemik oluşumu ve skleroz ve sağ ulnada geçirilmiş KTMO sekeli.

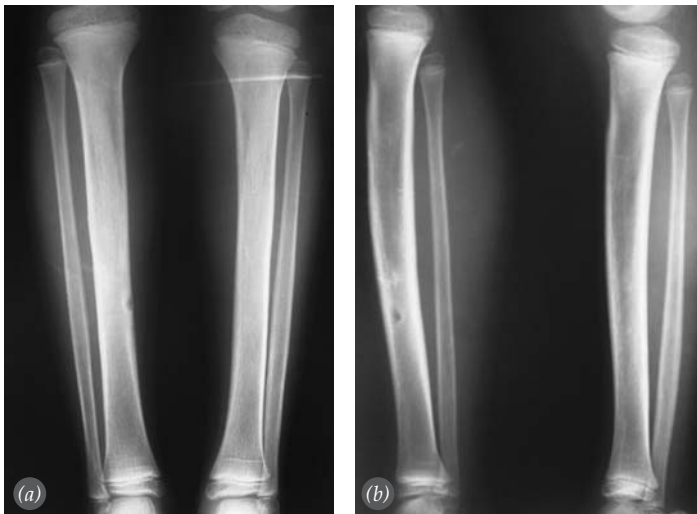


Şekil 2. Sağ ve sol alt ekstremitenin geçirilmiş cerrahi girişimler sonrası klinik görünümü. [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]

destekleyen bulgular görüldü (Şekil 4). İlgili diğer bölümlere de danışılarak, hasta hematogen yolla enfeksiyona neden olabilecek primer enfeksiyon odağı yönünden araştırıldı. Hastanın kanda beyaz küre sayısı, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri normaldi. Hastadan alınan idrar ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Klinik, radyolojik ve laboratuvar değerlendirmeleri sonrası hasta kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit tanısıyla servise yatırıldı. Hastanın serviste yattığı sürece sistemik yüksek ateşi olmadı. Hastanın hayatta olan anne - babası ve erkek kardeşinde ve birinci derece akrabalarında benzer hastalığı (KTMO) olan

kimse yoktu. Kilo ve yaşa uygun dozda nonsteroid antiinflamatuvar ilaç tedavisi ile takip edilen hasta, klinik şikâyetlerinin düzelmesini takiben üçüncü gün taburcu edildi ve taburculuğu sonrası ilaç tedavisi 10 güne tamamlandı.

Hasta ilk başvurusundan 5 ay sonra, daha önce ameliyat edilmiş olan sağ dirseğinde tekrar oluşan ağrılı kitle yakınması ile kliniğimize ikinci kez başvurdu. Fizik muayenesinde kitlenin hiperemik, yer yer ülsere olduğu ve ülsere lezyondan beyaz renkli akıntının olduğu görüldü (Şekil 5a ve b). Dirsek bölgesinde palpasyonla ve eklem hareketleriyle aşırı hassasiyet vardı. Dirsek bölgesi direkt radyografilere-



Şekil 3. Her iki tibiyanın cerrahi girişimler sonrası ön arka (a) ve yan (b) radyografileri. İki defa ameliyat edilmiş sağ tibiada küretaj kavitesi izlenmekte.

Şekil 4. MR görüntülemelerde medullada ödem ve kortikal düzensizlik görülüyor.



rinde, eklem posteriorunda kalsifiye kitle izlenmekteydi (Şekil 6a ve b). Hastanın laboratuvar tetkikleri tekrarlandı. Böbrek fonksiyon testleri, ESR, CRP, beyaz küre sayısı, serum parathormon, 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri, kalsiyum ve fosfor seviyeleri normal sınırlardaydı. Hastanın çekilen tüm büyük eklem ve vertebra radyografilerinde başka bir kitlesel lezyon saptanmadı.

insizyon ile girilerek ülser ve fistüle cilt kısmı eksize edilerek kitleye ulaşıldı. Lezyonun kapsül ile sınırlanmamış olması ve çevre yumuşak dokuya yayılım göstermesi tek parça çıkartılmasını engelledi. Kitle tam olarak eksize edilip, katlar anatomik planda kapatıldı. Patoloji sonucusantralde amorf kalsifikasyon odakları ve bunların çevresinde yer yer multinükleer histiyositler, mononükleer hücre

Tablo 1. Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelitte eşlik eden tümöral kalsinozisli hastaların klinik özellikleri ve tedavileri.

