



## Nadir Bir Osteoporoz Nedeni: Spondiloepifizyal Displazi Konjenita

### An Uncommon Reason of Osteoporosis: Spondyloepiphyseal Dysplasia Congenita

Onur Elbasan, Pınar Şişman\*, Özen Öz Gül\*\*, Soner Cander\*\*, Canan Ersoy\*\*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

\*Kars Harakani Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Kars, Türkiye

\*\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

## Öz

İskelet displazileri kemik ve kıkırdak dokunun bir arada etkilendiği klasik metabolik kemik hastalıklarından farklı klinik ve radyolojik bulgular ile prezente olan kompleks ve nadir bir hastalık grubudur. Omurga ve uzun kemik epifizlerinin tutulumunun görüldüğü spondiloepifizyal displazi konjenita, doğumdan itibaren olan boy kısalığı ve kısa gövde ile karşımıza çıkar. Boyun ve vertebra kısalığı, kifoz, skolyoz, pektus karinatum, genu varum ya da valgum gibi kemik deformiteleri sıklıkla görülmele birlikte osteopeni/osteoporoz birlikteliği nadir olarak bildirilmiştir. Literatürde spondiloepifizyal displazi tarda ve osteopeni birlikteliği olmasına rağmen, spondiloepifizyal displazi tarda ve konjenita ile osteoporoz ilişkisinin tanımlandığı olguya rastlanılmamıştır. Olgu sunumumuzda boy kısalığı nedeniyle başvuran, osteoporoz saptanan, radyolojik görüntülemelerde femur başı aplazisi tespit edilerek spondiloepifizyal displazi konjenita tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Osteoporoz, spondiloepifizyal displazi, iskelet displazisi

## Abstract

Skeletal dysplasia is a complex and rare disease group that presents with clinical and radiological findings that differ from classical metabolic bone diseases in which bone and cartilage tissue are affected together. Spondyloepiphyseal dysplasia congenita with involvement of the spine and long bone epiphyses is seen with short stature and short body from birth. Although bone deformities such as shortness of neck and vertebrae, kyphosis, scoliosis, pectus carinatum, genu varum or valgum are frequent, association with osteopenia/osteoporosis has been rarely reported. Although spondyloepiphyseal dysplasia tarda and osteopenia are coexisting in the literature, there is no evidence of the association of spondyloepiphyseal dysplasia tarda and conjunctiva with osteoporosis. In our case report, we presented a patient who was applied to our center with short stature, diagnosed with osteoporosis and spondyloepiphyseal dysplasia congenita by detecting femur head aplasia in radiological imaging.

**Keywords:** Osteoporosis, spondyloepiphyseal dysplasia, skeletal dysplasia

## Giriş

İskelet displazileri kemik ve kıkırdak dokunun bir arada etkilendiği klasik metabolik kemik hastalıklarından farklı klinik ve radyolojik bulgular ile prezente olan kompleks bir hastalık grubudur (1). Spondiloepifizyal displazi konjenita (SEDK), ilk kez Spranger ve Wiedemann tarafından (2) 1966 yılında 6 olguluk bir seride ve sonrasında Spranger ve Langer tarafından (3) 1970 yılında 29 olguluk bir seride radyolojik ve klinik olarak tanımlanan, doğumdan itibaren olan boy kısalığı, kısa gövde, omurga ve uzun kemik epifizlerinin tutulumuyla karakterize nadir bir iskelet sistemi hastalığıdır (4). Otozomal dominant ya da daha az sıklıkla resesif kalıtılan bir kondrodizplazi olan SEDK, tip 2 kollajen sentezinde görev alan genlerdeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkar (5). Sıklığı yaklaşık olarak 100,000 canlı doğumda

birdir (6). Boyun ve vertebra kısalığı, kifoz, skolyoz, pektus karinatum, genu varum ya da valgum gibi kemik deformiteleri sıklıkla görülmele birlikte osteopeni veya osteoporoz birlikteliği nadir olarak bildirilmiştir (7). Bu olgu sunumunda boy kısalığı nedeniyle başvuran, osteoporoz saptanan, görüntülemelerde femur başı aplazisi tespit edilerek SEDK tanısı konulmuş olgunun literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

