

MULTİPL EKZOSTOZ SENDROMLU İKİ KARDEŞ

TWO SIBLINGS WITH MULTIPL EXOSTOSES SYNDROME

Ayşe ÇEFLE*, Davut PEHLİVAN**, Kıvanç ÇEFLE***

ÖZET

Multipl ekzostoz sendromu nadir görülen bir herediter kırkırdak farklılaşması bozukluğudur. Otozomal dominant olarak kalıtılan multipl ekzostoz sendromunun en önemli klinik ve radyolojik bulgusu uzun kemiklerin epifizinden gelişen multipl osteokondromlardır (ekzostozlar). Bunlar kozmetik ya da işlevsel (damar ve sinir basıları, artit) sorunlara yol açabildikleri gibi malign transformasyon riski de taşırlar. Bu nedenle özellikle pubertenin sonlanmasından sonra ortaya çıkan yeni lezyonların kondrosarkom gelişimi açısından değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Bugün için hastalıktan sorumlu olduğu düşünülen üç genden ikisi (EXT1 ve EXT2) izole edilmiş olup bunların kırkırdak farklılaşmasında görevli heparan sülfatın sentezinde rol oynayan glikozil transferazlar olduğu anlaşılmıştır. Bağlantı analizi ile 19p kromozomal bölgesine haritalanmış EXT3 geni ise henüz izole edilememiştir. Bu olgu bildiriminde çocukluk döneminden beri hastalığın tipik özelliklerini göstermekle birlikte tanısı üçüncü dekada konulabilmiş multipl ekzostoz sendromlu iki kardeş sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Multipl ekzostozlar

ABSTRACT

Multipl exostoses syndrome is a rare genetic disorder of cartilage differentiation. The main clinical and radiological features of this autosomal dominant syndrome are multiple osteochondromas (exostoses) developing from the epiphyses of long bones. Exostoses can lead to cosmetic and functional disturbances (vessel and nerve compression, arthritis) and they are associated with increased risk of malignant transformation. Therefore, it has been recommended that exostoses developing after the end of puberty should be evaluated with respect to chondrosarcomatous degeneration. Of the three genes responsible from the syndrome, two (EXT1 and EXT2) have been isolated and have been shown to be glycosyltransferases which are involved in the synthesis of heparan sulfate, a linear polysaccharide necessary for chondrocyte differentiation. EXT3 gene, which has been mapped to chromosome 19p has not been isolated yet. In this case report we describe two siblings, who, although displaying the typical findings since childhood, were diagnosed with multiple exostoses syndrome in the third decade.

Key words: Multiple exostoses

GİRİŞ

Multipl ekzostoz sendromu (MES) otozomal dominant kalıtmı, uzun kemiklerin epifizlerinden gelişen kemik-kırkırdak yapısında ekzostoz oluşumlarla karakterize herediter bir bozukluktur (10). İskelet deformiteleri, damar ve sinir basıları gibi komplikasyonların yanı sıra ekzostozlarda malign dönüşüm de görülebilmektedir. Bu olgu bildiriminde çocukluk döneminden beri hastalığın tipik özelliklerini göstermekle birlikte üçüncü dekada geldikleri halde tanı konamamış multipl ekzostozlu iki kardeşe ait klinik ve radyolojik bulgular sunulmaktadır.

OLGU

Olgu 1 (indeks olgu)

26 yaşında kadın hasta çocukluğundan beri var olan kemik deformiteleri nedeniyle başvurduğu romatoloji uzmanı tarafından diğer aile fertlerinde de benzer öykü bulunması nedeni ile ileri tetkik için sevk edilmişti. Öyküsünde ilk olarak ilkokul yıllarında sağ dizinde kemik kıvamında sert bir şişlik tarif ediyordu. Ağrısız olan bu şişlikler daha sonra vücudunun başka bölgelerinde (ayaklar, kollar) belirmişti. Bu lezyonlar hareket kısıtlılığına yol açmıyordu. Son zamanlarda sol skapula üzerinde yeni bir şişlik ortaya çıkmış, başvurduğu romatolog aile

Date received/Dergiye geldiği tarih: 18.08.2006 - Dergiye kabul edildiği tarih: 21.12.2006

