



Kronik böbrek yetersizliği olan bir hastada fibröz displaziye benzeyen kahverengi (brown) tümör

A case of brown tumor mimicking fibrous dysplasia in a patient with chronic renal failure

Mehmet Burak YALÇIN, Murat HIZ, Mehmet Can ÜNLÜ, Sergülen DERVİŞOĞLU,¹
Kaya KANBEROĞLU,² İlmay BİLGE,³ Oya ERCAN⁴

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, ¹Patoloji Anabilim Dalı, ²Radyoloji Anabilim Dalı, ⁴Pediyatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, ³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pediyatrik Nefroloji Bilim Dalı

Renal osteodistrofi, böbrek yetersizliği nedeniyle uzun süre diyalize giren hastalarda ve transplantasyon sonrasında morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Klinik olarak yüksek döngülü kemik hastalığı, düşük döngülü kemik hastalığı, osteomalazi, osteoskleroz ve osteoporoz görülebilir. Renal yetersizlik nedeniyle diyaliz tedavisi görmekte olan 13 yaşında bir erkek çocuğu, hafif travma sonrası gelişen patolojik sol suprakondiler femur kırığı ile başvurdu. Radyolojik incelemelerde suprakondiler femurda, sol asetabulum tavanı ve sağ tibia proksimal ve distal bölgelerinde kistik kitleler görüldü. Lezyonların radyolojik görüntüleri ve sağ tibia distalinden çıkarılan lezyonun histopatolojik özellikleri göz önüne alınarak, ayırıcı tanıda kahverengi (brown) tümör ve fibröz displazi düşünüldü. Hastanın ilk serum paratiroid hormon düzeyi hafif yüksek, kalsiyum düzeyi normaldi. Takiplerinde serum paratiroid hormon düzeyi belirgin yükselme gösterdi. Böylece, hastaya kahverengi tümör tanısı kondu.

Anahtar sözcükler: Kemik neoplazileri/patoloji/radyografi; tanı, ayırıcı; hiperparatiroidizm, sekonder/komplikasyon; böbrek yetersizliği, kronik/komplikasyon; paratiroid neoplazileri/tanı; renal osteodistrofi.

Renal osteodystrophy is one of the major causes of morbidity in patients receiving long-term dialysis treatment for renal failure and after transplantation. Its clinical implications include high-turnover bone disease, low-turnover bone disease, osteomalacia, osteosclerosis, and osteoporosis. A 13-year-old boy who had been on dialysis treatment for renal failure was admitted with a pathologic supracondylar femur fracture after a minor trauma. Radiological studies showed cystic lesions in the femoral supracondyle, left acetabular roof, and right proximal and distal tibia. Based on radiologic appearances of the lesions and on histopathologic findings of the lesion excised from the right distal tibia, brown tumor and fibrous dysplasia were considered in the differential diagnosis. Initially, serum parathyroid hormone level was slightly increased and calcium level was normal, but during follow-up, serum parathyroid hormone level increased significantly, enabling the diagnosis of brown tumor.

Key words: Bone neoplasms/pathology/radiography; diagnosis, differential; hyperparathyroidism, secondary/complications; kidney failure, chronic/complications; parathyroid neoplasms/diagnosis; renal osteodystrophy.

