



Aynı aileden üç olguda ailesel tümöral kalsinozis

Familial tumoral calcinosis in three patients in the same family

Cihangir YURDOĞLU,¹ Mehmet Uğur ÖZBAYDAR,¹ Müjdat ADAŞ,¹ Harzem ÖZGER²

¹Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği;

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Tümöral kalsinozis esas olarak periartiküler bölgelerde, iri kalsifiye yumuşak doku kitleleri şeklinde görülen nadir bir hastalıktır. Bu yazıda, ailesel tümöral kalsinozisli bir baba ve iki çocuğu sunuldu. Kırk beş yaşındaki baba, 10 yaşından başlayarak çeşitli aralıklarla sağ dirsek posteriorunda, her iki kalçada, sol gluteal bölgede, perineal bölgede ortaya çıkan kitleler nedeniyle çok sayıda ameliyat geçirmişti. On altı yaşındaki erkek çocukta ise, ilk kez 10 yaşındayken olmak üzere, dirsek posteriorunda ortaya çıkan lezyon çıkarılmasından iki yıl sonra tekrarlamış ve yeniden ameliyat edilmişti. Daha sonra hasta sağ dirseğinde, sağ ayak dorsalinde ortaya çıkan lezyonlar için ameliyat edildi. On iki yaşındaki kız çocukta lezyon aynı yaşta, sağ ayak dorsalinde ortaya çıktı ve cerrahi tedaviyle çıkarıldı. Üç olguda da bütün ameliyatlara patoloji sonuçları tümöral kalsinozis olarak bildirildi. Üç hastada da normokalsemi, hiperfosfatemi ve vitamin D hipervitaminozu vardı.

Anahtar sözcükler: Kemik neoplazileri/patoloji; kalsinozis/genetik/patoloji.

Tumoral calcinosis is a rare condition characterized by large calcific soft tissue deposits occurring predominantly in a periarticular location. Familial tumoral calcinosis was detected in three members of a family, namely, the father and two offsprings. The father underwent many operations since age 10 for occurrences or recurrences of mass lesions in the right posterior elbow, both hips, left gluteal region, and perineal region. His 16-year-old son underwent his first operation at the age of 10 for a lesion in the posterior elbow, which recurred at the same site and required another operation two years later. He underwent subsequent surgeries for lesions that appeared in the right elbow and right dorsal foot. Finally, the 12-year-old daughter was treated with surgery for a lesion in the right dorsal foot. In all the patients, pathologic diagnoses of all surgical specimens were reported as tumoral calcinosis. All had normocalcemia, hyperphosphatemia, and D hypervitaminosis.

Key words: Bone neoplasms/pathology; calcinosis/genetics/pathology.

Tümöral kalsinozis terimi, ilk olarak 1943 yılında Incan tarafından, sıklıkla kalça, omuz ve dirsek gibi büyük eklemlerin yakınılarında görülen, yavaş büyüyen kalsifiye kitleler için kullanılmıştır. Türkiye'de yapılan ilk çalışma İngilizce literatürde Hacıhanefioğlu^[1] tarafından 1978 yılında yayımlanmıştır. Hastalık nadir görülür, etyolojisi ve patogenezi konusunda fikir birliği yoktur. Genellikle 10-30 yaşları arasında ortaya çıkar, erken çocukluk dönemlerinde çok nadirdir. Bebeklik döneminde bildirilen olgu sayısı toplam 16'dır.^[2] İyi tanımlanmış olgular lipog-

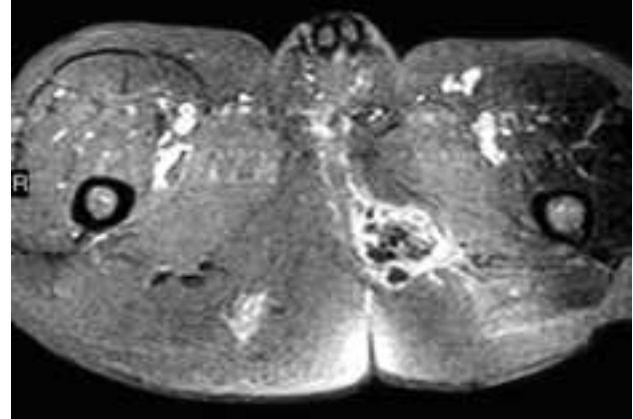
ranülomatozis, lipokalsinogranülomatoz bursit, tuberküloz, tümöral lipokalsinozis, kalsifiye bursa, kalsifiye kollajenoliz, metastatik kalsifikasyon gibi farklı isimler altında yayımlanmışsa da en yaygın kullanılan terim tümöral kalsinozistir.^[3] Klinik olarak üç farklı formu vardır. Birinci grupta hastalık renal diyalizin bir komplikasyonu olarak gelişir. Olguların yaklaşık üçte birini oluşturan ikinci grup aileseldir, siyah ırkta ve erkeklerde daha sık görülür. Üçüncü grupta ise sporadik olgular yer alır; bunlarda bilinen bir kalsiyum veya fosfor anomalisi yoktur. Klinik