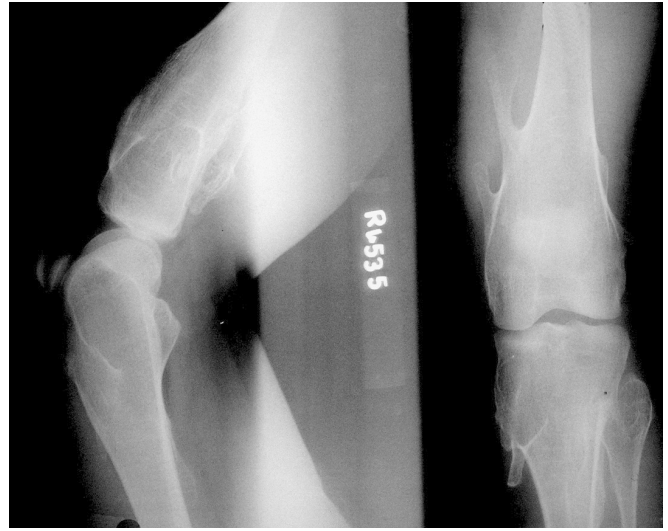
* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

*** İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Çapa, İstanbul
(iletişim kurulacak yazar: ceflek@istanbul.edu.tr)



Resim 1. Sol skapula üzerinde izlenen, palpasyonda ele sert, kemik kıvamında gelen şişlik.



Resim 3. Sağ diz grafisinde ön-arka planda daha iyi izlenen, eklemden uzaklaşır tarzda tibia üst ve femur alt uçlarından çıkmış pedünküllü ekzostozlar.



Resim 2. Olgu 1'de sağ el bileğinde ulna ve radius alt ucunda küçük ekzostotik oluşumlar.

öyküsünü de dikkate alarak hastayı değerlendirmek üzere polikliniğimize sevk etmişti.

Hastanın anne ve babası akraba olup ikinci kuzen evliliği yapmışlardı (kardeş torunları). Soy geçmişinde, bir erkek, iki kız kardeşinde, amcasında ve babasında benzer kemik deformitelerinin bulunduğu öğrenildi. Halen bir sağlık kuruluşunda hemşire olan hasta düzenli olarak adet görmekteydi, öz geçmişinde yukarıda tanımlananlar dışında sağlık problemi tarif etmiyordu.

Fizik muayenede, hastanın boyu 157 cm, ağırlığı 49 kg. olarak ölçüldü. Aktif ve koopere olduğu görülen hastada fasiyal dismorfizm bulguları yoktu. Her iki ön kolda radius alt ucunda kemik kıvamında ağrısız sertlik palpe ediliyordu. Bacaklarda, her iki tibia üst uç medialinde inspeksiyonla da izlenebilen yine ağrısız sert şişlikler ele geliyordu. Sol skapula üst kenarının ortasında ağrısız kemik çıkıntı mevcuttu (Resim 1). Eklem hareketleri ağrısız olup eklem hareket aralıkları normaldi. So-

lunum, dolaşım, sindirim sistemleri ve ürogenital sistem muayeneleri doğaldı.

Hastanın rutin laboratuvar tetkiklerinde (tam idrar tahlili, hemogram, rutin biyokimya) özellik saptanmadı. Özellikle kemik metabolizması ile ilgili olan kalsiyum, fosfor ve alkali fosfataz değerleri normal sınırlarda idi. El bileği (sol) grafisinde radius ve ulna alt ucunda küçük ekzostozlar izleniyordu. Radyolojik tetkiklerde, diz grafilerinde bilateral olarak her iki femur alt ve tibia üst uçlarından çıkan ekzostozik oluşumlar dikkati çekiyordu (Resim 2 ve 3). Sol diz grafisinde fibula üst ucunda ekzostotik oluşumlar vardı. Sol omuz grafisinde humerustaki (Resim 1) bozukluğuna ilaveten skapulada ekzostozik oluşum dikkati çekiyordu.

Olgu 2

24 yaşında erkek hasta, indeks olgunun kardeşi. İlk olarak 7-8 yaşlarında ayak bileği etrafında sert şişlikler belirlediğini, benzer şişliklerin sonraki yıllarda kollarda, dizlerde de ortaya çıktığını ifade ediyor. Bu lezyonlar büyüdükleri dönem boyunca ağrılı iken daha sonra ağrı azalıyor ve kayboluyormuş. İndeks olguyu gören doktor tarafından benzer anamnez ve fizik muayene özellikleri nedeniyle polikliniğimize yönlendirilmişti. Fizik muayenede boy 159 cm., ağırlık 65 kg. olarak ölçüldü. Hastanın aktif ve koopere olduğu görülmüyordu. Her iki kolda rizomelik kısalma dikkati çekiyordu. Önkol solda radius ve sağda ulna alt ucunda ağrısız kemiksi çıkıntı palpe edildi (Resim 4). Sağ femur distalinde ve her iki tibia proksimalinde sağda daha belirgin olmak üzere, inspeksiyonla da açıkça fark edilen ağrısız kemiksi çıkıntılar ele geliyordu. Her iki alt ekstremitede genu valgus deformitesi izleniyordu (Resim 5). Her iki ayak iç malleol önünde kemik çıkıntılar mevcuttu. Rutin laboratuvar tetkiklerinde (tam idrar tahlili, hemogram, rutin biyokimya) özellik yoktu. Radyolojik tetkiklerde her iki femur alt, her iki tibia üst ve alt uçlarında ekzostotik oluşum-



