

Herediter çok odaklı egzozitozis

Hereditary multiple exostoses

Şenay Savaş Erdeve, Yıldız Dallar, Sinan Aslan

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara

Herediter çok odaklı egzozitozis (HME) polioyototik perifizyal osteokondrom oluşumuna yol açan otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Osteokondromlar öncelikli olarak alt ekstremitelerde (kalça, diz, bacak), humerus ve ön kolda görülür. Bu osteokondromlar büyümede geriliğe, ağrılı lokal semptomlara, damar, tendon, sinir basılarına, eklem hareketlerinde kısıtlılığa ve nörolojik bulgulara neden olabilir. Burada HME tanılı bir olgu sunulmuş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: **Herediter çok odaklı egzozitoz, osteokondrom, boy kısalığı, çocuk**

Hereditary multiple exostoses (HME) is an autosomal dominant disorder leading to polyostotic periphyseal osteochondroma formation. Osteochondromas are preferentially located in the lower extremity (hip, knee and lower leg), humerus, and forearm. These osteochondromas can cause growth disturbances, painful local symptoms, impingement of osteochondromas on vessels, nerves and tendons, restriction of joint motion, and neurologic compromise. A case with diagnosis of HME is presented and discussed with literature.

Key words: **Hereditary multiple exostoses, osteochondroma, short stature, child**

Herediter çok odaklı egzozitoz (HME) çok sayıda osteokondromların varlığı ile karakterize, otozomal dominant geçiş gösteren ve farklı fenotiplerle karşımıza çıkabilen bir hastalıktır. İnsidansı 1/50.000'dir. Klinik olarak asıl yakınma eklem yakınında tek veya çok sayıda sert, ağrısız kitlelerin varlığıdır (1). Temel defekt bozulmuş encondral kemik oluşumu ve encondral kemikleşmenin olduğu jukstaepifizyal bölgelerde çok sayıda benign kemik aşırı büyümesinin (egzozitoz veya osteokondrom) oluşumudur (2). Bu makalede HME tanısı konulan bir olgu ender görülmesi nedeniyle sunulmuş ve bu bulguların büyüme boyunca uzun süreli takiplerinin gerekliliği vurgulanmak istenmiştir.

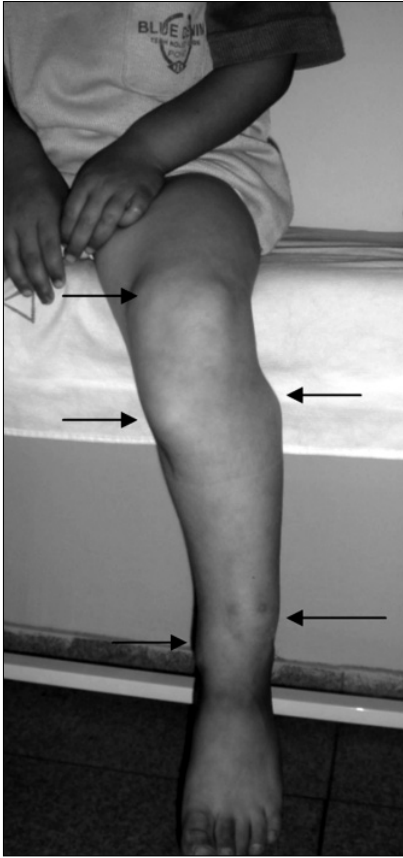
Olgu sunumu

Yedi yaşında erkek hasta, üç yıldır vücudunun değişik bölgelerinde olan şişlik yakınmasıyla başvurdu. Öyküsünde, bu lezyonların yaklaşık üç yıldır olduğu ve herhangi bir soruna neden olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 19.5 kg (3-10 persentil), boyu 106 cm (<3 persentil), boy SDS -3.5 idi. Vücudunun çeşitli yerlerinde sayısı onikiyi bulan, boyutları en küçüğü 1X1 cm ile en büyüğü 4X3 cm arasında değişen, sert, hareketsiz, basmakla ağrılı kitleler saptandı (Şekil 1). Diğer sistem bulguları normaldi. Tam kan sayımında hemoglobün 13 g/dL, lökosit 8100/mm³, trombosit 398 000/mm³ idi. Sedimentasyon 18 mm/h idi. Biyokimyasal değerleri normal sınırlardaydı. Radyolojik incelemede sağ humerus proksimalinde, sol skapulanın medialinde, sol femur orta ve distal kesiminde, sağ