Yazar	Yılı	Yaş	Uyruk	Tümöral kalsinozis tipi	Tutulmuş eklem	Klinik şikayet	Tedavi
Majeed SA ⁽⁴⁾	1994	13	Ürdünlü	Hiperfosfatemik	Dirsek	Ağrısız hareket kısıtlılığı	Cerrahi eksizyon
Maus U ⁽⁵⁾	2007	11	Türk	Hiperfosfatemik	Kalça ve ayak bileği	Hareket kısıtlılığı	Cerrahi eksizyon
Yüksel HY	2010	9	Türk	Normofosfatemik	Dirsek	Ağrı ve hareket kısıtlılığı	Cerrahi eksizyon

Hastada tümöral kalsinozis düşünülerek cerrahi tedavi kararı alındı. Kitle üzerinden uzunlamasına

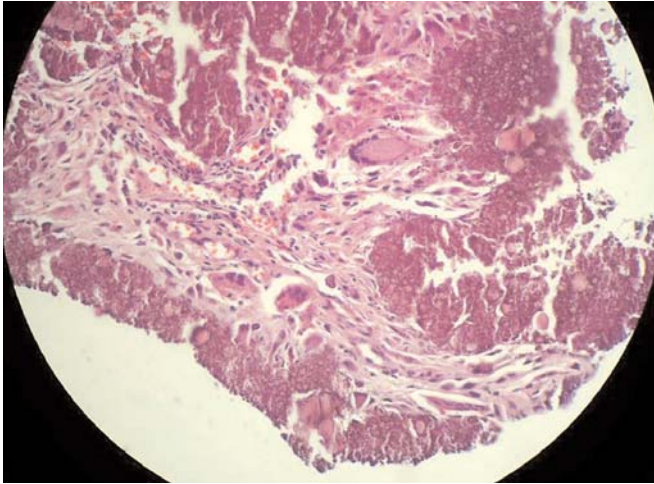
infiltrasyonunun olduğu kronik inflamasyonla uyumlu görünüm bildirildi (Şekil 7). Hastanın 2.



Şekil 5. Sağ dirsekte nükseden ağrılı kitlenin (a) ve eski insizyon skarının (b) klinik görünümü. [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]



Şekil 6. Sağ dirsek oblik (a) ve ön-arka (b) radyograflerinde tümoral kalsinozise ait kitlenin multilobüler kalsifikasyon adacıklarının görünümü.



Şekil 7. Kitle materyalinin histopatolojik görünümü (H-E X400). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]

hafta kontrollerinde ağrısının tamamen geçtiği ve dirsek eklem hareket genişliğinin tam olduğu görüldü. Olgunun takiplerinde ve en son birinci yıl takibinde, KTMO ve tümoral kalsinozis ile ilgili klinik ve radyolojik bulguya rastlanmadı.

Tartışma

KTMO nadir görülen, klinik ve radyolojik olarak osteomyeliti taklit eden, bu yüzden de gereksiz cerrahi tedavilerin uygulanabildiği bir hastalıktır. En belirgin özelliği, tekrarlayıcı karakterde olması ve birden fazla odakta kendini göstermesidir. Klinik olarak sinsi seyirlidir. Akut ve subakut osteomyelitteki gibi yüksek ateş ve halsizliğin olduğu bir klinik tablo yoktur. Tutulan kemikte lokal enflamasyon bulguları saptanır.^[1,6] Radyolojik olarak osteomyelitlitten ayırt etmek olanaksızdır. Grafide litik ve skle-

rotik alanlar, subperiosteal yeni kemik oluşumları vardır.^[7] Laboratuvar bulgusu olarak ise, osteomyelitin aksine beyaz küre sayısı, ESR ve CRP değerleri hafif yükselmiş veya normal sınırlardadır. Alınan kan ve doku kültürlerinde de buna sebep olduğu düşünülen aerob ya da anaerob bakteri, mikobakteri, fungus veya virüs genellikle saptanamaz.^[6] Ayırıcı tanıda hematojen osteomyelit, lösemi, nöroblastom, eozinofilik granülom, osteoblastom, osteoid osteoma ve diğer neoplaziler düşünülmelidir.^[6-8]

Histopatolojik olarak akut ve kronik enflamasyonun bulguları vardır ve bu durum alınan biyopsilerle neoplazilerden ayırt etmeye olanak tanır. Aynı zamanda bu sonucun hematojen osteomyelitle de uyumlu olması, tek başına patoloji sonucu ile teşhis konulmasını engellemektedir.^[9]

KTMO'nun, palmoplantar püstülozis, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı, artrit gibi histopatolojik olarak kronik enflamasyonun olduğu çeşitli hastalıklarla birlikte seyrettiği bildirilmiştir.^[2,10] Yine SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit) sendromu ya da Sweet (akut febril nötrofilik dermatoz) sendromunun bir parçası olarak da değerlendirilmiştir.^[2,11] Kronik enflamasyonun olması nedeniyle otoimmüitenin de rolü olabileceği düşünülmektedir.^[12]