## Olgu Sunumu

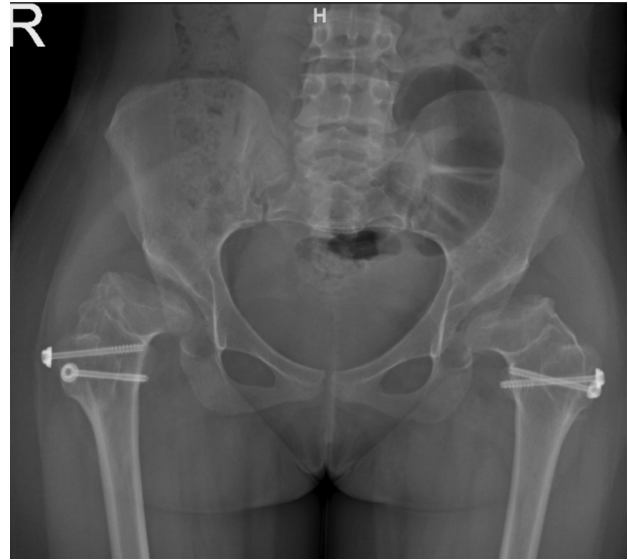
Yirmi bir yaşında kadın hasta boy kısalığı nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Aynı şikayete ilk olarak 13 yaşında çocuk endokrinoloji polikliniğinde tetkik edilmişti. Hastanın o döneme ait muayenesinde boyu 125,7 cm (<5p), kilosu 35,7 kg (<5p), kol boyu 56 cm, humerus boyu 24 cm, bacak boyu 74 cm, femur boyu 35 cm, kulaç

boyu 138 cm olarak ölçülmüştü ve kalça deformitesi mevcuttu. O dönemdeki izleminde yıllık boy uzaması 0,9 cm idi. Hastanın talarş yaşının 11, menarş yaşının ise 13 olduğu öğrenildi. Boy kısalığı ve gelişme geriliğine yönelik yapılan tetkiklerinde gaytada sindirim parametreleri normaldi. Gaytada gizli kan, parazit ve direk mikroskopik incelemede özellik saptanmadı. Çölyak paneli ve ter testinde özellik yoktu. Büyüme hormonu düzeyi 36 (Normal aralık: 0,06-5,00) ng/mL olarak saptanmıştı ve klonidin stimülasyon testine yanıt alınmıştı. Çekilen dual-energy X-ray absorpsiyometri (DEXA) sonucunda lomber vertebra total Z skoru: -2,8 idi. Tüm iskelet taramasında vertebral kolonda platispondili ile uyumlu görünüm, lomber lordoz artışı, her iki kalçada femur başı yokuşu, femur boynunda kısalma, proksimal femurlarda laterale subluksasyon saptanmış ve o dönemde bilateral femur osteotomi ve fiksasyon uygulanmıştı. Hastaya kalsiyumdan zengin diyet ve egzersiz önerilmişti. Hastanın öz geçmişinde 3 aylık iken doğumsal kalça çıkığı nedeniyle korse kullanım öyküsü olduğu öğrenildi. Soy geçmişinde akraba evliliği yoktu ve 1 sağlıklı kardeşi vardı. Hastanın sonrasında yaklaşık 4 yıl süre ile kontrolüne gitmediği öğrenildi. Tarafımızca yapılan fizik muayenesinde koxa vara, skolyoz ve basık yüz görünümü dikkat çekici idi. Tetkiklerinde hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, elektrolitleri normaldi. Hastanın yapılan hormonal değerlendirmesinde ılımlı vitamin D eksikliği dışında patoloji saptanmadı. Hastaya ait biyokimyasal parametreler Tablo 1'de özetlenmiştir. Yapılan görüntülemelerde çift yönlü el bilek grafisinde kemik yaşı kız standartlarına göre 18 yaşın üstünde, yaşıyla uyumlu ve epifizler kapanmış olarak saptandı. İskelet sistemi incelemesinde bilateral kalça displazisine bağlı femur başlarında deformasyon ve stabilizasyon materyalleri (Resim 1) ve daha önceki görüntülemeye ek olarak yeni gelişen servikal aksta ters açılanma, C3, C4, C5, C6 vertebra korpuslarında hafif derecede yükseklik kaybı izlendi (Resim 2). Hastanın direkt kemik grafilerinde ışın geçirgenliğinde artış görülmesinin ardından DEXA planlandı. Çekilen DEXA'da total kemik mineral dansitesi 0,675 g/cm<sup>2</sup>, lomber vertebra T skorları L3: -3,7; L4: -3,7, total -3,4 ve Z skorları L3: -3,5; L4: -3,5, total -3,2 saptandı. Hastadan kemik yapım ve yıkım döngüsünü göstermeye yönelik istenilen belirteçler ve kemiğe spesifik alkalen