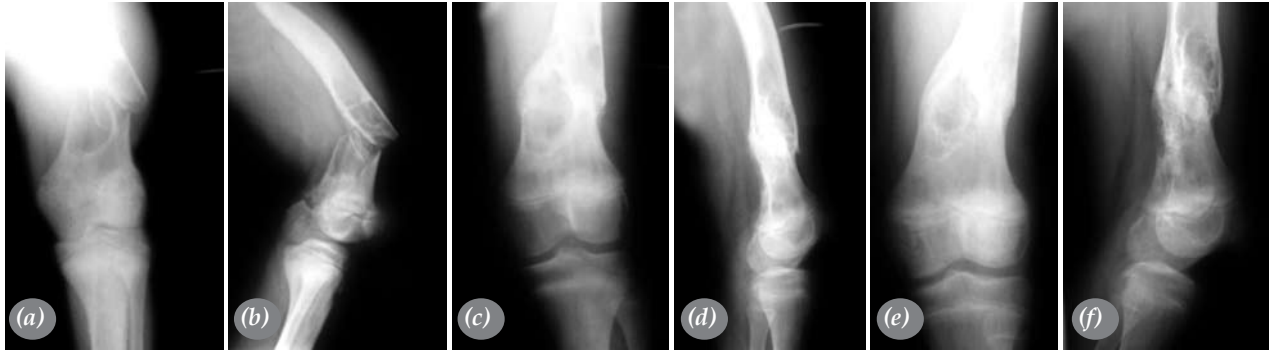
Kronik böbrek yetersizliği olan hastalardaki önemli morbidite nedenlerinden biri metabolik kemik hastalığıdır. Renal osteodistrofi adıyla da tanımladığımız bu bozuklukta klinik olarak karşımıza çıkan durumlar, yüksek döngülü kemik hastalığı, düşük döngülü kemik hastalığı, osteomalazi, osteoskleroz ve osteoporozdur. Sekonder hiperparatiroidi nedeniyle osteitis fibroza sistika ve kahverengi (brown) tümör de görülebilmektedir.^[1]

Osteitis fibroza sistika, yaygın osteopeni, artmış kemik rezorpsiyonu ve kahverengi tümör ya da osteoklastoma olarak adlandırılan kist veya kiste benzer alanların oluşumuyla karakterizedir.^[2,3] Osteitis fibroza sistika, sekonder hiperparatiroidizmin kemikteki ifadesidir ve prediyalitik ya da yeni diyaliz almaya başlamış üremik hastaların yaklaşık %50'sinde değişik boyutlarda görülür. Ciddi osteitis fibroza

Yazışma adresi / Correspondence: Dr. Mehmet Burak Yalçın, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 34303 Cerrahpaşa, İstanbul. Tel: 0212 - 414 34 50 Faks: 0212 - 414 34 38 e-posta: drmburak@yahoo.com

Başvuru tarihi / Submitted: 01.07.2007 **Kabul tarihi / Accepted:** 15.05.2008

©2007 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği / ©2007 Turkish Association of Orthopaedics and Traumatology



Şekil 1. Hastanın (a, b) Kasım 2006 (başvuru), (c, d) Aralık 2006 ve (e, f) Mayıs 2007 tarihlerindeki sol femur ön-arka ve yan grafipleri.

olgularında kemik korteksi, sıklıkla artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak geniş poröz alanlar içerir. Kortikal kemiğin yapısındaki bu değişiklik kırık riskini artırır.^[4]

Kahverengi tümör uzun kemiklerin metaepifizleri, pelvis ve diyafizlerde gelişir. Çene, kranyum, kostalar, el ve nadiren de omurlarda görülebilir.^[5]

Bu yazıda, kronik renal yetersizliği olan bir olguda fibröz displaziye taklit eden kahverengi tümör sunuldu.

Olgu sunumu

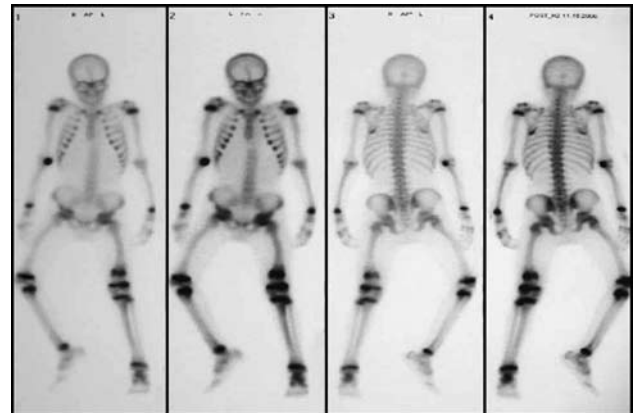
On üç yaşında erkek hasta, Kasım 2006 tarihinde, hafif bir travma sonrası sol bacakta ağrı nedeniyle başvurduğu bir hastanede, sol suprakondiler femurda