Geliş tarihi: 23.03.2006 • Kabul tarihi: 31.07.2006

İletişim adresi

Şenay Savaş Erdeve
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ulucanlar, Ankara
Tel : +90 (532) 684 40 68
E-posta adresi : senaysavas@yahoo.com



Şekil 1. HME'li olgunun bacağına osteokondrom oluşumuna bağlı şişlikler görülmektedir.



Şekil 2. Tibia üst ucunda var olan saplı bir osteokondromun radyolojik görünümü izlenmektedir.

femur distalinde, sağ fibula proksimalinde, sağ tibia proksimal ve distal kesiminde, sol tibia ve fibula proksimal ve distal kesiminde ekzositozlar saptandı (Şekil 2) ve hastaya HME tanısı kondu. Eksizyonel biyopsi sonucu osteokartilajinöz egzositoz ile uyumluydu.

Tartışma

HME multipl benign kartilaj kaplı tümörlerin (osteokondrom veya egzositoz) varlığı ile karakterizedir. Otozomal dominant olarak kalıtılır. Kızlarda inkomplet penetrans olabilir (3).

HME geleneksel olarak bir iskelet displazisi olarak tanımlanırken, EXT ailesi tümör supressör genlerin tanımlanmasıyla HME'yi ailevi geçişli neoplastik bir hastalık olarak sınıflandırmak daha uygun olmuştur (4). Genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Kromozom 8q23-q24'de EXT 1, kromozom 11p11-p12'de EXT2, kromozom 19'un kısa kolu üzerinde EXT3 olmak üzere 3 lokus tanımlanmıştır. EXT1 ve EXT2, HME'li ailelerde iki major hastalık lokusu iken, EXT3, minör bir hastalık lokusudur (5,6). EXT1 ve EXT2'deki mutasyonların çoğu EXT proteinlerinin erken sonlanmasına neden olur. Hastaların izleminde üç ek lokus (EXTL1, EXTL2, EXTL3) daha belirlenmiş ve kromozom 1 ve 8'de haritalanmıştır (7). Farklı populasyonlarda hastalığın genetik spektrumu farklı olup, ailelerde yapılan mu-

tasyon analizi genetik danışmaya ve prenatal tanıya imkan tanımaktadır (8).

HME'de çeşitli mutasyonlar tanımlanmasına karşın intrafamilial ve interfamilial klinik değişkenliğin nedeni tam açıklık kazanmamıştır (9,10). EXT1 mutasyonuna sahip grupta hastalığın daha ciddi seyrettiği, çok sayıda egzositozların görüldüğü, kısa boy ve vertebral lokalizasyonun daha sık olduğu ve egzositozlarda kondrosarkoma dejenerasyonunun daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Hastalık ciddiyetinin ebeveynlerde hafif fenotipten (1,2 egzositozun görüldüğü), çocuklarda ciddi forma (17-30 egzositoz) kadar değişebildiği tanımlanmıştır. Düzenleyici genlerdeki polimorfizm veya mutasyonlar hastalık fenotipini belirliyor olabilir denilmektedir (11). Hastalığın penetransı %96-100 olarak bildirilmektedir (9,12). Hastamızın bulguları değerlendirildiğinde çok sayıda osteokondrom oluşumunun varlığı, boy kısalığının gelişmiş olması hastalığının ciddi formda olduğunun kanıtıydı. Ailesinde yaptığımız taramada anne babasında klinik önemi olmayan küçük boyutta 1,2 adet osteokondrom varlığını saptamamız ve bu zamana kadar bu bulguların tespit edilmemiş olması hastalığın ebeveynlerde hafif formda olduğunun kanıtıydı.

