

Distal Radius Fraktürü ve Şiddetli Osteoporoz Saptanan Primer Amenoreesi Olan Bir Turner Sendromu Olgusu

Nazlı Ölçücü ©
Figen Yılmaz ©
Jülide Öncü Alptekin ©
Banu Kuran ©

A Turner Syndrome Case with Primary Amenorrhea Detected to Have Distal Radius Fracture and Severe Osteoporosis

öz

Turner Sendromu (TS) 2500/1 sıklıkta görülen kısmi veya total monozomi X olup, erken overyen yetmezlik, kısa boy, multipl iskelet anomalileri ile karakterizedir ve doğumsal over displazisi olarak da adlandırılır. Gecikmiş ergenlik ve östrojen eksikliği TS'de osteoporoz (OP) oluşumunda belirleyici faktörlerden birkaçıdır. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü kemik mineral durumunu değerlendirmek için en iyi parametrelerden biridir ve OP tespiti için yüksek bir prediktif değeri vardır. TS olan kızların çoğu feminizasyonu uyarmak, sürdürmek ve osteoporozu önlemek için östrojen replasman tedavisine (ERT) gereksinim duyar.

Kırk iki yaşında TS olan hasta, sağ elinden destek alarak yerden kalmak isterken gelişen sağ distal radius fraktürü sonrası rehabilitasyon amacıyla polikliniğimize başvurdu. Primer amenoreesi olan hasta hiç hastaneye başvurmamış olup, 20 yaşında amenore nedeniyle hastaneye başvurmuş ve hastaya TS tanısı konmuştur. Bakılan kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde; L2-L4 vertebra KMY T-skoru -4,0 (0,719 g/cm), Z skoru -3,8, total femur T- skoru 1,7 (0,788 g/cm), femur boynu T skoru -1,7 (0,799) olarak saptandı. Hastada patolojik vertebra fraktürü belirlenmedi. Osteoporoz saptadığımız hastaya, oral risedronat sodyum 35 mg ve kalsiyum 1.200 mg vitD3 880 iu/gün tedavisi verilerek takibe alındı.

Bu olgu sunumu ile TS olan primer amenoreik bir hastada erken dönemde hormon replasman tedavisi başlanmadığı takdirde şiddetli osteoporoz ve fraktür gelişebileceğini ortaya koymayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Turner Sendromu, osteoporoz, primer amenore

ABSTRACT

Turner Syndrome (TS) is partial or total monosomy X with a prevalence of 2500/1 and characterized with premature ovarian failure, short stature, and multiple skeletal anomalies which is also called congenital ovarian dysplasia. Delayed puberty and estrogen deficiency are some of the determining factors for formation of osteoporosis (OP) in TS. Bone mineral density is among the best parameters to evaluate the bone mineral content, and has a higher predictive value in determining OP. Majority of the girls with TS need estrogen replacement treatment to stimulate and maintain feminization and to prevent osteoporosis.

Forty-two years-old patient with TS was admitted to our clinic for rehabilitation following a right distal radius fracture occurred when she tried to get support from her right hand while she wanted to get up from the floor. The patient with primary amenorrhea wasn't applied to the hospital before except her admittance for amenorrhea when she was 20 years old and diagnosed with Turner syndrome. In her bone mineral density (DXA) measurement, L2-L4 vertebra BMD T-score was -4.0 (0.719 g/cm), Z score was -3.8, total femur T-score was 1.7 (0.788 g/cm) and femur neck T score was -1.7 (0.799). No pathological vertebral fractures were detected. The patient in whom we detected osteoporosis was given oral risedronate sodium 35 mg and calcium 1200 mg vitD 3 880 IU/day treatment and followed-up by us.

Our aim in this case presentation was to reveal that severe osteoporosis and fracture may occur in a primary amenorrheic patient with Turner Syndrome unless early hormone replacement treatment is started.