patolojik kırık görülmesi üzerine atel ile kliniğimize sevk edildi (Şekil 1). Hasta ileri inceleme ve tedavi amacıyla yatırıldı. Pelvipedal alçılama yapıldı. İncelemeler sırasında tüm uzun kemiklerin grafipleri çekildi. Sağ kruris ve sol femur manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile incelendi ve tüm vücut kemik sintigrafisi yapıldı. Sol suprakondiler femurdaki lezyona ek olarak, sol asetabulum tavanında, sağ tibia proksimal ve distalde, radyolojik olarak benzer özellikte asemptomatik kistik kitleler saptandı (Şekil 2).

Özgeçmişinden, hastanın normal doğumdan iki hafta sonra sol alt ekstremitede arter tıkanması saptandığı ve tıbbi tedavi ile düzeldiği; yedi yaşındayken bulantı, kusma ve ishal nedeniyle hastaneye yatırıldığı, sağ renal agenezi, sol üreterde darlık, sol böbrekte kistik büyüme ve renal yetersizlik tanısı konduğu; üreterde darlık nedeniyle ameliyat edildiği; arkasından iki yıl tıbbi tedavi gördüğü; 2003 yılında hemodiyaliz tedavisine başlandığı; iki yıl hemodiyaliz uygulandıktan sonra şant sorunları nedeniyle periton diyalizi uygulanmaya başlandığı öğrenildi. Hastaya



Şekil 2. (a) Sol femur distaldeki, (b) sağ tibia distaldeki lezyonun manyetik rezonans görüntüleri.



Şekil 3. Tüm vücut üç fazlı dinamik kemik sintigrafisinde sol femur distaldeki artmış aktivite tutulumu.



Şekil 4. Paratiroid manyetik rezonans incelemede adenomların görünümü.

iki yıldır günde dört kez sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanmaktaydı. Hasta kliniğimize başvurduğunda kalsiyum asetat (P bağlayıcı) (250 mg, 4x1 tablet, Phos-Ex, Say) ve kalsitirol (0.25 µgr 1x2 kapsül, Rocaltrol, Roche) kullanmaktaydı. Kasım 2006 tarihinde planlanan transplantasyon patolojik kırık gelişmesi nedeniyle ertelendi.

Ayrıca, hasta beş yaşında iken, aksayarak yürüme nedeniyle İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı polikliniğinde değerlendirilmişti ve o döneme ait pelvis ve sol femur iki yönlü düz grafileri vardı.

Hastanın 10 yaşında bir erkek kardeşi vardı. Kardeşinde altı aylıkken akalazyza saptanmıştı. Annenin iki yıl önce bir ölü doğum öyküsü vardı. Sağlıklı olan anne ve baba ikinci derecede akraba evliliği yapmıştı.

Hastanın sol femur ve sağ kururis için BT ve MRG incelemeleri sonucunda, sol femurda T₁-ağırlıklı kesitte izo-hipointens, T₂-ağırlıklı kesitte heterojen hiperintens özellikte, 9x4 cm boyutlarında septalı lezyon; sol asetabulum tavanında, 4.5 cm boyutunda hipodens lezyon; sağ tibia distal diyafizde, medüller alanda, 7x2 cm boyutlarında ve kemikte ekspansiyona neden olan lezyon; sağ tibia proksimal



Şekil 5. 1999 yılında çekilen (a) sol femur ön-arka, (b) sol femur yan, (c) pelvis ön-arka grafileri.

diyafizde, 4.5x1.5 cm boyutlarında, düzgün konturlu, T₁-ağırlıklı kesitte hipointens, T₂-ağırlıklı kesitte hiperintens özellikte, benzer lezyonlar saptandı. Bu lezyonlar radyolojik olarak ön planda fibröz displazi, düşük olasılıkla da birden çok yerleşimli kahverengi tümör olarak değerlendirildi.

