

# Boy Kısaliğının Nadir Bir Nedeni Olarak Diafizyal Aklazi

## A Rare Cause of Short Stature As a Diaphyseal Aklazi

<sup>1</sup>Derya Arslan, <sup>2</sup>Sevil Yuca

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Çocuk Kardiyoloji B.D., Konya  
<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Çocuk Endokrinoloji B.D., Konya

### Özet

Kemiğin benign tümörleri malign tümörlere göre daha sık görülmektedir. Kemik tümörleri tüm tümörler içinde en küçük grubu oluşturmaktadır. Bu nedenle tanı yaklaşımı açısından bilgi birikimi ve deneyim gerekmektedir. Osteokondrom en sık görülen benign kemik tümörüdür. Lezyon tek olabilir, nadiren birden fazla da görülebilmektedir. Bu duruma osteokondromatozis veya diafizyal aklazi denmektedir. Diafizyal aklazi (DA) nadir görülen bir herediter kırıkta farklılaşma bozukluğudur ve otozomal dominant olarak kalıtılır. Özellikle pubertenin sonlanmasından sonra ortaya çıkan yeni lezyonların kondrosarkom gelişimi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu olgu bildiriminde, boy kısalığı şikayeti ile gelip DA tanısı alan iki kardeş sunulmaktadır. Olgulardan biri 15 yaşında kız, diğeri 14 yaşında erkek idi. Her ikisinin de ortak şikayeti boy kısalığı ve kemiklerindeki ağrılı olmayan şişliklerdi. Tipik aile hikayesi, fizik muayene bulguları ve radyolojik bulgulara dayanılarak olgulara DA tanısı konuldu.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, boy kısalığı, osteokondromatozis, malignite

### Abstract

The malignant tumors of bone are more common than benign tumors. The bone tumors is the smallest group in all tumors. For this reason, knowledge and experience required for the diagnostic approach. Osteochondroma is the most common benign bone tumor. The lesion can be single, multiple forms are rarely seen. This condition is known as osteochondromatosis or diaphyseal aklazi. Diaphyseal aklazi (DA) is a rare hereditary disorder of cartilage differentiation and inherited as an autosomal dominant. Chondrosarcoma that especially for the development of new lesions occurring after termination of puberty should be evaluated. In this case report presented the two brothers who are diagnosed with DA come in with the complaint of short stature. One of the patients was 15-year-old girl and the other was a 14-year-old male. A common complaint of both short stature and non-painful swelling of bones. The patients were diagnosed with diaphyseal aklazi according to typical family history, physical examination findings, and radiographic findings.

**Key words:** Children, short stature, osteochondromatosis, malignancy

### GİRİŞ

Osteokondrom en sık görülen benign kemik tümörüdür. Tüm kemik tümörlerinin %10-15'i ve tüm benign kemik tümörlerinin %20-50'sini kapsamaktadır(1). Lezyon tek olabileceği gibi (Soliter Osteokondrom), genetik geçiş gösteren birden fazla lezyon şeklinde de (Osteokondromatozis/Diafizyal Aklazi (DA)/Herediter Multipl Ekzositoz) görülebilmektedir(2). Genellikle 2 yaşından sonra appendiküler iskelet üzerinde birden fazla kemik büyümeleri olarak ortaya çıkar. Ekstremitelerde, ekstremitelerde eşitsizlikleri, diz ve ayak bileğinin valgus deformitesi, pectoral ve pelvik kuşakta asimetri, el bileğinde radiusun eğimine bağlı ulnar deviasyon ve radiokapitaller eklemden subluksasyon gibi iskelet deformiteleri, damar ve sinir basıları gibi komplikasyonların yanı sıra ekzositozlarda malign dönüşüm de görülebilmektedir. Maligniteye dönüşüm vakaların %5-25'inde görülmekte ve genellikle 20-40 yaş arasında ortaya çıkmaktadır (3,4). Bu nedenle hastaların yakın takibi gerekmektedir. Burada boy kısalığı yakınması ile gelip DA tanısı alan iki kardeş sunulmaktadır.