Hastalık iyileşme ve alevlenmelerle seyrederek. Ortalama aktivite süresinin 2-5 yıl kadar sürdüğü bildirilmiştir.^[2,11,13] Önceleri sekelsiz şekilde kendi kendini sınırlayan bir hastalık olarak tanımlanırken, hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalarda uzun dönemde sekel bırakabileceği ve hastalık süresinin daha uzun seyredebileceği anlaşılmıştır.^[2] Vertebra tutulumu olanlarda kifoz, erken epifiz büyüme hasarı ve uzun kemiklerde açılma gibi sekeller bildirilmiştir.^[2,11] Sekel veya kronik ağrı gelişme ihtimali %7-20 arasında bildirilmiştir.^[2,11,13]

KTMO tedavisinde çeşitli yöntemler denenmiştir. Ancak hematojen osteomiyelitte uygulanan antibiyotik ve cerrahi tedavinin KTMO'da yeri yoktur. Nonsteroid antiinflamatuvar tedavi ilk basamakta kullanılır. Dirençli vakalarda interferon gama, TNF-alfa blokörü ve bifosfonat grubu ilaçlar kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak yan etkilerinin ciddi olmasından dolayı seçilmiş hastalarda kullanılmalıdır.^[14-16]

Tümoral kalsinozis periartiküler yumuşak dokuda, özellikle ekstansör yüzde kalsifiye kitle oluşumu ile seyreden bir hastalıktır. Klinik olarak genellikle yavaş büyüyen ve ağrısız bir kitle şeklinde kendini gösterir.^[3] Bizim hastamızda ise hızlı büyüyen ve çok ağrılı, palpasyonla aşırı hassasiyet gösteren bir kitle vardı. Tümoral kalsinozisin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte üç farklı formu vardır.^[3,17] Normofosfatemik tipte kan kalsiyum ve fosfor düzeyleri normaldir ve sporadik tip olarak da adlandırılır.^[17] Hiperfosfatemik tipte serum fosfor düzeyleri yüksek iken, kalsiyum düzeyleri normaldir. Ailesel yatkınlığın olduğu ve vitamin D metabolizmasında rol alan 25-hidroksi-1-alfa-hidrolaz enziminin regülasyonunda oluşan bir defektin bu hastalığa neden olduğu bildirilmiştir.^[18] Bir diğer formu ise sekonder tümoral kalsinozistir. Bu tipte kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi gören hasta-

larda oluşan sekonder hiperparatiroidizm, kalsifikasyonlara neden olmaktadır.^[19]

Radyografide, eklem çevresi farklı büyüklüklerde multilobüler kalsifikasyonlar görülür. Histopatolojisinde multinükleer makrofajlar, osteoklast tipi dev hücreler, fibroblastlar ve kronik inflamatuvar elemanların çevrelediği amorf veya granüler kalsifiye materyaller vardır.^[3,20,21] Makroskopik olarak kitlelerin üzerinde beyaz, süte benzer tebeşirimsi akıntı ve enfekte ülserasyonların olabileceği de bildirilmiştir.^[3] Bizim olgumuzda da radyolojik ve klinik görünüm benzer şekildeydi.

Tedavide fosfor emilimini azaltan ilaç kullanımı alternatif olarak bildirilse de,^[22] genel kabul gören tedavi metodu kitlenin cerrahi eksizyonu şeklindedir. Sporadik olgular dışında eşlik eden biyokimyasal patolojilerin olduğu durumlarda nükslerden söz etmek mümkündür. Ancak bizim sporadik olgumuzda olduğu gibi, ilk cerrahi eksizyon sonrası lezyonunun yalancı kapsülle çevrilmediği ve tam olarak eksize edilemediği durumlarda da nüks ile karşılaşılabilir.^[3,23,24]

Literatürde, KTMO ve tümoral kalsinozisin birlikte görüldüğü iki olgu bildirilmiştir (Tablo 1).^[4,5] İlk hasta, KTMO nedeniyle takip edilen Ürdünlü bir kız çocuğudur.^[4] Bu hastada, KTMO ile ilgili aile öyküsünün olması, hiperfosfatemik tipte tümoral kalsinozise ait kitlenin ağrısız olması, bizim olgumuzdan farklıdır.^[4] Bir diğer olgu ise, 2007 yılında Almanya'dan bildirilen Türk asıllı bir kız hastadır.^[5] Bu olguda da daha önceki olguya benzer şekilde hiperfosfatemik tip tümoral kalsinozis bildirilmiştir.