Keywords: Turner Syndrome, osteoporosis, primary amenorrhea

Received/Geliş: 25.11.2019
Accepted/Kabul: 07.01.2021
Published Online/Online yayın: 02.02.2021

Cite as: Ölçücü N, Yılmaz F, Öncü Alptekin J, Kuran B. Distal radius fraktürü ve şiddetli osteoporoz saptanan amenoreesi olan bir Turner sendromu olgusu. İKSSTD 2021;13(1):55-8.

Nazlı Ölçücü
Antalya Atatürk Devlet Hastanesi
Antalya - Türkiye
✉ sennazl@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-5280-4383

F. Yılmaz 0000-0002-0825-5169
J. Öncü Alptekin 0000-0001-8362-6743
B. Kuran 0000-0003-2273-1018
Şişli Hamidiye Etfal
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İstanbul - Türkiye



GİRİŞ

Turner Sendromu (TS) 2,500/1 sıklıkta görülen kısmi veya total monozomi X olup; erken overyeni yetmezlik, kısa boy, multipl iskelet anomalileri ile karakterizedir ve doğumsal over displazisi olarak da adlandırılır ⁽¹⁾. Kemik oluşum pik noktası, genetik kalıtım, cinsiyet, ırk ve endokrin aktivite (endojen faktörler) ve beslenme, fiziksel aktivite (eksojen faktörler) gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Ergenlik döneminde hipöstrojenizm nedeniyle kemik mineralizasyonu düşük olan kadınlarda osteoporoz (OP) riski artmaktadır. Gecikmiş ergenlik ve östrojen eksikliği TS'de OP oluşumunda belirleyici faktörlerden birkaçıdır ancak bir iç kemik defekti olup olmadığı hâlâ belirsizdir ^(2,3).

OLGU

Kırk iki yaşında kadın hasta, sağ elinden destek alarak yerden kalkma esnasında gelişen sağ distal radius fraktürü sonrası hastanemiz ortopedi kliniğince atel ile konservatif olarak tedavi edildikten sonra, rehabilitasyon amacıyla polikliniğimize başvurdu. Genç yaşta şiddetli travma olmaksızın kırık olması nedeniyle derinleştirdiğimiz öyküsünde; TS tanısının olduğu, tanının 20 yaşında konduğu, 20 yaşına kadar hiç âdet görmediği ve tedavi almadığı, tanıdan sonra hormon replasman tedavisi (HRT) başlandığı öğrenildi. Hastanın boyunun 150 cm olduğu belirlendi. Bakılan kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde; L2-L4 vertebra KMY T skoru -4,0 (0,719 g/cm), Z skoru -3,8, total femur T skoru 1,7 (0,788 g/cm), femur boynu T skoru -1,7 (0,799) olarak saptandı. Hastanın 24 saatlik idrar kalsiyum (Ca) düzeyi 265,00 mg/gün ve PTH düzeyi 50,85 pg/ml olmak üzere normal belirlendi. Hastanın 2 yönlü dorsolomber grafisinde patolojik vertebra fraktürü görülmedi. Hastaya oral risedronat sodyum 35 mg ve kalsiyum 1,200 mg vitD3 880 iu/gün tedavisi düzenlenerek takibe alındı.

TARTIŞMA

Primer amenore; sekonder osteoporoz nedenlerinden biri olup, normal sekonder seksüel gelişim varlığında 16 yaşına kadar ya da yokluğunda 14 yaşına kadar âdet görememe durumu olarak tanımlanır ⁽⁴⁾. Bizim olgumuz da 20 yaşına kadar spontan âdet göremediğinden primer amenore olarak değerlendirildi ve OP için riskli grupta olduğu düşünüldü. Bu

olgusu sunumu ile 42 yaşında TS olan primer amenorelik bir hastada, şiddetli osteoporoz ve fraktür gelişebileceğini ortaya koymayı amaçladık.