### OLGU 1

Yaştlarına göre boyunun kısa olması nedeniyle çocuk endokrin polikliniğine başvuran 15 yaşındaki genç kızın hikayesinde ilk olarak

ilkokul yıllarında sağ dizinde sert kıvamında bir şişlik başlamış ve daha sonra vücudunun başka bölgelerinde (ayaklar, kollar) belirmişti. Bu lezyonlar ağrısızdı ve hareket kısıtlılığına yol açmıyordu. Hastanın anne ve babası amca çocuklarıydı. Soy geçmişinde, bir erkek kardeşinde de benzer deformiteler olmakla birlikte onun da boy kısalığı yakınması vardı. Dayılarının da boyunun kısa olduğu ve dizinde fazla kemik çıkıntısı olması nedeniyle ameliyat olduğu öğrenildi. Ancak dayılarının patoloji raporuna ulaşılamadı. Figür 1'de aile soy ağacı verilmektedir. Fizik muayenesinde, boyu 152 cm (3-10 persentil), ağırlığı 50 kg (25-50 persentil). olarak ölçüldü. Fasiyal dismorfizm bulguları yoktu. Her iki ön kolda radius alt ucunda kemik kıvamında ağrısız sertlik ele geliyordu. Bacaklarda, her iki tibia üst uç medialinde inspeksiyonla da izlenebilen yine ağrısız sert şişlikler ele geliyordu. Eklem hareketleri ağrısız olup eklem hareket aralıkları normaldi. Solunum, dolaşım, sindirim sistemleri ve ürogenital sistem muayeneleri doğaldı. Pubertal gelişimi yaşına uygun olarak, Tanner evre V ile uyumluydu. Hastanın rutin laboratuvar tetkiklerinde (tam idrar tahlili, hemogram, rutin biyokimya) özellik saptanmadı. Özellikle kemik metabolizması ile ilgili olan kalsiyum, fosfor ve alkanen fosfataz değerleri normal sınırlarda idi. El-bileği anteroposterior (AP) grafisinde sağda ulnada kısalık ve kemik defekti, solda radius ve ulna alt ucunda küçük ekzositozlar "psödo-Madelung deformitesi" izleniyordu

Yazışma Adresi: Derya Arslan, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı., Konya  
e-posta: aminederya@hotmail.com

Geliş Tarihi: 21.11.2012 Yayına Kabul Tarihi: 03.01.2013



**Şekil 1.** El-elbileği anteroposterior (AP) grafide sağda ulnada kısalık, kemik defekti "psüdo-Madelung deformitesi" izlenmektedir (Olgu1).



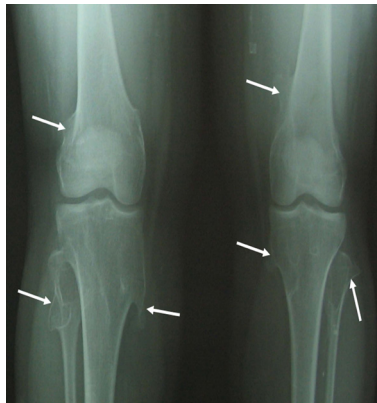
**Şekil 3.** Hastanın el bileklerindeki genişleme görülmektedir (Olgu 2).

(Şekil 1). Her iki femur distalinde ve her iki tibia proksimalinde sağda daha belirgin olmak üzere, inspeksiyonla da açıkça farkedilen ağrısız kemiksi çıkıntılar ele geliyordu. Her iki diz AP grafide femur, tibia ve fibulada yerleşen korteks ve medullası ana kemikle devamlılık gösteren ekzositoz (osteokondrom) ile uyumlu lezyonlar izlenmekteydi (Şekil 2).

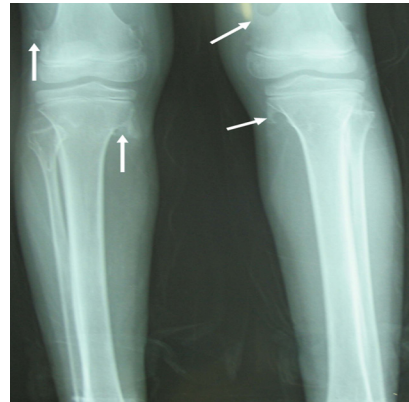
## OLGU 2

14 yaşında erkek hasta (önceki olgumuzun kardeşi), ilk olarak 5-6 yaşlarında ayak bileği etrafında sert şişlikler belirlediğini, benzer şişliklerin sonraki yıllarda kollarda, dizlerde de ortaya çıktığını ifade etmekteydi. Bu lezyonlar büyüdükleri dönem boyunca ağrılı iken sonrasında ağrı azalıp kaybolmaktaydı. Fizik muayenede boy 136 cm (<3 persentil), ağırlık 37 kg (3-10 persentil) olarak ölçüldü. Her iki kolda rizomelik kısalma