Aile öyküsü olan KTMO'nun ve hiperfosfatemik tip tümoral kalsinozisin nedeni; ailesel geçiş gösteren genetik problemlerle ortaya çıkan otoinflamasyon olabilir. Otoinflamasyon, hem vitamin D metabolizmasındaki bozuklukla beraber hiperfosfatemiye, hem de uzun kemiklerin tekrarlayan kronik enflamasyonuna neden olabilir. Ancak diğer olgulardan farklı olarak, aile öyküsü olmayan KTMO ile takip edilen olgumuzda, laboratuvar bulguları olmaksızın sporadik tipte tümoral kalsinozisin görülmesi; bizim olgumuz için bu etiyolojik neden ihtimalini güçleştirmektedir.

KTMO kemikte inflamasyon bulgularıyla seyreden ve osteomiyelitle karıştığından, gereksiz cerrahi girişimlerden ve antibiyotik tedavisinden kaçınmak için akılda tutulması gereken bir hastalıktır. Berabe-

rinde kronik inflamasyonun eşlik ettiği kronik hastalıklar görülebilmektedir. Tümoral kalsinozis bu hastalıklardan biridir ve literatürde hiç birlikteliği bildirilmemiş olan normofosfatemik tip tümoral kalsinozis de KTMO'ya eşlik edebilmektedir.

Çıkar Örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Gamble JG, Rinsky LA. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a distinct clinical entity. *J Pediatr Orthop* 1986;6:579-84.
- Huber AM, Lam PY, Duffy CM, Yeung RS, Ditchfield M, Laxer D, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr* 2002;141:198-203.
- Yurdođlu C, Özbaydar MU, Adaş M, Özger H. Familial tumoral calcinosis in three patients in the same family. [Article in Turkish] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41:244-8.
- Majeed SA. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with tumoral calcinosis. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76:325-7.
- Maus U, Ihme N, Schroeder S, Andereya S, Ohnsorge JA, Hermanns B et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and tumoral calcinosis - is there an association? [Article in German] *Klin Padiatr* 2007;219:277-81.
- Yu L, Kasser JR, O'Rourke E, Kozakewich H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Association with vertebra plana. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71:105-12.
- Khanna G, Sato TS, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics* 2009;29:1159-77.
- Deogaonkar K, Ghandour A, Jones A, Ahuja S, Lyons K. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis presenting as acute scoliosis: a case report and review of literature. *Eur Spine J* 2008;17:248-52.
- Bjorksten B, Boquist L. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and pustulosis palmoplantaris. *J Bone Joint Surg Br* 1980;62:376-80.
- Carr AJ, Cole WG, Robertson DM, Chow CW. Chronic multifocal osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:582-91.
- Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, Quartier P, Faye A, Gendrel D, et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology* 2008;47:1397-9.
- Ferguson PJ, El-Shanti HI. Autoinflammatory bone disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:492-8.
- Schultz C, Holterhus PM, Seidel A, Jonas S, Barthel M, Kruse K et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1008-13.
- Gallagher KT, Roberts RL, MacFarlane JA, Stiehm ER. Treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with interferon gamma. *J Pediatr* 1997;131:470-2.
- Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K, Zebedin D, Ring E. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor-alpha blockage. *Pediatrics* 2005;116:1231-3.
- De Cunto A, Maschio M, Lepore L, Zennaro F. A case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis successfully treated with neridronate. *J Pediatr* 2009;154:154-5.
- Smack D, Norton SA, Fitzpatrick JE. Proposal for a pathogenesis-based classification of tumoral calcinosis. *Int J Dermatol* 1996;35:265-71.
- Wilson MP, Lindsley CB, Warady BA, Johnson JA. Hyperphosphatemia associated with cortical hyperostosis and tumoral calcinosis. *J Pediatr* 1989;114:1010-3.
- Yeh SM, Hwang SJ, Chen HC. Treatment of severe metastatic calcification in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2009;13:163-7.
- Hacıhanefiođlu U. Tumoral calcinosis. A clinical and pathological study of eleven unreported cases in Turkey. *J Bone Joint Surg Am* 1978;60:1131-5.
- Ovalı GY, Tarhan S, Serter S, Bayindir P, Okcu G, Demireli P et al. A rare disorder: idiopathic tumoral calcinosis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1142-4.
- Gregosiewicz A, Warda E. Tumoral calcinosis: successful medical treatment. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71:1244-9.
- Campanacci M. Tumoral calcinosis. In: Campanacci M, editor. *Bone and soft tissue tumors*. 2nd ed. New York: Springer Verlag; 1990. p. 1098-101.
- Hammoud S, McCarthy EF, Weber K. Tumoral calcinosis in infants: a report of three cases and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 2005;(436):261-4.