değerlendirmede eklem yakınlarında, sert, ağrısız, eklem hareketiyle ilişkili kitleler görülür. Yetersiz rezeksiyondan sonra nüks görülebilir.

Bu yazıda, kalsifiye yumuşak doku kitlelerinin ayırıcı tanısında önemli bir yeri olan, ailesel tümöral kalsinozisli bir baba ve iki çocuğu sunuldu. Aileden alınan bilgilerden babanın erkek kardeşinde de aynı hastalık olduğu öğrenildi; ancak, vücudunun değişik yerlerinde çıkan kitleler nedeniyle pek çok defa ameliyat olan bu hasta 46 yaşında öldüğünden bu aile bireyine ait kayıtlara ulaşılamamıştır.

Olgu sunumu

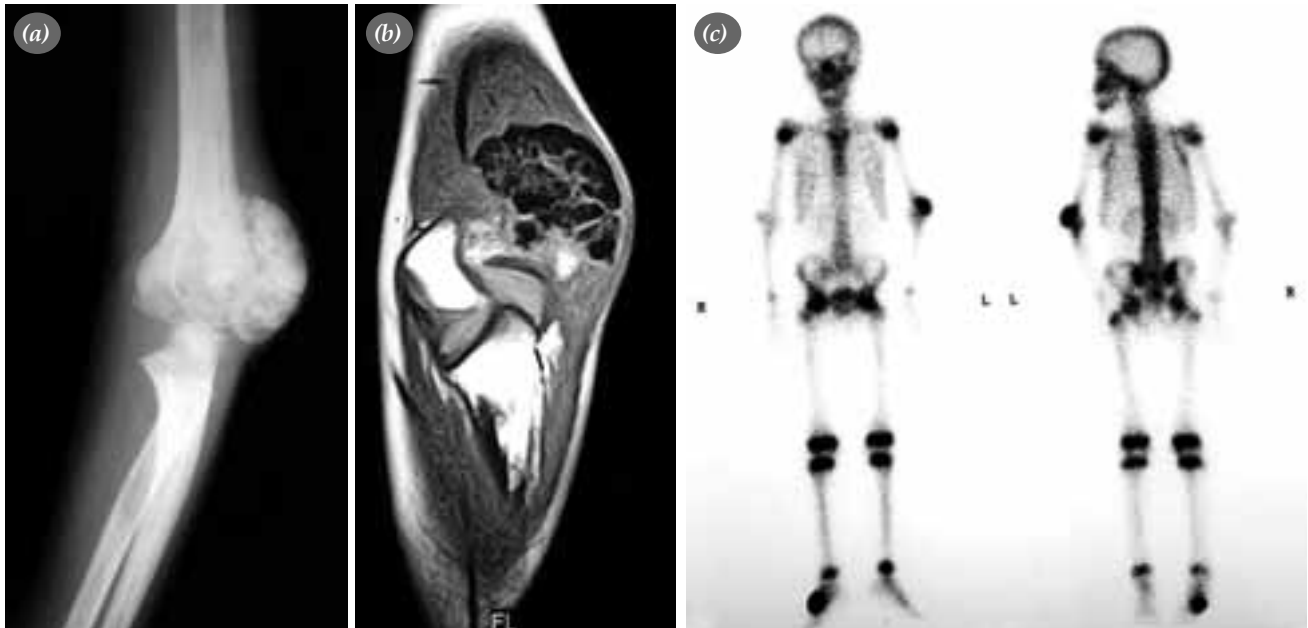
Olgu 1- Kırk beş yaşındaki babanın anne ve babası sağ ve sağlıklıydı. Dört erkek kardeşin birinde tümöral kalsinozis, iki kızkardeşten birinde kronik böbrek yetmezliği vardı. İlk olarak 10 yaşında sağ dirsek posteriorunda ortaya çıkan kitle nedeniyle ameliyat olan hasta, daha sonra her iki kalçada ortaya çıkan ve nüks eden kitleler nedeniyle 10-15 yaşları arasında toplam beş kez ameliyat olmuştu. Sonraki 20 yılda hastalık sessiz kalmış ve herhangi bir sorun görülmemiştir; ancak, 1999'da sol gluteal bölgede ortaya çıkan kitle nedeniyle ameliyat edilmiş, materyalin histolojik incelemesi tümöral kalsinozis ile uyumlu bulunmuştu. 2003 yılında, bu lezyonun nüksü sonucunda 20x10x8 cm boyutlarında yeni bir kitle gelişmiş ve geniş rezeksiyon yapılmıştı. İç hastalıkları endokrinoloji kliniği ile birlikte değerlendirilen hasta için, hi-