dikkati çekiyordu. Önkol solda radius ve sağda ulna alt ucunda ağrısız kemiksi çıkıntı ele gelmekteydi (Şekil 3). Sağ femur distalinde ve her iki tibia proksimalinde sağda daha belirgin olmak üzere, inspeksiyonla da açıkça farkedilen ağrısız kemiksi çıkıntılar ele geliyordu. Her iki alt ekstremitede genu valgus deformitesi izleniyordu. Her iki ayak iç malleol önünde kemik çıkıntılar mevcuttu. Rutin laboratuvar tetkiklerinde (tam idrar tahlili, hemogram, rutin biyokimya) özellik yoktu. Radyolojik tetkiklerde diz ve krurise yönelik alınan AP grafide femur ve tibiada ekzositoz (osteokondrom) ile uyumlu lezyonlar izlenmekteydi (Şekil 4). Her iki önkolun radyolojik tetkikinde ulna ve radiusta deformite ve distal uçlarda ekzositozlar görülmüyordu. Tipik aile öyküsü (otozomal dominant kalıtım) ve radyolojik bulgulara (özellikle uzun kemiklerin uçlarından gelişen multipl ekzositozlar) dayanılarak her iki olguya DA tanısı konuldu.



**Şekil 2.** Her iki diz anteroposterior (AP) grafide femur, tibia ve fibulada yerleşen korteks ve medullası ana kemikle devamlılık gösteren ekzositoz (osteokondrom) ile uyumlu lezyonlar izlenmektedir (Olgu1).



**Şekil 4.** Diz ve krurise yönelik alınan anteroposterior (AP) grafide femur ve tibiada ekzositoz (osteokondrom) ile uyumlu lezyonlar izlenmektedir (Olgu 2).

## TARTIŞMA

Boy kısalığı çocuk doktorlarının sık karşılaştığı bir sorundur. Boy kısalığı yapan nedenler arasında orantısız boy kısalığına yol açan kemik tümörleri nadir de olsa görülebilmektedir. Osteokondrom en sık görülen benign kemik tümördür. Lezyon tek olabilir, nadiren birden fazla da görülebilmektedir. Bu duruma osteokondromatozis veya diafizyal aklazi denmektedir. Diafizyal aklazi, nadir görülen herediter kıkırdak farklılaşma bozukluğudur ve orantısız boy kısalığına neden olmaktadır (4). 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 ekzositozlarda değişim (%10.5) olarak sayılabilir (5,6). Hastalığın en ciddi komplikasyonu ise malign dönüşümdür ve olguların %5-25'inde ekzositozlardan kondrosarkom gelişebilmektedir (6,7). Ekzositozlar radyolojik tetkiklerde üç şekilde izlenebilmektedir: sessil, pedüncüllü ve kalsifiye. Sessil ekzositozlar geniş bir kaideye yayılırken, pedüncüllü olanların dar bir sapı olduğu görülmektedir. Bunlar, tendon ve ligamanlara etki eden kuvvetlerin etkisi altında eklemden uzaklaşacak şekilde büyümektedirler (8). Bizim olgularımızda görülen ekzositozlar daha çok pedüncüllü tipteydi. Olgularımızda hastalığın başlangıç yaşı literatür bilgileri ile uyusmaktadır. Birinci olguda kemik oluşumlar ilkökul yıllarında, ikincide ise 5-6 yaşlarında ortaya çıkmıştır. Muayene esnasında lezyonların ağrısız oluşu da literatür bilgisiyle uyumludur. Bununla birlikte, ağrının özellikle komplikasyonlar varlığında önemli bir semptom olduğu bildirilmiştir.

