

Nörofibromatozis Tip 1'de Hipofosfatemik Osteomalazi: Yetmezlik Kırıkları

Hypophosphatemic Osteomalacia in Neurofibromatosis Type 1: Insufficiency Fractures

Ahmet Yılmaz, Erol Çenesizoğlu*, Hakan Beycioğlu

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Adana, Türkiye

*Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Adana, Türkiye

Özet

Nörofibromatozis, otozomal dominant geçiş gösteren, birbiri ile bağlantılı bir grup sistemik bozukluklar topluluğudur. Nadiren nörofibromatozis tip 1'de idrarda fosfor kaybına bağlı olarak hipofosfatemi gelişebilmektedir. İki yıldır süregelen kemik ağrıları ve yorgunluk öyküsü olan 42 yaşında nörofibromatozis tip 1'li erkek hasta sunulmaktadır. Hastada hipoproteinemi, çok düşük kan fosfor seviyesi, kemik mineral yoğunluğunda belirgin azalma, bilateral proksimal femurda ve sol fibulada yetmezlik kırıkları tesbit edildi. Hipofosfatemik osteomalazinin stres kırıklarına yol açtığı anlaşıldı. Bisfosfonat, vitamin D, kalsiyum tedavisi ve fosfordan zengin diyet ile kırıklarda yeterli iyileşme görüldü. Hastanın kan fosfor seviyesi normal sınırlara yaklaştı. Nörofibromatozis tip 1'li hastaların uzun süreli omurga, kol ve bacak ağrıları dikkatle izlenmelidir. Bu hastalarda hipofosfatemik osteomalazi olabileceği akla gelmelidir. Ciddi morbiditeleri önlemek için sistemik muayeneye ilaveten kan fosfor seviyesinin ve kemik mineral yoğunluğunun ölçümü yapılmalıdır. (*Türkderm 2010; 44: 160-3*)

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis tip 1, hipofosfatemi, osteomalazi, yetmezlik kırığı

Summary

Neurofibromatosis is a group of clinically related systemic disorders characterized by autosomal dominant inheritance. Hypophosphatemia may rarely develop due to phosphorus loss in the urine in a patient with neurofibromatosis type 1. We present here a 42-year-old male patient with neurofibromatosis type 1, who has two-year history of bone pain and fatigue. Hypoproteinemia, very low blood phosphorus level, significant reduction in bone mineral density, and insufficiency fractures of the proximal femurs and left fibula were detected. It was considered that hypophosphatemic osteomalacia led to stress fractures. The fractures were sufficiently healed with bisphosphonate, vitamin D, calcium treatment and phosphorus-rich diet. The blood phosphorus level of the patient approached approximately the normal limits. Long-lasting spinal, arm and leg pain in patients with neurofibromatosis type 1 must be carefully followed. It should be kept in mind that hypophosphatemic osteomalacia may occur in these patients. In addition to systemic examination, measurement of blood phosphorus level and bone mineral density must be done in order to prevent severe morbidities. (*Turkderm 2010; 44: 160-3*)

Key Words: Neurofibromatosis type 1, hypophosphatemia, osteomalacia, insufficiency fracture

Giriş

Nörofibromatozis tip 1 (NF 1); deri, sinir, vasküler ve iskelet sistemleri tutulumu olan, otozomal dominant geçiş gösteren, klinik olarak ilişkili herediter bozukluklar grubudur. NF 1 en sık rastlanan genodermatozlardan biridir. İnsidansı 1/3000-5000 arasındadır^{1,2}. Erişkin NF 1 hastalarında ileri yaşlarda osteomalazi ortaya çıkabilir ve

hastalığın doğal seyrini güçleştirir³. Burada omurga, kol ve bacaklarda uzun süreli kemik ağrıları, aşırı yorgunluk hali olan ve uzun kemiklerde kırıklar gelişen hipofosfatemik osteomalazili bir NF 1 olgusu sunulmaktadır.