Tüm vücut Tc-99 ile yapılan üç fazlı dinamik kemik sintigrafisinde, anjiyogram ve kan havuzu fazlarında, sol femur distalinde düzensiz artmış aktivite tutulumları saptandı. Üç saat sonra alınan geç statik ve tüm vücut görüntülerinde sol femur metafizer bölgesinde yoğun ve düzensiz sınırlı, ortasında hipoaktivite içeren lezyon izlendi (Şekil 3).

Hastada öncelikle renal yetersizliğe bağlı gelişen hiperparatiroidi ve buna bağlı birden çok yerleşimli kahverengi tümör düşünüldü. Kan incelemelerinde paratiroid hormon (PTH) değeri 82.3 pg/ml (N: 12-72 pg/ml), kalsiyum (Ca) değeri 9.7 mg/dl (N: 8.4-10.5



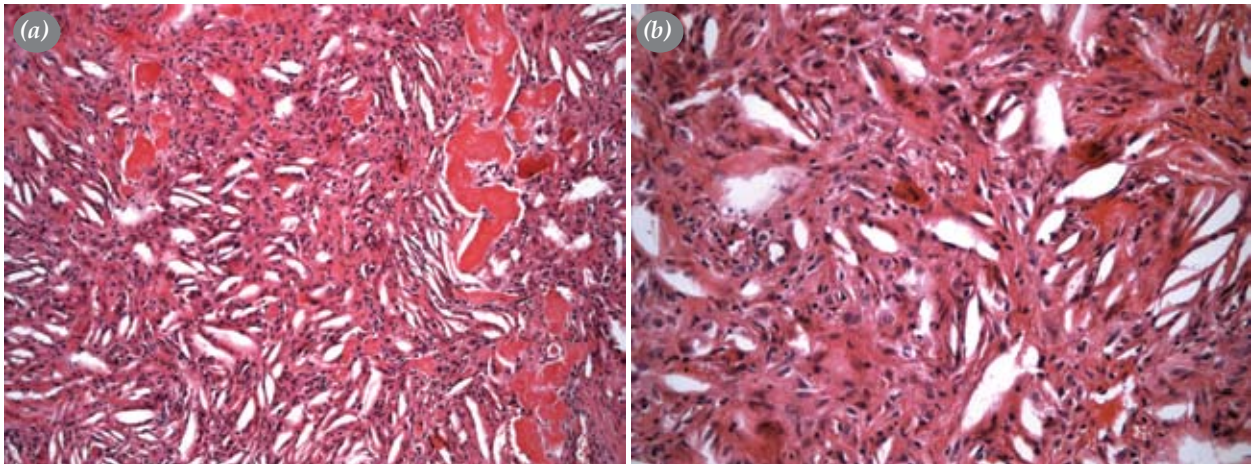
Şekil 6. Sağ tibia distalindeki lezyonun (a, b) ameliyat öncesi ve (c, d) ameliyattan beş ay sonraki ön-arka ve yan radyografileri.

mg/dl), fosfor (P) değeri 5.4 mg/dl (N: 2.3-4.7 mg/dl) bulundu. Ancak, hastanın İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı poliklinik kayıtları incelendiğinde, iki yıl süreyle PTH düzeyinin 800 pg/ml'nin üzerinde seyrettiği görüldü. Paratiroid MRG incelemesinde, solda iki adet 5 mm, sağda bir adet 1 cm boyutlarında hiperplazi veya adenomla uyumlu lezyonlar saptandı (Şekil 4). Ayrıca, hasta beş yaşında iken, aksayarak yürüme nedeniyle çekilen pelvis ve sol femur iki yönlü düz grafilerinde bu lezyonların olmadığı belirlendi (Şekil 5). Ocak 2007'de yapılan kemik ölçümü (DEXA) incelemesinde Z skoru +0.97 bulundu.