Şekil 1. Babada perineal bölgedeki lezyonun manyetik rezonans görüntüsü.

perfosfatemi, normokalsemi ve yüksek D vitamini düzeyi nedeniyle fosforu düşük bir diyet düzenlenmiş ve fosfor emilimini azaltmak ve dokularda birikimi engellemek için sevalomer hidroklorit (Renegal tab) verilmeye başlanmıştı. Bu ilacı iki yıl kullanan hasta daha sonra ilacı temin edememiştir. Son dört ay içinde perineal bölgede 4x4x3 cm boyutlarında yeni bir lezyon ortaya çıkması üzerine (Şekil 1) bu lezyonun rezeksiyonu yapıldı.

Olgu 2- On altı yaşındaki erkek çocukta ilk lezyon sol dirsek posteriorunda 10 yaşındayken ortaya çıkmıştı. Radyoloji tetkiklerinde dirsek posteriorunda yumuşak doku içinde, 5x5x3 cm boyutlarında multilobüle kalsifiye bir kitle görülmüş, eklemde ve-



Şekil 2. Erkek çocukta dirsekte yumuşak doku kalsifikasyonu ile birlikte görülen kitlenin (a) radyografik ve (b) manyetik rezonans görünümü. (c) Tüm vücut kemik sintigrafisinde dirsekte yumuşak dokuda artmış aktivite.



Şekil 3. Kız çocukta ayakta görülen lezyonun (a) radyografisi ve (b) manyetik rezonans görüntüsü.

ya komşu kemiklerde bir patoloji görülmemiştir (Şekil 2a). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T₁- ve T₂-ağırlıklı görüntülerde kalsifikasyona bağlı hipointens karakterde yer yer enflamatuvar özellikler (Şekil 2b), tüm vücut kemik sintigrafisinde sol dirsekte yumuşak dokuda osteoplastik bir aktivite izlenmişti (Şekil 2c). Hasta ilk olarak 1998 yılında ameliyat edildi ve patoloji sonucu tümöral kalsinozis olarak bildirildi. İki yıl sonra nüks ederek 4x4x3 cm boyutlarına ulaşan lezyon 2000 yılında ikinci kez ameliyatla çıkarıldı. 2001 yılında hasta bu kez sağ dirseğinde 5x4x2 cm boyutlarında bir kitleyle başvurdu. Bu lezyonun da çıkarılmasından sonra her iki dirsekte yeni nüks görülmedi; ancak, 2002 yılında sağ ayak dorsalinde dördüncü ve beşinci metatarslar üzerinde 4x2x2 cm boyutlarında bir kitle nedeniyle hasta dördüncü kez ameliyat edildi. Bu lezyonun da tekrarlaması üzerine 2004'te bir ameliyat daha gerekti. Bütün patoloji sonuçları tümöral kalsinozis olarak bildirildi.

Olgu 3– On iki yaşındaki kız çocukta ilk lezyon aynı yaşta, sağ ayak dorsalinde dördüncü ve beşinci metatars aralığında ortaya çıktı. Hastanın röntgen tetkiklerinde yumuşak dokuda, 4x2x2 cm boyutlarında kalsifiye, multilobüle bir kitle görüldü (Şekil 3a). Cilt tutulmuş durumdaydı ve bir adet fistül ağzı bulunuyordu. Manyetik rezonans incelemesinde,

tüm sekanslarda hipointens karakterde kalsifikasyon görünümü veren, intravenöz kontrast madde verilmesiyle heterojen kontrastlanma gösteren, enflamatuvar bulguların eşlik ettiği, beşinci metatars ile yakın ilişkide olan, ancak kemikte destrüksiyona yol açmayan bir kitle olarak değerlendirildi (Şekil 3b). Bu hastada da diğer hastalarda olduğu gibi normokalsemi, hiperfosfatemi ve vitamin D hipervitaminozu vardı. Ameliyatla çıkarılan lezyonun patoloji sonucu tümöral kalsinozis olarak bildirildi.