Olgu

Kırk iki yaşında erkek hasta Aralık 2008 tarihinde her iki kalçasında ve sol baldırında ağrı yakınması ile baş-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ahmet Yılmaz, Atatürk Caddesi Gülbahçesi Sitesi B Blok K: 9 No: 13, Seyhan, Adana, Türkiye Tel.: +90 322 456 07 87-226 03 31 E-posta: ahmetyilmaz-dr@hotmail.com
Geliş Tarihi/Received: 16.01.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.03.2010

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

vardı. Hasta, öyküsünde travma olmadığı halde, yaklaşık iki yıldır kollarında, bacaklarında ve belinde ağrılar tarif ediyordu. Kendisini sürekli yorgun hisseden hasta, bu yakınmalar ile birçok kez sağlık merkezlerine başvurmuş, verilen ağrı kesici ilaçlara rağmen ağrılarında azalma olmaması yanında son 20 gündür şikayetlerinde belirgin artma olmuştu. Hastanın ördekvari yürüyüşü vardı. Yapılan deri muayenesinde; tüm vücudunda çapı >1,5 cm, çok sayıda (20'in üzerinde) "cafe-au-lait" maküller, yine çapı >1 cm 14 adet orta sertlikte kırmızı-kahverengi renkte tümoral oluşumlar ve her iki koltuk altında yaygın çillenme mevcuttu. Her iki kalça üzeri ve sol baldır proksimal palpasyonda hassas idi. Düz grafilerde bilateral femur üst kısımlarında ve sol fibulada ayrışma göstermeyen kırıklar vardı



Resim 1. Bilateral proksimal femur yetmezlik kırıkları



Resim 2. Sol fibula proksimal yetmezlik kırığı

(Resim 1,2). Hastanın aile öyküsü incelendiğinde iki kardeşinde de benzer deri lekelerinin ve deride şişliklerinin olduğu öğrenildi. Tüm vücut kemik sintigrafisinde bilateral femur üst bölgede ve fibulada patolojik aktivite tutulumu tesbit edildi (Resim 3). Kemik mineral yoğunluğu belirgin azalmıştı(iki femur ortalama T-Skoru -3,0, omurga AP L1-4 -2,9). Kan biyokimyasında hipoproteinemi (5,8 g/dl) mevcut idi. Kan fosfor düzeyi çok ileri derecede düşük (0,9 mg/dl) bulundu(Normal serum fosfor değeri 2,3-4,1 mg/dl). Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) normal idi. Tiroid sintigrafisinde patoloji yoktu. Göz hastalıkları uzmanınca yapılan değerlendirmede hastanın gözlerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Tüm batin ultrasonografik incelemesinde safra kesesinde polip tesbit edildi. Hastaya, mevcut klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak nörofibromatozis tip 1 tanısı kondu. Sunduğumuz olguda NF 1 tanısı için 4 kriter tespit edildi. Bunlar; çapları >1,5 cm, sayıları 6'nın üzerinde "cafe-au-lait" makülleri, aksiller çillenme, ikiden fazla deri nörofibromu ile bilateral femur ve fibula yetmezlik kırıklarıdır. Hastadan 'bilgilendirilmiş onam' formu alınıp bifosfonat ve vitamin D tedavisi başlandı. Diyetin kalsiyum ve fosfordan zengin olması sağlandı. Altı hafta yatak istirahati önerildi. Hastanın takibinde, 6. ayda yapılan kontrolünde kırıklarda yeterli kaynama görüldü. Serum fosfor düzeyi 2,1 mg/dl seviyesine yükselmişti. Hasta mobilize idi ve belirgin yakınması yoktu.