TS bir X kromozomu varlığı ve ikinci cinsiyet kromozomunun toplam ya da kısmi kaybı ile belirlenir ve kısa boy, hipergonadotropik hipogonadizm ve çeşitli somatik stigmalar ile karakterize edilir. Bu sendromun ilk tanımından bu yana TS'de kemik mineral yoğunluğu (KMY) çalışılmış olmasına rağmen, osteopeni ve osteoporozun gerçek insidansı, kırılma riski, belirleyici faktörler, östrojen ve büyüme hormonu tedavisinin etkileri gibi bazı konular tartışmalıdır. Costa ve ark. ⁽²⁾ yaptığı 58 TS'li hastanın alındığı çalışmada, KMY ile boy ve yaş arasında anlamlı bir negatif ilişki, vücut ağırlığı ve kemik kitle indeksi (BMI) ile Z skorları arasında anlamlı bir pozitif bir ilişki belirlenmiştir. Spontan puberte hastalarında ve pubertal dönemde 2 yıldan fazla östrojen tedavisi (ET) alan hastalarda yüksek KMY gözlenmiştir ⁽³⁾. Olgumuzda, spontan puberte gelişimi olmadığı gibi hasta pubertal dönemde hastaneye başvurmamıştır dolayısıyla OP gelişimi için kritik öneme sahip bu dönemde tedavi almamasından kaynaklı muhtemelen KMY hipöstrojenizm etkisi altında yıllar içinde azalma göstermiştir. TS'li kadınlarda geç pubertal indüksiyon veya puberte sırasında östrojen eksikliğinin, kortikal KMY'de azalmaya neden olacağı konusunda yazarlar hemfikirdir. Bakalov ve ark. ⁽¹⁾ tarafından yapılan TS'li ve normal karyotipli prematür overyeni yetmezliği (POF) olan kadınların alındığı çalışmada, 1/3 distal radius (ağırlıklı kortikal kemik) ve stiloid proseten 10-25 mm proksimalde lokalize ultradistal radiustan (ağırlıklı olarak trabeküler kemik) yapılan ölçümler sonucunda TS'li kadınlarda POF olan kadınlara nazaran 1/3 distal radiusta KMY'de azalma saptanmış olup, yine TS'li kadınlarda T ve Z skorları anlamlı olarak düşük belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre, TS'li kadınlarda overyeni hormon eksikliği ile açıklanamayan bir ön kol kortikal KMY'de azalma saptanmıştır. Normal kortikal kemik mineralizasyonu için endojen hormonlar gerekliyse her iki kadın grubunda KMY'de eksiklik olmalıydı. Ancak, bu çalışmada; her iki gruptaki hastalar aynı doz ve süre HRT almasına rağmen, POF olan kadınlarda KMY'de eksiklik saptanmıştır. Ayrıca elde edilen veriler, TS'de bulunan kortikal kemiğin selektif azalmasında yalnızca overyeni hormonun rolünün olmadığını göstermektedir.

Sağlıklı yetişkinlerde kemik yeniden şekillenmesi (remodeling), kemik rezorpsiyonu ve kemik formasyonunu içeren oldukça koordineli bir işlemdir. Hem osteoblastlar hem osteoklastlar tarafından düzenlenir. Kemik gelişimi ve yeniden şekillenmesi; kemik öncüsü hücreleri, kemik hücreleri, ekstrasellüler matriks molekülleri, büyüme faktörleri, immün sistem ve humoral faktörler arasındaki etkileşimi içerir ve buna bağlıdır. OP ender bir hastalık olan TS'nin ana özelliklerinden birini temsil eder, ancak altta yatan mekanizma henüz aydınlatılamamıştır⁽³⁾. Cui ve ark.⁽³⁾ yaptıkları bir çalışmada, 8 yaşında TS'li bir hastadan türetilen pluripotent kök hücreler ve 25 yaşında sağlıklı bir gönüllüden türetilen osteoblast ve osteoklastların incelenmesi sonucu, TS'de sağlıklı kontrole kıyasla osteoklast marker genleri TRAP, MMP9, CA2 ve OSCAR yüksekliği ve multinükleer TRAP boyama hücrelerinin de daha yüksek olduğunu gösteren yüksek osteoklastogenez varlığı görülmüştür. TS'li hastalardan alınan pluripotent kök hücrelerden gelen osteoklastlar, normal pluripotent kök hücreden türetilmiş osteoklastlardan daha yüksek aktivite göstermiştir. Bu sonuç, TS'li hastaların düşük kemik yoğunluğunun aberrant osteoklast farklılaşmasından kaynaklanabileceğini göstermektedir.