Osteokondromlar kartilaj kaplı egzositozlardır ve sık görülen pediatrik tümörlerdir. Bu lezyonlar genellikle do-

ğumda yoktur, 2-10 yaşlar arasında klinik ve radyolojik olarak belirgin hale gelir (13). Osteokondromlar büyüme süreci boyunca büyür, fakat komplike olmayan lezyonlar genellikle büyüme plağının kapanmasından sonra büyüme göstermez (2). Dağılım genelde bilateraldir, ancak bazı otörler tarafından unilateral dağılımın hakimiyeti tanımlanmıştır (14). Osteokondromlar kafa kemikleri hariç hemen hemen her kemikte bulunabilir (3). En sık yerleşim yerleri; dizler, humerus, kalça, skapula, kostalar, el bileği, ayak bileği, dirsek, eller, ayaklar ve pelvistir (15). Egzozitozların sayısı hastadan hastaya hatta aynı aile üyelerinde bile değişir (2). Sayıları birkaç tane olabileceği gibi binlerce de olabilir (13). Hastamızda bilateral yerleşimli sayısı onikiyi bulan osteokondrom oluşumu vardı.

Morfolojik olarak osteokondromlar sapsız, saplı veya kalsifiye olabilir (16). Egzozitozlar benign lezyonlar olmasına rağmen sık olarak ilerleyici iskelet deformitesiyle bağlantılıdır ve klinik semptomlara neden olabilirler. Osteokondromların büyümesi perikondrium çevresinde defekte yol açar. Bu Ranvier çemberi olarak bilinir ve epifizyal plağı kaplar. Bu perikondrial defekt kartilajın laterale büyümesine izin verir ve büyüme plağına 90° açıyla osteokondromun tipik görünümü oluşur (17). Sunulan olguda da osteokondromun tipik görünümü oluşmuştu (Şekil 2). Bu osteokondromlar büyümede geriliğe, ağırlı 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 eklemde subluksasyonu oluşabilir (2,5). Hastamızda bu bulgular oluşmamıştı.

Kaynaklar

1. Wuyts W, Van Hul W, De Boule K et al. Mutations in the EXT1 and EXT2 genes in hereditary multiple exostoses. *Am J Hum Genet* 1998; 62:346-354.
2. Vanhoenacker FM, Van Hul W, Wuyts W et al. Hereditary multiple exostoses: from genetics to clinical syndrome and complications. *Eur J Radiol* 2001; 40:208-217.
3. Murphey MD, Choi JJ, Kransdorf MJ et al. Imaging of osteochondroma: variants and complications with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000; 20:1407-1434.
4. Porter DE, Emerton ME, Villanueva-Lopez F et al. Clinical and radiographic analysis of osteochondromas and growth disturbance in hereditary multiple exostoses. *J Pediatr Orthop* 2000; 20:246-250.
5. Carroll KL, Yandow SM, Ward K et al. Clinical correlation to genetic variations of hereditary multiple exostoses. *J Pediatr Orthop* 1999; 19:785-791.
6. Legeai-Mallet L, Margaritte-Jeannin P, Lemdani M et al. An extension of the admixture test for the study of genetic heterogeneity in hereditary multiple exostoses. *Hum Genet* 1997; 99: 298-302.