Tartışma

Nörofibromatozis 1 ilk defa Von Recklinghausen tarafından 1882 yılında otozomal dominant geçiş gösteren hereditör bir



Resim 3. Tüm vücut kemik sintigrafisi. Bilateral femur subtrokanterik bölgede ve fibula proksimalinde patolojik aktivite tutulumu mevcut

hastalık olarak tanımlanmıştır⁴. Aslında tek bir hastalık değil klinik olarak birbiri ile bağlantılı bir grup sistemik bozukluklar topluluğudur¹. Merkezi veya bilateral akustik nöromlar ise ayrı bir hastalık olarak bildirilmiş ve nörofibromatozis tip 2 (NF 2) olarak adlandırılmıştır. Von Recklinghausen'in klasik nörofibromatozisi (NF 1) deride çok sayıda sütlü kahverengi lekeler, deri nörofibromları, pleksiform nörofibromlar, gözde hamartomlar ve iskelet anormallikleri ile karakterizedir. NF 1'e sebep olan gen 1990 yılında tanımlanmış olup 17'nci kromozom üzerinde bulunur. Bu genin sentezlenmesini sağladığı protein nörofibromin olarak isimlendirilir. Nörofibromin, başta Schwann hücreleri, merkezi sinir sistem nöronları, kas ve böbrekler olmak üzere bütün dokularda bulunur. Yine ilginç şekilde fibroblastlarda ve osteoblastlarda nörofibromin varlığı ileri sürülmüştür^{1,2,5}. NF 1 genindeki mutasyonlar nörofibromin fonksiyonlarında kayba neden olur. Böylece nörofibromin yokluğu fibröz displazi benzeri doku oluşumuna ve osteoblastlar tarafından yapılan kollajen 1 sentezinin bozulmasına neden olur. Genetik testlerdeki son gelişmeler olguların %95 kadarında laboratuvar tanıya izin vermesine rağmen hastaların çoğunda tanı klinik bulgulara dayanarak yapılır. Tablo 1'de belirtilen 7 kriterden ikisinin olması NF 1 tanısını koydurur^{1,2}. "Cafe-au-lait" makülleri genellikle NF 1'in ilk klinik belirtisidir. Doğumda mevcut değildir. İlk 3 yıl içinde ortaya çıkar. Büyüklükleri ve sayıları 5 yıl içinde artar. Hastaların %85'inde çok sayıda mevcuttur. Ancak lezyon sayısı ile sendromun şiddeti arasında ilişki yoktur¹. Çillenme NF 1'de sık görülen bir belirtidir. En fazla aksiller ve inguinal bölgede olur. Hastaların yaklaşık %70'inde vardır^{1,5}. Nörofibromlar sinir kılıfının tümörleridir. Sıklıkla 10'lu yaşlardan sonra ve yetişkinlerde görülür. Deri renginde, kırmızı veya kahverengi, saplı, yumuşak ya da sert tümörlerdir. Meme başında nörofibrom, NF 1 için oldukça tanısaldır^{1,2,5}. Gözde, irisin pigmente hamartomları "Lisch" nodülleri olarak adlandırılır. Optik gliomlar ise en sık rastlanan merkezi sinir sistemi tümörleri olup körlüğe yol açabilirler. Akustik nöromlar NF 1'de nadir ve tek taraflıdır. Bilateral akustik nöromlar merkezi nörofibromatozisi yani NF 2'i düşündürmelidir. NF 1'de konjenital pitöz sık görülen bulgu olup tek veya iki taraflı olabilir. Sfenoid kanat hipoplazisi orbital asimetriye yol açabilir^{1,2,5}. NF 1 hastaların kan basıncı düzenli izlenmelidir. Mevcut hipertansiyon kan damarlarındaki displazi sonrası gelişen renal arter stenozuna veya feokromasitomaya sekonder olabilir^{1,5}. Malinite başlıca NF 1'li genç yetişkinlerde görülen bir komplikasyondur. En sık görülen kronik myeloid lösemidir. NF 1'in derin pleksiform nörofibromlarında malin periferik sinir kılıfı