Hastanın sol suprakondiler femur kırığı pelvipedal alçı ile tedavi edildi. Sağ tibia distalde şikayeti yoktu. Fizik muayenede basıyla ağrısı yoktu, hafif düzeyde şişlik vardı. Sağ ayak bileği hareketleri açık ve ağrısızdı. Sağ tibia distalindeki kistik lezyon için,

kitlenin yük taşıyan bölgede olması ve patolojik kırık riski taşıması nedeniyle ameliyat edildi. Küretaj ve spongiöz allogreft ile greftonaj yapıldı (Şekil 6). Ameliyat sırasında alınan örneğin frozen incelemesinde, fibröz displazinin litik dönemi ile uyumlu olabileceği yorumu yapıldı. Küretaj materyalinin makroskopik görünümü gri beyaz renkli ve sert özellikteydi. Mikroskopik incelemesinde ise, yaygın kolesterol yarıkları ve kısmen eski kanama bulguları içeren, kısmen çeper niteliğinde dokular, bunlar arasında trabeküler olgunlaşmamış kemik odakları görüldü. Patolojik incelemede, tipik olmamakla birlikte, klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, fibröz displazinin litik dönemi veya kahverengi tümör olarak değerlendirildi (Şekil 7).

Ameliyat sonrası beşinci ay takibinde, hastanın sol kalça hareketleri açık-ağrısızdı; fleksiyonu 110°, ekstansiyonu tam, iç rotasyonu 40°, dış rotasyonu 20°,



Şekil 7. Histopatolojik incelemede, yaygın kolesterol yarıkları ve kısmen eski kanama bulguları içeren, kısmen çeper niteliğinde dokular, bunlar arasında trabeküler olgunlaşmamış kemik odakları (a) H-E x 100, (b) H-E x 200.

abduksiyonu 30°, adduksiyonu 45° idi. Sol diz hareketleri açık-ağrısızdı; fleksiyon 130°, ekstansiyon tam ölçüldü. Sağ ayak bileği hareketleri açık-ağrısızdı. Klinik olarak yapılan ölçümde sol alt ekstremitede 1 cm kısalık vardı. Düz grafide sağ tibia distalinde kaynama görüldü. Sol suprakondiler femurdaki kırık alçı ile kaynadı. Sağ tibia proksimal ve sol asetabulum tavanındaki kistler küçük oldukları için izlendi ve takiplerinde ilerleme gözlenmedi. Hasta tek koltuk değneği ile basarak yürüyordu.

Tartışma

Renal osteodistrofi kavramı, kronik böbrek yetersizliğindeki kemik ve mineral metabolizmasında olan değişiklikleri içerir. Son yirmi yılda hemodiyaliz ve periton diyaliz programındaki gelişmeler diyaliz uygulamalarını artırmış ve bu hastaların yaşam süresini uzatmıştır. Renal osteodistrofi uzun süre diyalize giren veya transplantasyon yapılan hastaların en önemli morbitide nedenlerinden biridir.^[4]

Kahverengi tümörler neoplastik bir süreçten çok tamirsel bir süreç gösterirler. Kronik böbrek hastalığında aşırı idrar kalsiyum atılımı serum kalsiyum seviyesini düşürebilir ve PTH salınımının artmasına neden olabilir. Böylece, iskelet kalsiyumu normal serum kalsiyum seviyesini koruyabilmek için kana geçer. Bu geçiş, kemiğin hızlı bir osteoklastik döngüsü ile olur. Bu da PTH'nin kemik üzerindeki doğrudan etkisidir.^[6]

Kahverengi tümör nadir görülen bir komplikasyondur; daha çok uzun kemiklerin metaepifizleri, pelvis ve diyafizlerde gelişir. Çene, kranyum, kostalar, el ve nadiren de omurgada görülebilir. Hemorajik alanlar, osteoklast kümeleri ve reaktif dev hücreler neoplazi ile karışabilecek kitle oluşturabilir. Tümörün histolojik bulguları, dev hücreli tümör, reparatif dev hücreli granülom ve anevrizmal kemik kistiyle benzerdir ve tanıda karışıklığa yol açabilir. Artmış PTH değeri kahverengi tümör için tanıya götürücüdür.^[5]

Olgumuzun histopatolojisinde fibroösseöz lezyon vardı. Yaygın kolesterol yarıkları ve kısmen eski kanama bulguları içeren, kısmen çeper niteliğinde dokular, bunlar arasında trabeküler olgunlaşmamış kemik odakları görüldü. Bu haliyle ne kahverengi tümöre ne de radyolojik olarak ön planda değerlendirilen fibröz displaziye tam olarak uymuyordu.