Resim 4. Olgu 2’de sol kol radyus alt ucunda inspeksiyonla izlenebilen kemik çıkıntısı.



Resim 5. Olgu 2’de özellikle sol tibia proksimalinde medialde izlenen kemik çıkıntısı ve dizlerde.

lar dikkati çekiyordu. Her iki önkolun radyolojik tetkikinde ulna ve radyusta deformite ve distal uçlarda ekzostozlar görülmüyordu (Resim 6, 7).

Tipik aile öyküsü (otozomal dominant kalıtım) ve radyolojik bulgulara (özellikle uzun kemiklerin uçlarından gelişen multipl ekzostozlar) dayanarak her iki olguya hereditör multipl ekzostoz sendromu tanısı kondu.



Resim 6. Olgu 2’de tibia ve fibula uçlarından gelişmiş ekzostozlar.



Resim 7. Olgu 2’de her iki önkoldaki deformite; radyus ve ulna alt ucundaki ekzostotik oluşumlar.

TARTIŞMA

İlk MES olgusu bildirimini 1961 yılında Krooth tarafından yapılmıştır (4). Bu ilk olgular, Pasifik Okyanusu'ndaki Guam adasında yaşayan Mikronezya kökenli Chamorro halkından olup bu popülasyonda MES sıklığının 1/1000 olduğu tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise prevalansı 1/50000 olarak bildirilmiştir (12). Hastalık "Multipl osteokondromatozis" ve "diafizal aklazis" isimleriyle de bilinmektedir.

Osteokondromlar (eksoztozlar) daha çok uzun kemiklerin juksta-epifizeal bölgelerinden çıkmakla birlikte, kaburga, skapula ve pelvisten de gelişebilirler. Sıklık sırasına göre en çok diz, el bileği, proksimal humerus, ve proksimal fibula tutulmaktadır; kalvaryum ve mandibula haricinde eksoztozlar hemen hemen bütün kemiklerden gelişebilir (4). Lezyonlar doğum esnasında nadiren mevcut olup 2-10 yaş arasında belirginleşirler. Adolesan dönem boyunca, büyüme kıkırdakları kapanana kadar, yeni eksoztozlar çıkmaya ve eskileri büyüme devam edebilir. Adolesans sonrası yeni oluşumların ise malinite açısından değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir. Hastalığın diğer önemli komplikasyonları arasında periferik sinir basısı (%22,6), damar basısı (%11,3), ortalama 36 yaş dolayında ortaya çıkan artrit (%14) ve gebelik sırasında eksoztozlarda değişim (%10,5) olarak sayılabilir (15). Medulla spinalis basısı gelişebildiği de bildirilmiştir (9,11). Hastalığın en ciddi komplikasyonu malign transformasyon olup olguların %2'sinde eksoztozlardan kondrosarkom gelişebilmektedir (15).

Sendromdaki en önemli laboratuvar bulgu düz kemik filmlerindeki çarpıcı değişikliklerdir. Eksoztozlar radyolojik tetkiklerde üç şekilde izlenebilmektedir: sessil, pedünküllü ve kalsifiye. Sessil eksoztozlar geniş bir kaideye yayılırken, pedünküllü olanların dar bir sapı olduğu görülmektedir. Bunlar, tendon ve ligamanlara etki eden kuvvetlerin etkisi altında eklemden uzaklaşacak şekilde büyümektedirler (8). Bizim hastalarımızda görülen eksoztozlar daha çok pedünküllü tiptedir.