tümörleri oluşabilir. Bu tümörlerin NF 1 hastalarında insidansı %3'dür. Tümörler şiddetli ağrı ile karakterizedir. Yine karsinoid tümörler ve beyin tümörleri de görülebilir^{1,5,6}. Bunların dışında ağrı, NF 1'de sık olmayan bir özelliktir. Bazen ilaçlar ile kontrol edilen primer migren ve baş ağrısı olabilir. Nadiren deri nörofibromlarının çok belirgin hal alması ya da travmatize olmasıyla, pleksiform nörofibromların ise baskı altında kalması, travmatize olması sonucu veya sinir kökü ağrısı şeklinde ağrı gelişebilir. Genelde hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik⁵.

NF 1'de kemik anomalileri ise sıklıkla rastlanan bulgulardır. En çok görülen ortopedik problemler hipotoni ve kötü koordinasyondur. Kemik displazileri, kemik erozyonları, demineralizasyon ve nonossifiye fibromlar belirgin bozukluklardır. Başlıca karakteristik iskelet lezyonları; kifoskolyoz başta olmak üzere spinal deformiteler, sfenoid ve mandibulanın hipoplazisi, genişlemiş kaburgalar, boy kısalığı, ekstremitte hipertrofisi, uzun kemiklerde interossöz fibröz lezyonlar, kortikal incelleme ve psödoartroz (kaynamama)dır^{5,9}. Psödoartroz hastaların %3'ünde rastlanır ve genellikle tibia 1/3 alt bölgede ve fibulada olur. Kırık iyileşmesi kolay değildir⁵. Uzun kemiklerin psödoartrozunun histolojik incelenmesinde olguların %45'inde non-spesifik görünüm, %39'unda nörofibromatöz doku ve %16'ında fibröz displaziye benzeyen doku görülmüştür⁷. Bu nedenle NF 1'de kemik gelişimi hadisesinin farklı mekanizmalar tarafından etkilenmiş olabileceği ileri sürülmüştür. Nörofibrominin oynadığı rol henüz aydınlatılamamıştır. Ancak nörofibromin eksikliği anormal fibröz doku oluşumuna neden olmakta ve osteoblastlar tarafından yapılan kollajen 1 sentezinin bozulması ile birlikte uzun kemiklerde psödoartroz gelişmektedir⁷. Osteomalazi, büyüme tamamlandıktan sonra ortaya çıkan kemik mineralizasyon bozukluğudur. Bu tanımın çocuklardaki karşılığı raşitizm olarak isimlendirilir. Normal kemik mineralizasyonunu bozarak osteomalaziye yol açan başlıca nedenler; D vitamini metabolizması bozukluğu ile birlikte olan durumlar, kalsiyum eksikliği, fosfor eksikliği, kemik matriksinin primer bozukluğu ve mineralizasyon inhibitörlerinin alınmasıdır. Fosfat eksikliği tek başına ya da başka hazırlayıcı etkenler ile birlikte mineralizasyon bozukluğuna yol açabilir. Hipofosfate miye yolaçan başlıca durumlar ise barsaktan emilimin azlığı ve ya böbrek yoluyla kaybın fazlalığıdır¹⁰. NF 1'de henüz patogenezini açıklanamayan bir şekilde idrarda fosfat kaybı gelişebilmektedir. NF 1'de nadiren gelişen hipofosfatemik osteomalazi, hastalarda kemik ağrılarına ve yorgunluk haline yol açmakta olup kemik kırılma oranını artırmaktadır^{3,10}. Kemik mineral yoğunluğunda azalma NF 1'de önemli bir komplikasyondur. Ciddi skolyozlu NF 1'li hastalarda kemik mineral yoğunluğunda belirgin azalma vardır⁸.