Radyografide kahverengi tümörler iyi sınırlı litik lezyonlar olarak görülür. Korteks incelmış ve geniş-

lemiş olarak görülebilir; ancak, penetrasyon yoktur. Bilgisayarlı tomografide kan ve fibröz doku aralığında görülür. Anjiyografide hipervasküler ve kemik taramalarında yoğun olarak aktiftir.^[6]

Olgumuzda, sol femurdaki kırık bölgesi dışındaki diğer üç lezyon düzgün sınırlı idi. Sağ kruris distaldeki lezyon korteksi inceltmişti. Sol femurdaki kırık bölgesi dışındaki diğer üç kitle üç fazlı dinamik kemik sintigrafisinde aktif değildi. Bu yönüyle fibröz displazi ve kahverengi tümör açısından uyumsuz olarak değerlendirildi. Çünkü, her iki lezyon için de sintigrafide aktif tutulum beklenir.^[6-8] Ancak, çok ender olarak, hiperparatiroidi ile beraber kahverengi tümörlerde aktivite tutulumu görülmeyebilir.^[9]

Hastanın kronik böbrek yetersizliği nedeniyle takip edildiği İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı poliklinik kayıtlarından, iki yıl süreyle PTH düzeylerinin çok yüksek seyrettiği görüldü. Kırık nedeniyle hastaneye başvurduğu tarihte ise PTH düzeyi sınırdan yüksekti (82.3 pg/ml), Ca değeri 9.7 mg/dl idi.

Kliniğimize yatırıldığında çocuk endokrinolojisi ve genel cerrahi tarafından değerlendirilen hastada klinik ve laboratuvar bulguları ışığında tersiyer hiperparatiroidizm düşünüldü. Literatürde, normokalsemik hiperparatiroidiye bağlı kahverengi tümör bildirilen az sayıda olgu sunumu vardır.^[10,11] Ancak, bu olguların hastaneye başvurdukları zamanki PTH değerleri 1000 pg/ml civarındadır. Olgumuzun Mayıs 2007'de yapılan son kontrolünde PTH 1238 pg/ml, Ca 8.7 mg/dl, P 5.5 mg/dl, ALP 849 U/L (N: 20-155) bulunması üzerine, çocuk endokrinolojisi ile birlikte yapılan değerlendirme sonucunda, lezyonlara birden çok yerleşimli kahverengi tümör tanısı kondu.

Serum PTH düzeyi, kronik böbrek yetersizliğine bağlı ve dolayısıyla kompensatuvar hiperparatiroidizm tanısında sıkça kullanılır. Diyaliz hastalarında PTH'nin 150-300 pg/ml seviyesinde tutulması önerilir. PTH düzeyi ile kemik histolojisi arasındaki ilişkinin değişken olduğu gösterilmiştir.^[12]

Normal kalsiyum değerlerine rağmen PTH'nin yüksek olması kompensatuvar olmaktan çıkmaktadır. Hastamızda uzun süren ve kontrol altına alınamamış sekonder hiperparatiroidizmin görece otonom paratiroid hiperfonksiyonuna, diğer bir deyişle tersiyer hiperparatiroidizme yol açtığını söyleyebiliriz.^[13,14] Manyetik rezonans incelemede paratiroid hiperpla-

zisi veya adenomu ile uyumlu lezyonların saptanmış olması da bu görüşü desteklemektedir.