Fraktür, TS'nin önemli klinik sonuçlarından biridir. TS'de görülen fraktürler çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Örneğin, kromozomal anomaliler, edinilmiş OP, vizüel kognitif disfonksiyon, bozulmuş denge bu nedenler arasında sayılabilir. Holroyd ve ark.⁽⁵⁾ yaptıkları çalışmada, periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (P QCT) kullanılarak radiusta hacimsel KMY ele alınmıştır. Bu çalışmada, TS grubunda proksimal radiusta kortikal vKMY (volümetrik kemik mineral yoğunluğu)'de anlamlı bir azalma gözlenmiş, ancak aynı sonuç trabeküler vKMY'de gözlenmemiştir. Yani p QCT verileri, trabeküler kemiğin korunmasından dolayı kortikal yoğunluğun azaldığını göstermektedir. İşte bu kortikal ve trabeküler KMY ayrımı kırılmaya eğilim yaratabilmektedir. Osteoporoz belirlenen TS'li hastalarda, bifosfanatlar frajilite kırıklarının önlemede etkili bir tedavi seçeneği sunmaktadır⁽³⁾. Biz de olgumuza, bir bifosfanat olan risedronik asit reçete ederek, hastayı osteoporoz polikliniğimizde takibe aldık.

TS olan kızların çoğu, feminizasyonu uyarmak ve sürdürmek ve OP önlemek için östrojen replasman

tedavisine (ERT) gereksinim duyarlar. Hanton ve ark.⁽⁶⁾ yaptığı 50 TS'li kadının dâhil edildiği çalışmada, hastalara ERT başlanmıştır. Hastaların incelenen lomber spinal BMD değerleri sonucunda, lomber omurga KMY'si mevcut kılavuzlara göre ERT almayan kadınlarda QCT'ye göre %20 azalmıştır. Kodama ve ark.⁽⁷⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, 27 hastaya erişkin dozunda ET, 30 hastaya düşük doz ET verilmiş ve 10 hastaya ET verilmemiştir. Erişkin dozu ET alan hastalar; eksik doz ET alan ve hiç almayanlara göre daha yüksek başlangıç BMD'si göstermişlerdir. Bu nedenle TS'li genç kadınlara ve yakınlarına ERT'nin kemik sağlığı için kritik bir öneme sahip olduğunu vurgulamak önemlidir. Bu çalışmalara göre, 20 yaşına kadar hiç ERT almayan ve 20 yaşında sürekli ET tedavisi başlanan olgumuzda belirlenen şiddetli osteoporoz ve fraktür beklenen bir sonuçtur. ERT başlangıcındaki gecikme, TS'de gözlenen düşük KMY için bağımsız bir risk faktörüdür. Erken pubertal indüksiyon ve ERT uyumu, BMD'yi optimize etmek için önemli hedeflerdir⁽⁸⁾. Yeterli kalsiyum alımının desteklenmesi, D vitamini tedavisi, yeterli ağırlık taşıma aktivitelerinin sağlanması, tiroid hormonları ile aşırı maruziyeti önleme ve sağlıklı aktif bir yaşam tarzı gibi osteoporozu önlemek için ek önlemler alınmalıdır⁽⁹⁾.