Osteokondromlar direk dıştan basıya bağlı bitişik kemiği deforme edebilir ve bu özellikle bacak ve önkol gibi çift kemik bulunan bölümlerde daha belirgindir (16). Osteokondromda kırık olabilir, bu özellikle büyük saplı osteokondromların tabanında oluşur ve distal femur gibi travmaya açık bölgelerde görülür (17). Bursa oluşumu bir başka görece sık komplikasyondur. Malign transformasyon osteokondromların en korkulan komplikasyonudur. Bu komplikasyon için %3-5 gibi düşük prevalans ileri sürülmektedir (18). Kromozom 8 ve 11'de heterozigositinin kaybı malign dönüşümle bağlantılı iken, kromozom 19 için bu fenomen tanımlanmamıştır (19). Karşılaşılan en sık tümör kondrosarkomdur ancak nadir olarak osteosarkom bildirilmiştir (20). Klinik olarak lokal ağrı veya iskelet olgunlaşması sonrası lezyonda büyüme malign değişim olasılığını akla getirmelidir. Pelvis, kalça ve omuz gibi merkezde yerleşen osteokondromlar malign değişime çok daha fazla eğilimlidir. HME'da malign dönüşüm için ortalama yaş 25-30'dur. Yirmi yaş öncesi malign dönüşüm nadirdir (2).

HME'de büyüme geriliği iskelet displazisinden daha ziyade, genişlemiş osteokondromların lokal etkilerine bağlıdır. Osteokondromların hacmi ve görece kemik uzunluğu arasında ters bir ilişki bulunmuştur (4). Hastamızda da belirgin boy kısalığı gelişmişti.

Konvansiyonel radyografi tanıyı doğrulamak ve hastalığın düzey ve gelişimini belirlemek için yeterli olmasına rağmen, semptomatik lezyonları ve komplikasyonları belirlemek için seçilecek görüntüleme yöntemi MRI'dir (2). Hastamızda tanı radyografi ile konuldu ve semptomatik lezyonları olmadığı için MRI görüntülemesi gerekli görülmedi.

7. Van Hul W, Wuyts W, Hendrickx J et al. Identification of the third EXT-like gene (EXTL 3) belonging to the EXT gene family. *Genomics* 1998; 47:230-237.
8. Chen WC, Chi CH, Chuang CC et al. Three novel EXT1 and EXT2 gene mutations in Taiwanese patients with multiple exostoses. *J Formos Med Assoc* 2006; 105:434-437.
9. Wicklund LC, Pauli RM, Johnston D et al. Natural history study of hereditary multiple exostoses. *Am J Med Genet* 1995; 55:43-46.
10. Wuyts W, Van Hul W. Molecular basis of multiple exostoses: mutations in the EXT1 and EXT2 genes. *Hum Mutat* 2000; 15:220-227.
11. Francannet C, Cohen-Tanugi A, Le Merrer M et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary multiple exostoses. *J Med Genet* 2001; 38:430-434.
12. Schmale GA, Conrad EU 3rd, Raskind WH. The natural history of hereditary multiple exostoses. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 986-992.
13. Greenfield GB. Hereditary multiple exostoses (diaphyseal aclasis). In: Greenfield GB, editor. *Radiology of bone diseases*. Philadelphia: Lippincott, 1990: 672-678.

14. Legeai-Mallet L, Munnich A, Maroteaux P et al. Incomplete penetrance and expressivity skewing in hereditary multiple exostoses. *Clin Genet* 1997; 52:12-16.
15. Shapiro F, Simon S, Glimcher MJ. Hereditary multiple exostoses. Anthropometric, roentgenographic, and clinical aspects. *J Bone Jt Surg Am* 1979; 61:815-824.
16. Mehta M, White LM, Knapp T et al. MR imaging of symptomatic osteochondroma with pathological correlation. *Skeletal Radiol* 1998; 27:427-433.
17. Karasick D, Schweitzer ME, Eschelman DJ. Symptomatic osteochondromas: imaging features. *Am J Roentgenol* 1997; 168:1507-1512.
18. Bell RS. Musculoskeletal images. Malignant transformation in familial osteochondromatosis. *Can J Surg* 1999; 42:8.
19. Hecht JT, Hogue D, Strong LC et al. Hereditary multiple exostoses and chondrosarcoma: linkage to chromosome 11 and loss of heterozygosity for EXT-linked markers on chromosomes 11 and 8. *Am J Hum Genet* 1995; 56:1125-1131.
20. Tsuchiya H, Moriskawa S, Tomita K. Osteosarcoma arising from a multiple cartilaginous exostoses: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 1990; 20:296-298.