Uzamış sıklık mekanik yüklenmelerin normal kemikte yaptığı stres kırığına "yorgunluk kırığı", metabolik veya radyasyon tedavisi sonrası zayıflamış kemikte fizyolojik yüklenmelerin yaptığı kırığa "yetmezlik kırığı" denir¹¹. Yetmezlik kırıkları en sık pelvik halka, sakrum ve tibiada görülür. Femur cisminin 1/3 üst kısmındaki yüksek stresler de yetmezlik kırığı için uygun ortamı oluşturur¹². Olgumuzda metabolik bozukluğa neden olan osteomalazi sonucu fizyolojik yüklenmeler ile yetmezlik kırıkları gelişmiştir.

Tablo 1. NF 1 tanı kriterleri

1. Puberte öncesi $\leq 0,5$ cm, puberte sonrası $\geq 1,5$ cm, en az 6 adet "cafe-au-lait" makülünün varlığı
2. Aksiller ya da inguinal çillenme
3. ≥ 2 deri nörofibromu ya da 1 pleksiform nörofibroma
4. ≥ 2 iris Lisch nodülü
5. Optik gliom varlığı
6. Karakteristik kemik lezyonları (psödoartroz, sfenoid kanat hipoplazisi, ciddi kifoskolyoz)
7. Birinci derece yakınında NF 1 tanısının konmuş olması

Sonuç olarak, takipleri çoğunlukla dermatoloji kliniklerinde yapılan NF 1 hastaların izlenmesinde uzun süreli omurga, kol ve bacak ağrıları öyküsü önemlidir. Bu hastalarda idrarda fosfat kaybı ve buna bağlı olarak gelişecek osteomalazide, ağrı kesiciler ile geçmeyen kemik ağrıları ve sürekli yorgunluk hali olabileceği akla gelmelidir. Ciddi morbiditeleri önleyebilmek için NF 1 hastalarının takiplerinde sistemik muayeneye kan fosfor düzeyinin tespiti ve kemik mineral yoğunluğu ölçümü de eklenmelidir.

Kaynaklar

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Dermatology. 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag 2000;840-4.
2. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Polano MK, Suurmond D: Color atlas and synopsis of clinical dermatology. 3rd ed. New York, Mc Graw-Hill 1997;458-62.
3. Abdel-Wanis ME, Kawahara N: Hypophosphatemic osteomalacia in neurofibromatosis 1: hypotheses for pathogenesis and higher incidence of spinal deformity. Med Hypotheses 2002;59:183-5.
4. Saville PD, Nassim JR, Stevenson FH, Mulligan L, Carey M: Osteomalacia in Von Recklinghausen's neurofibromatosis. Br Med J 1955;28:1311-3.
5. Tongsgard JH: Clinical manifestation and management of neurofibromatosis type 1. Semin Pediatr Neurol 2006;13:2-7.
6. Kaymak Y, Yüksel N, Karbulut AN, Ekşioğlu M: Nörofibromatozis: olgu sunumu. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004;24:702-6.
7. Abdel-Wanis ME, Kawahara N: Bone development in neurofibromatosis 1. Med Hypotheses 2003;60:459-62.
8. Brunetti-Pierri N, Doty SB, Hicks J et al: Generalized metabolic bone disease in neurofibromatosis type 1. Molecular Genetics and Metabolism 2008;94:105-11.
9. Gürkan V, Özger H, Berkel T: Tip 1 nörofibromatozise bağlı ossifiye subperiosteal hematoma: iki olgu sunumu. Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41:397-400.
10. Uysal AR: Osteomalazi. Türkiye Klinikleri J Endocrin 2004;2:146-54.
11. Fayad LM, Kamel IR, Kawamoto S, Bluemke DA, Frassica FJ, Fishman EK: Distinguishing stress fractures from pathologic fractures: a multimodality approach. Skeletal Radiol 2005;34:245-59.
12. Soubrier M, Dubost JJ, Boisgard S et al: Insufficiency fracture. A survey of 60 cases review of the literature. Joint Bone Spine 2003;70:209-18.