On dört yaşında olan ailenin büyük kızında ise tümöral kalsinozisla ilgili bir bulgu görülmemiştir.

Tartışma

Tümöral kalsinozis oldukça tartışmalı bir hastalıktır. Genellikle periartiküler yerleşimlerde ve özellikle bası altında kalan bölgelerde, komşu eklem ile doğrudan ilişkisi olmayan kitleler görülür. En sık görüldüğü yer kalçadır, bunu sırasıyla dirsek, omuz ve skapula izler.^[3] Omurga yerleşimi oldukça nadirdir.^[4] Olgularımızda en sık tutulum yeri dirsekti. Kitlelerin içinde beyaz kumlu, süt veya boza rengi ve kıvamında bir madde veya kalsifiye doku bulunur. Bir veya birden fazla lezyon şeklinde gelişebilir. Kitle üzerindeki cilt genellikle sağlamdır; ancak, bazen ülserli ve enfeksiyonlu olabilir. Tümöral kalsinozisin üç farklı formu vardır.^[5] Olguların yaklaşık üçte birinde kalıtsal

metabolik bir hastalığın sonucu olarak ortaya çıkar. Kalıtım otozomal resesif veya daha büyük olasılıkla otozomal dominant olarak geçer. Biyokimyasal veriler açısından, hiperfosfatemi ve serum 1.25-dihidroksivitamin D düzeylerinde yükselme görülür.^[5] Serum kalsiyum ve parathormon düzeyleri normaldir. Sağlıklı kişilerde serum 1.25-dihidroksivitamin D'nin esas düzenleyicisi parathormondur ve hiperparatiroidide serum düzeyi yükselir. Ayrıca, hipofosfatemi 1.25-dihidroksivitamin D üretimini stimüle eder. Tümöral kalsinoziste fosfor düzeyinin yükselmesi artmış renal tubuler reabsorbsiyon yoluyla olur. Biyokimyasal olarak vitamin D metabolizmasında rol alan 25-hidroksi-1-alfa-hidrolaz enziminin regülasyonunda oluşan bir defektin bu hastalığa neden olduğu ileri sürülmüştür.^[6] Hastalarımız da, ailesel özellik, biyokimyasal özellikler ve eşlik eden bir başka hastalık bulunmaması nedeniyle bu gruba girmektedir. Hastalığın ikinci formu başka hastalıklar ile birlikte görülür. En sık, aynı zamanda D vitamini tedavisi gören, diyaliz tedavisi altındaki böbrek yetmezliği olgularında görülür. Ayrıca, bazı bağ dokusu hastalıklarında, Engelmann hastalığında (ilerleyici diyafizyel displazi) ve Down sendromlu hastalarda görülebilir. Üçüncü grupta ise hastalık sporadik olarak görülür, değişik yaşlarda ortaya çıkabilir ve bu hastalarda hiperfosfatemi görülmez.

Ayırıcı tanıda ilk planda hastalık, kemik veya yumuşak dokudan kaynaklanan bir neoplazik olay olarak değerlendirilebilir. Daha sonra yumuşak dokuda kalsifikasyona neden olan hiperparatiroidizm, hiperitaminöz D, kronik böbrek yetmezliği, süt-alkali sendromu, kalsiyum pirofosfat dihidrat kristal depo hastalığı ve sinovyal kondromatozis gibi diğer hastalıklarla; klinik, laboratuvar ve radyoloji çalışmalarıyla ayırıcı tanı yapılmalıdır. Tümöral kalsinozisin tedavisi zordur ve tartışmalıdır. Kitlenin kendiliğinden gerilemesi literatürde bildirilmemiştir. Genellikle tercih edilen tedavi biçimi cerrahi eksizyondur. Lezyonların çevresi psödokapsülle çevrilmiş olmasına rağmen bazı olgularda yumuşak dokuya yayılmalar görülür ve bu durum tam eksizyonu zorlaştırabilir.^[7] Zaman zaman hızlı nüks eden lokal agresif bir neoplazm gibi davranır ve bu lezyonlar daha büyük ve daha destrüktif olabilir. Nüksleri önlemek amacıyla farklı ilaç rejimleri ve radyoterapi denenmiştir. Fosfat ve kalsiyumu düşük diyetlerle birlikte fosfat bağlayan anti-asitlerin bazı hastalarda başarılı olduğu bildirilmiştir.^[8] Gregosiewicz ve Warda^[9] üç ay süreyle