Sunduğumuz olgularda da hastalığın başlangıç yaşı literatür bilgileri ile uyusmaktadır. Birinci olguda kemik oluşumlar (kesin yaş bilinmemekle birlikte) ilkökul yıllarında, ikincide ise 7-8 yaşlarında ortaya çıkmıştır. Muayene esnasında lezyonların ağrısız oluşu da literatür bilgisiyle uyumludur. Bununla birlikte, ağrının özellikle komplikasyonlar varlığında önemli bir semptom olduğu bildirilmiştir (3). Olguların her ikisinde de son birkaç yıl içerisinde (pubertenin sonlanmasından sonra) yeni lezyon gelişmemiş olması yine sendromun bilinen bir özelliğidir.

MES'in eksoztoz gelişimi dışındaki bir diğer özelliği kemikte yeniden şekillenme "remodeling" sonucunda ekstremite arasında uzunluk farkı, eklemlerde ve kemiklerde açılma bozukluklarının ortaya çıkmasıdır. Sıkça görülen şekil bozuklukları arasında el bileğinde psödo-Madelung deformitesi, ulnada kısalma ile birlikte radyusta kavışma, dizde valgus deformitesi, radyus başı luksasyonu sayılabilir. Çocukluk ve erken pubertede gelişen eksoztozların longitudinal kemik büyümesini engellemesi sonucunda boyun kısa olması da beklenen bir özelliktir. Bizim olgularımızda radyustaki açılma bozukluğu ve dizlerdeki valgus deformitesi özellikle erkek hastamızda belirgindir. İndeks olguda boyunu (157 cm) 10-25.

persantiller arasında olmasına karşılık onun erkek kardeşinde (159 cm) 3. persantilin altındadır. Başka bir şehirde oturmaları nedeni ile ailenin diğer etkilenmiş bireylerinin değerlendirilmesi mümkün olmamıştır.

İki olgu arasında klinik olarak gözlenen önemli bir fark, erkek kardeşte kemik deformitelerinin daha ağır oluşudur. Olgu 2'de genu valgus deformitesi ve her iki önkoldaki şekil bozukluğu inspeksiyonla fark edilir düzeydedir. Wicklund'un etkilenmiş 43 indeks olgu ve bunların yine etkilenmiş 137 akrabasından oluşan serisinde erkek hakimiyeti (104/76) olduğu bildirilmekle birlikte, bunun muhtemelen erkeklerdeki tutulumun daha ağır olması sonucunda daha fazla erkek hastaya tanı konmasından kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (15). Vanhoenacker ve ark. ise kendi serilerinde erkek/kadın oranını (15/16) olarak vermişlerdir (14). Bununla birlikte, ağrı, cerrahi girişim gereksinimi ve komplikasyon gelişme riski açısından erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildiren yazarlar da vardır (3).

MES, genetik heterojenite göstermektedir; üç ayrı lokustaki genin hastalıktan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bunlardan EXT1, 8q23-q24 kromozomal bölgesinde olup 1995 yılında klonlanmıştır (1). EXT2 geni 1996 yılında klonlanmıştır ve 11p11-p12 kromozomal bölgesinde bulunmaktadır (13, 17). Ondokuzuncu kromozomun kısa koluna haritalanmış olan EXT3 geni ise henüz izole edilememiştir (7). Hem EXT1, hem de EXT2 genlerinin kodladıkları proteinlerin heparan sülfat sentezinde görevli glikoziltransferazlar olduğu anlaşılmıştır. Heparan sülfatın yapısında bulunan polisakkarid dizilerinin büyüme faktörleri ile ilişkili sinyal iletiminde, hücre çoğalmasında ve adhezyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Bu genlerdeki mutasyonlar sonuçta kıkırdak farklılaşmasında bozulmaya ve eksoztoz gelişimine yol açmaktadır (16). Multiple eksoztozlarla seyreden ve dolayısı ile ayrı tanıda düşünülmesi gereken iki hastalık, her ikisi de birer mikrodilesyon sendromu olan Langer-Giedion ve 11p11 delesyon (eski adıyla DEFECT11 ya da Potocki-Shaffer sendromu) sendromlarıdır. Langer-Giedion sendromunda eksoztozlara ek olarak mental retardasyon, saçlarda seyrelme ve fasiyal dismorfizm görülmektedir; 11p11 delesyon sendromunda ise mental retardasyon, kranyofasiyal disostoz, kranyosinostoz ve büyük pariyetal foramina söz konusudur. İlginç olarak, Langer-Giedion sendromundaki delesyon bölgesi EXT1, 11p11 delesyon sendromundaki de EXT2 genini kapsamaktadır (2, 6). Özetle, MES nadir görülen, ancak tipik aile hikayesi, fizik muayene bulguları ve radyolojik bulgular varlığında tanı kolay konulabilen bir genetik bozukluktur. Özellikle uzun kemiklerin uç kısımlarından gelişen multipl eksoztozların varlığında ayrı tanı mutlaka düşünülmelidir. Doğru tanı, hem genetik danışma, hem de hastalığın çok sık olmamakla birlikte en önemli komplikasyonu olan malign dejenerasyonun erken tanısı açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Ahn J, Ludecke HJ, Lindow S, Horton WA, Lee B, Wagner MJ, Horsthemke B, Wells DE. Cloning of the putative tumour suppressor gene for hereditary multiple exostoses (EXT1). *Nat Genet* 1995; 11:137-143.