Olgumuzda kronik böbrek yetersizliği olması ve birden çok benzer radyolojik görünümde kistik lezyon bulunması nedeniyle öncelikle birden çok yerleşimli kahverengi tümör düşünüldü. Ancak, PTH ve Ca değerlerinin normal seyretmesi, radyolojik, sintigrafik ve histopatolojik bulguların her iki lezyon açısından da ayırt edici olmaması ayırıcı tanıda güçlüğü yol açtı. Mayıs 2007'de yapılan son kontrolünde PTH değerinin yüksek bulunması üzerine, tanı kahverengi tümör olarak kabul edildi.

Günümüzde tıptaki gelişmelerle birlikte, kronik renal yetersizlikli hastaların sağkalım oranları artmıştır. Bu hastalarda görülen renal osteodistrofi önemli morbidite nedenleri arasındadır.

Kahverengi tümörün histolojik bulguları, dev hücreli tümör, reparatif dev hücreli granülom ve anevrizmal kemik kistiyle benzerdir ve tanıda karışıklığa yol açabilir.^[5] Ancak, olgumuzda görüldüğü gibi, kahverengi tümörün fibroosseöz yapısı ile fibröz displazinin litik dönemine ait bulgular histolojik ve radyolojik olarak benzerlikler gösterebilmektedir ve sintigrafide tutulum olmaması da tanıda karışıklığa yol açabilir. Kahverengi tümörlerde, hiperparatiroidi ile beraber sintigrafide çok ender olarak aktivite tutulumu görülmeyebilir.^[10]

Renal osteodistrofli hastalardaki kistik lezyonların ayırıcı tanı ve tedavisinde bu olgunun mevcut bilgilere katkısı olacağı düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Terzibaşoğlu AM, Pekpak M, Akarırmak Ü. Renal osteodistrofi. *Osteoporoz Dünyasından* 2004;10:170-6.
2. Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM. Metabolic bone disease. In: Wilson JD, Foster DW, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1992. p. 1477-517.
3. Corea DD, Siddiqui AR, Edwards-Brown MK. Diagnostic imaging in pediatric endocrinology. In: Pescovitz OH, Eugster EA, editors. *Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations, and management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 35-51.
4. Ferreira A. Development of renal bone disease. *Eur J Clin Invest* 2006;36 Suppl 2:2-12.
5. Campanacci M. 'Brown tumors' in primary hyperparathyroidism. In: Campanacci M, editor. *Bone and soft tissue tumors: 2nd ed*. New York: Springer-Verlag; 1999. p. 877-900.
6. Chew FS, Huang-Hellinger F. Brown tumor. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:752.
7. Töre G, Kılıç H, Çelik L, Kavaklı B. Multipl brown tümörlü bir olguda kemik sintigrafisi ve Tc-99m MIBI sintigrafisi bulguları. *Turk J Nucl Med* 2004;13:82-4.
8. DiCaprio MR, Enneking WF. Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation, and treatment. *J Bone Joint Surg [Am]* 2005;87:1848-64.
9. Silberstein EB, McAfee JG, editors. *Bone localization*. In: *Differential diagnosis in nuclear medicine*. New York: McGraw-Hill; 1984. p. 281-300.
10. Meydan N, Ayhan M, Barutca S, Güney E, Boylu Ş. Normokalsemi ile seyreden ve metastatik kemik hastalığını taklit eden bir brown tümörü olgusu. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;6:33-6.
11. Cebesoy O, Karakok M, Arpacıoğlu O, Baltacı ET. Brown tumor with atypical localization in a normocalcemic patient. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007;127:577-80.
12. Schwarz C, Sulzbacher I, Oberbauer R. Diagnosis of renal osteodystrophy. *Eur J Clin Invest* 2006;36 Suppl 2:13-22.
13. Rivkees SA, Carpenter TO. Hyperparathyroidism in children. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric endocrinology*. 4th ed. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 469-80.
14. Kruse K. Disorders of calcium and bone metabolism. In: Brook Charles CG, editor. *Clinical pediatric endocrinology*. 3rd ed. London: Blackwell Science; 1995. p. 735-78.