bu tedaviyi uyguladıkları bir hastada kitlenin boyutlarında önemli ölçüde küçülme gözlemişler ve geride kalan kitleyi cerrahi olarak çıkarmışlardır. Ancak, bir başka çalışmada bu tedavinin yetersiz olduğu ve çocuklarda sakıncalı olabileceği belirtilmiştir.^[10] Seyahi ve ark.^[11] kronik böbrek yetmezliği ile birlikte görülen tümöral kalsinozisli bir olguda vinposetin tedavisi uygulamışlar ve beş aylık tedavi sonrasında kitlede gerileme olduğunu bildirmişlerdir. Olgularımızda ise, baba iki yıl boyunca sevalomer hidroklorit kullanmış, kalsiyum ve fosforu düşük bir diyet almış ve bu süreçte hastalık gelişmemiş, ilacı bıraktığı dönemde ise hastalık ortaya çıkmıştır.

Tümöral kalsinozisteki kalsifikasyonun patogenezi halen gizemini korumaktadır. Bu olayı travmaya bağlı bir kalsifik distrofi olarak açıklayanlar olmuştur; ancak, lezyonun vasküler olması, boyutlarının büyümesi ve içeriğinde kalsifiye sıvı bulunması bu varsayımı desteklememektedir.^[5] Bazı yazarlar ise travmanın neden olduğu bir kollajenozun olayı tetiklediğini ileri sürmüşlerdir; ancak, kollajenozun daha çok ikincil bir olay olduğu görülmektedir.^[12] Tümöral kalsinoziste mineral depozitleri esas olarak hidroksiapatit şeklinde organize olmuş kalsiyum fosfattan oluşur; bu nedenle, tümöral kalsinozisin bir hidroksiapatit hastalığı olduğunu ileri sürenler olmuştur. Bu teori ise hastalığın morfolojik özelliklerine ve periartiküler yerleşimine açıklama getirememektedir.^[7] Servikal vertebralarda tümöral kalsinozisli bir olgu bildiren Kokubun ve ark.^[13] ise kalsiyum pirofosfat dihidrat (CPPD) kristal depo hastalığı ile tümöral kalsinozis arasındaki ilişkinin tartışılması gerektiğini belirtmişlerdir. Slavin ve ark.^[5] yaptıkları histopatolojik çalışmada, tümöral kalsinozisi önemsiz yaralanmalardan sonra ortaya çıkan kanamalara karşı aşırı bir onarma reaksiyonu olarak üç evrede değerlendirmişlerdir. Kanama ve sonrasında ortaya çıkan köpüksü histiositler, kollajenolizin de katılmasıyla birlikte, çeperini dev hücre ve histiositlerin çevrelediği kistik kavitelere dönüşürler. Bu haliyle lezyonlar adventisyel bursaya benzerler. Periartiküler tümöral kalsinoziste, hareket ve sürtünmeden kaynaklanan kuvvetler bu transformasyonu tetikleyen faktörlerdir. Eşzamanlı olarak muhtemelen hiperfosfatemi ve endojen hipervitaminöz D tarafından yönlendirilen bir kalsifikasyon olayı gelişir ve lezyonda görülen kaviterler nihai olarak sinovya benzeri çeperini kaybeder, fibröz doku tarafından enkapsüle olur ve ossifikasyon görülür.^[5]