2. Bartsch O, Wuyts W, Van Hul W, Hecht JT, Meinecke P, Hogue D, Werner W, Zabel B, Hinkel GK, Powell CM, Shaffer LG, Willems PJ. Delineation of a contiguous gene syndrome with multiple exostoses, enlarged parietal foramina, craniofacial dysostosis, and mental retardation, caused by deletions in the short arm of chromosome 11. *Am J Hum Genet* 1996; 58:734-742.
 3. Darilek S, Wicklund C, Novy D, Scott A, Gambello M, Johnston D, Hecht J. Hereditary multiple exostosis and pain. *J Pediatr Orthop* 2005; 25:369-376.
 4. Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. Elsevier Saunders. Philadelphia, Pennsylvania 6th ed., 2006; pp 500-501.
 5. Krooth RS, Macklin MT, Hilbish TF. Diaphysial aclasis (multiple exostoses) on Guam. *Am J Hum Genet* 1961; 13:340-347.
 6. Le Merrer M, Legeai-Mallet L, Jeannin PM, Horsthemke B, Schinzel A, Plauchu H, Toutain A, Achard F, Munnich A, Maroteaux P. A gene for hereditary multiple exostoses maps to chromosome 19p. *Hum Mol Genet* 1994; 3:717-722.
 7. Ludecke HJ, Wagner MJ, Nardmann J, La Pillo B, Parrish JE, Willems PJ, Haan EA, Frydman M, Hamers GJ, Wells DE, Horsthemke B. Molecular dissection of a contiguous gene syndrome: localization of the genes involved in the Langer-Giedion syndrome. *Hum Mol Genet* 1995; 4:31-36.
 8. Mehta M, White LM, Knapp T, Kandel RA, Wunder JS, Bell RS. MR imaging of symptomatic osteochondromas with pathological correlation. *Skeletal Radiol* 1998; 27:427-433.
 9. Oga M, Nakatani F, Ikuta K, Tamaru T, Arima J, Tomishige M. Treatment of cervical cord compression, caused by hereditary multiple exostosis, with laminoplasty: a case report. *Spine* 2000; 25:1290-1292.
 10. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#133700, #133701}; {9/22/06}: World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
 11. Quirini GE, Meyer JR, Herman M, Russell EJ. Osteochondroma of the thoracic spine: an unusual cause of spinal cord compression. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17:961-964.
 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. Stickens D, Clines G, Burbee D, Ramos P, Thomas S, Hogue D, Hecht JT, Lovett M, Evans GA. The EXT2 multiple exostoses gene defines a family of putative tumour suppressor Genes. *Nat Genet*; 14:25-32.
 14. Vanhoenacker FM, Van Hul W, Wuyts W, Willems PJ, De Schepper AM. Hereditary multiple exostoses: from genetics to clinical syndrome and complications. *Eur J Radiol* 2001; 40:208-217.
 15. Wicklund CL, Pauli RM, Johnston D, Hecht JT. Natural history study of hereditary multiple exostoses. *Am J Med Genet* 1995; 55:43-46.
 16. Wuyts W, Van Hul Wim. Molecular basis of multiple exostoses: mutations in the EXT1 and EXT2 genes. *Hum Mutat* 2000; 15:220-227.
 17. Wuyts W, Van Hul W, Wauters J, Nemtsova M, Reyniers E, Van Hul EV, De Boule K, de Vries BB, Hendrickx J, Herrygers I, Bossuyt P, Balemans W, Franssen E, Vits L, Coucke P, Nowak NJ, Shows TB, Mallet L, van den Ouweland AM, McGaughan J, Halley DJ, Willems PJ. Positional cloning of a gene involved in hereditary multiple exostoses. *Hum Mol Genet* 1996; 5:1547-1557.
-