Diafizyal aklazinin ekzositoz gelişimi dışındaki bir diğer özelliği kemikteki yeniden şekillenme "remodeling" sonucunda ekstremiteler arasında uzunluk farkı, eklemlerde ve kemiklerde açılma bozukluklarının ortaya çıkmasıdır. Sıkça görülen şekil bozuklukları arasında el bileğinde psödo-Madelung deformitesi, ulnada kılma ile birlikte radiusta kavışma, dizde valgus deformitesi, radius başı luksasyonu sayılabilir. Çocukluk ve erken pubertede gelişen ekzositozların longitudinal kemik büyümesini engellemesi sonucunda boyun kısa olması da beklenen bir özelliktir (8). Bizim her iki olgumuzda radiustaki açılma bozukluğu ve dizlerdeki valgus deformitesi özellikle erkek hastamızda belirgindi. Erkek olgunun boyu (136 cm) 3 persentilin altında olmasına karşılık, kız olgunun boyu (152 cm) 3-10 persentil arasındaydı. Kız olgumuz ergenliğini tamamlamış, nihai boya ulaşmıştı ancak erkek olgu ergenlik belirtileri Tanner evre 2 ile uyumlu bulundu, muhtemelen boyca büyüme atağı sonunda bir miktar boy kazanımı olacaktı (kemik yaşına göre tahmini erişkin boyu 167 cm hesaplandı). Diafizyal aklazi (DA), multipl osteokondromlarla karakterize, otozomal dominant bir hastalıktır. Bağ analizlerinde EXT geninde mutasyon olduğu görülmüştür. Kondrosit proliferasyonu ve maturasyonun düzenlenmesi ile ilgili bu bozukluktan dolayı anormal kemik gelişimi oluşur (4). Bunlardan EXT1, 8q23-q24 kromozomal bölgesinde olup 1995 yılında

klonlanmıştır (9). EXT2 geni 1996 yılında klonlanmıştır ve 11p11-p12 kromozomal bölgesinde bulunmaktadır. Ondokuzuncu kromozomun kısa koluna haritalanmış olan EXT3 geni ise henüz izole edilememiştir. Hem EXT1, hem de EXT2 genlerinin kodladıkları proteinlerin heparan sülfat sentezinde görevli glikoziltransferazlar olduğu anlaşılmıştır (10). Heparan sülfatin 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 ekzositoz gelişimine yol açmaktadır (8). Bizim vakalarımızda genetik analiz yapılmadı, hastalığın tanısı klinik ve radyolojik bulgularla konuldu.

Diafizyal aklazi (DA), nadir görülen, ancak tipik aile hikayesi, fizik muayene bulguları ve radyolojik bulgular varlığında tanısı kolay konulabilen bir genetik bozukluktur. Özellikle uzun kemiklerin uç kısımlarından gelişen çok sayıda ekzositozların varlığında ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Boy kısalığının etiyojisi araştırılırken dikkatli muayene ile saptanabilen metafizer genişlemeler görüldüğünde uzun kemik grafilerinin çekilmesi tanı açısından gereklidir. Diafizyal aklazi tanısı alan hastalara boy kısalığı için uygulanacak bir tedavi olmamakla birlikte, doğru tanı, hem genetik danışma, hem de hastalığın en önemli komplikasyonu olan maligniteye dönüşümün erken tanısı açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. van den Berg H, Kroon HM, Slaar A, Hogendoorn P. Incidence of biopsy-proven bone tumors in children: a report based on the Dutch pathology registration "PALGA". *J Pediatr Orthop* 2008; 28: 29-35.
2. Herring JA. Benign musculoskeletal tumors. In: Tachdian's pediatric orthopedics. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002:1901-53.
3. Yinusa W, Owoola AM, Esin IA. Hereditary multiple exostoses: case report. *Niger J Clin Pract* 2010; 13: 218-22.
4. Stiber JR, Dormans JP. Manifestations of Hereditary multiple exostoses. *J Am Acad Orthop Surg* 2005; 13: 110-20.
5. Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2006:500-1.
6. Wicklund CL, Pauli RM, Johnston D, Hecht JT. Natural history study of hereditary multiple exostoses. *Am J Med Genet* 1995; 55: 43-6.
7. Gitelis S, Bertoni BF, Picci CP, Campanacci M. Chondrosarcoma of bone. The experience at the Istituto Orthopedico Rizzoli. *J Bone Joint Surg Am*.1981; 63: 1248-57.
8. Roehl HH, Pacifici M. Shop talk: Sugars, bones, and a disease called multiple hereditary exostoses. *Dev Dyn* 2010; 239: 1901-4.
9. Ahn J, Lüdecke HJ, Lindow S, et al. Wells DECloning of the putative tumour suppressor gene for hereditary multiple exostoses (EXT1). *Nat Genet*.1995; 11: 137-43.
10. Wuyts W, Van Hul W, Wauters J, et al. Positional cloning of a gene involved in hereditary multiple exostoses. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1547-57.