Genetik anomalili hastalarda veya renal diyaliz hastalarında kalsiyum çökmesine neden olan uyaran ortadan kalkmadığı için nüks sık görülür. Sporadik olgularda ise nüks daha az görülür.^[2] Evrelere göre değerlendirilecek olursa, hastalığın ilk iki döneminde enkapsülasyon tam olmadığı ve lezyon ilerleyici olduğu için cerrahi tedavi daha sorunlu olabilir. Öte yandan, serum fosfor seviyesini azaltmak, hidroksiapatit oluşumunu etkileyerek lezyonun kalsifiye olmuş komponentini azaltır. Lezyonu üçüncü evresinde çıkarmak daha rahat olabilir; çünkü, kitle artık kapsüledir ve görece inaktif döneme geçmiştir. Ayrıca, nüks açısından ameliyat edilen sahayı dinlenmeye almak önemlidir; çünkü, hareket yeni bursa oluşumu için bir uyaran olabilir ve hareket eden kalsifiye kitlelerin küçük damarlar üzerindeki travmatik etkisinden kaynaklanan bir kanama görülebilir. Tüm bu etkenler de yeni bir lezyon gelişmesine neden olabilir. Bazen lezyon, fasya, adale ve tendonlara sıkı bir şekilde yapışabilir ve lezyonların eksizyonu sırasında bazı önemli periartiküler yapıların gözden çıkarılması gerekebilir.^[14]

Sonuç olarak, ailesel tümöral kalsinozis kalıtsal metabolik bir hastalıktır ve tedavide bu özelliği göz ardı etmemek gerekir. Metabolizmaya yönelik bir tedavi yapılmadığı takdirde ortaya çıkan kitlelerin rezeksiyonu sıklıkla yetersiz olmakta ve nüks görülmektedir. Biz babada bu yaklaşımı uygulamaya çalıştık; ancak, çocuklarda sakıncalı olabileceğini düşünerek ilaç tedavisini erişkin dönemde uygulamaya karar verdik. Tümöral kalsinozis bir kez görüldüğünde bir daha unutulmayan bir hastalıktır; yumuşak dokuda yoğun kalsifikasyonla seyreden bir kitle görüldüğünde ayırıcı tanı açısından mutlaka akılda bulundurulması gerekir.

Kaynaklar

1. Hacıhanefioğlu U. Tumoral calcinosis. A clinical and pathological study of eleven unreported cases in Turkey. *J Bone Joint Surg [Am]* 1978;60:1131-5.
2. 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.
3. Resnick D, Niwayama G, editors. Tumors and tumor-like lesions. In: *Diagnosis of bone and joint disorders*. Vol. 6, 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1988. p. 4242-5.
4. Teng AL, Robbin MR, Furey CG, Easley SE, Abdul-Karim FW, Bohlman HH. Tumoral calcinosis in the cervical spine in a patient with CREST syndrome. A case report. *J Bone Joint Surg [Am]* 2006;88:193-7.
5. Slavin RE, Wen J, Kumar D, Evans EB. Familial tumoral calcinosis. A clinical, histopathologic, and ultrastructural study with an analysis of its calcifying process and pathogenesis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:788-802.
6. Wilson MP, Lindsley CB, Warady BA, Johnson JA. Hyperphosphatemia associated with cortical hyperostosis and tumoral calcinosis. *J Pediatr* 1989;114:1010-3.
7. Campanacci M. Tumoral calcinosis. In: *Bone and soft tissue tumors*. 2nd ed. New York: Springer Verlag; 1990. p. 1098-101.
8. Kirk TS, Simon MA. Tumoral calcinosis. Report of a case with successful medical management. *J Bone Joint Surg [Am]* 1981;63:1167-9.
9. Gregosiewicz A, Warda E. Tumoral calcinosis: successful medical treatment. A case report. *J Bone Joint Surg [Am]* 1989;71:1244-9.
10. Croock AD, Silver RM. Tumoral calcinosis presenting as adhesive capsulitis: case report and literature review. *Arthritis Rheum* 1987;30:455-9.
11. Seyahi A, Atalar AC, Ergin HK. Tumoral calcinosis: Clinical and biochemical aspects of a patient treated with vinpocetine. *Eur J Intern Med* 2006;17:436-8.
12. Boskey AL, Vigorita VJ, Sencer O, Stuchin SA, Lane JM. Chemical, microscopic, and ultrastructural characterization of the mineral deposits in tumoral calcinosis. *Clin Orthop Relat Res* 1983;(178):258-69.
13. Kokubun S, Ozawa H, Sakurai M, Tanaka Y. Tumoral calcinosis in the upper cervical spine: a case report. *Spine* 1996; 21:249-52.
14. Aydın A, Tuncer S, Erer M, Bilgic B. Tumoral calcinosis infiltrating the biceps brachii tendon-excision and reconstruction with allograft: a case report. *J Hand Surg [Br]* 2004;29:170-2.