Olgumuzda ilginç olan, primer amenorenin tanısının geç konması ve bu nedenle ancak kırık gelişikten sonra hastada osteoporoz tanısının saptanabilmesidir. Genç kadınlarda amenore geç tanınmakta ve bu hastalar ancak gebelik isteği olduğunda hastaneye başvurup tedavi almaktadır⁽¹⁰⁾. Olgumuz 20 yaşına kadar tedavi almamış olup ilk kez 20 yaşında ERT başlanması nedeniyle, özellikle OP gelişimi açısından oldukça geç kalınmış bir olgudur. Ayrıca, östrojen düzeyindeki uzun süreli düşüklük nedeniyle hastamız 20 yaşından itibaren ERT olsa dahi KMY'de azalma ve patolojik fraktür önlenememiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, primer amenore hastalarında erken dönemden itibaren ERT tavsiye edilmektedir. Bu nedenle bu tip olguların erken tanı ve tedavisi son derecede önemli olup; amenore varlığı mutlaka öyküde detaylı bir şekilde sorgulanmalı, gerekirse gonadotropin düzeylerine bakılmalıdır. Bu hastalar özellikle kırık riski açısından da erken dönemden itibaren düzenli takip edilmelidir.

Sonuç olarak, TS'li primer amenore olan genç kadın hastalara ilk başvurudan itibaren detaylı bir anamnez

sonrası en kısa sürede HRT başlanmalı ve düzenli aralıklarla KMY ölçümü yapılmalıdır. TS'li hasta ve yakınları ERT'nin OP gelişimi önlemede kilit rolü olduğu detaylı şekilde anlatılmalı, hasta bu konuda bilgilendirilmelidir. Hastaya var ise osteoporoz tedavisi, ağırlık taşıma aktiviteleri verilmeli, kalsiyum alımı desteklenmelidir.

Çıkar çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Hasta onamı: Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Informed Consent: Informed consent form was obtained from the patients.

KAYNAKLAR

- Bakalov VK, Axelrod L, Baron J, et al. Selective reduction in cortical bone mineral density in turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88:5717-22. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030913>
- Costa AM, Lemos-Marini SH, Baptista MT, Morcillo AM, Maciel-Guerra AT, Guerra Jr G. Bone mineralization in Turner syndrome: a transverse study of the determinant factors in 58 patients. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2002;20:294-7. <https://doi.org/10.1007/s007740200042>
- Cui X, Cui Y, Shi L, Luan J, Zhou X, Han J. A preliminary study on the mechanism of skeletal abnormalities in Turner syndrome using inducing pluripotent stem cells (iPS)-based disease models. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2019. <https://doi.org/10.5582/irdr.2019.01025>
- Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics*. 2006;118:2245-50. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2481>
- Holroyd C, Davies J, Taylor P, et al. Reduced cortical bone density with normal trabecular bone density in girls with Turner syndrome. *Osteoporosis International*. 2010;21:2093-9. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1170-0>
- Hanton L, Axelrod L, Bakalov V, Bondy CA. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *Journal of Women's Health*. 2003;12:971-7. <https://doi.org/10.1089/154099903322643893>
- Kodama M, Komura H, Kodama T, Nishio Y, Kimura T. Estrogen therapy initiated at an early age increases bone mineral density in Turner syndrome patients. *Endocrine Journal*. 2011;1111300652-1111300652.
- Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, Ebeling PR, Milat F, Vincent A. A cross-sectional and longitudinal analysis of trabecular bone score in adults with Turner syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103:3792-800. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00854>
- Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome-importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clinical Endocrinology*. 1999;51:497-502. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00841.x>
- Davies MC, Hall ML, Jacobs HS. Bone mineral loss in young women with amenorrhoea. *BMJ*. 1990;301:790-3. <https://doi.org/10.1136/bmj.301.6755.790>