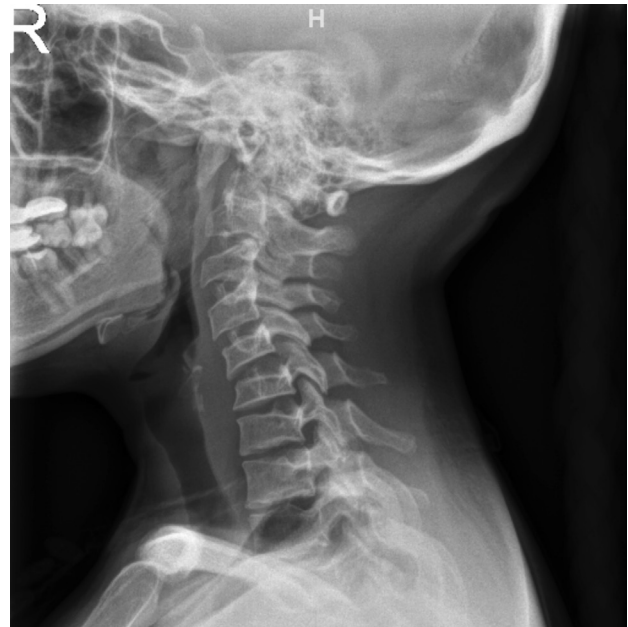
fosfataz düzeyleri normal olarak saptandı. Hasta yaklaşık 5 yıldır kalsiyum ve D vitamini replasmanı almakta idi. Mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile hastada osteoporozu neden olabilecek başka bir sekonder neden saptanmadı. Premenapozal osteoporoz nedeninin SEDK olduğu düşünöldü. Hastanın yaşı, osteoporozunun ileri düzeyde olması nedeniyle teriparatid tedavisi başlandı.

## Tartışma

İskelet displazileri ender olmakla birlikte görülme sıklıkları 1/3000-5000 arasında rapor edilmektedir. Literatürde 100'den fazla



**Resim 1.** Femur başlarında deformasyon ve stabilizasyon materyalleri



**Resim 2.** Servikal aksta ters açılanma, C3, C4, C5, C6 vertebra korpuslarında hafif derecede yükseklik kaybı

**Tablo 1. Hastaya ait biyokimyasal ölçüm sonuçları**

Tetkik	Sonuç	Normal değerler
25-OH Vitamin D (µg/L)	10,4	10-60
Parathormon (pg/mL)	77,1	15,0-68,3
Tiroid stimulan hormon (µIU/ mL)	3,02	0,350-4,940
Serbest tiroksin (ng/dL)	1,04	0,7-1,48
Folikül stimulan hormon (mIU/mL)	2,44	1,80-11,78
Luteinizan hormon (mIU/mL)	4,4	1,80-11,78
Prolaktin (ng/mL)	29,50	1,20-29,93
Büyüme hormonu (ng/mL)	8,67	0,06-5,00
Somatomedin C (ng/mL)	208	116,0-358,0

farklı iskelet displazisi tanımlanmıştır. Çoğu klinik prezantasyon konjenital malformasyonlar, spinal anomaliler, ekstremiteler kısıklıkları ve özellikle yaşamın erken döneminde yavaş lineer büyüme ile karakterizedir. SED herediter kemik displazisi grubu içinde yer alan, epifiz bölgesinin etkilendiği iskelet sistemi hastalığıdır. Konjenita, tarda ve progresif artropati ile seyreden tarda olmak üzere 3 tipi bulunmaktadır. SED tarda sadece erkeklerde ve geç çocukluk döneminde görülür. En sık görülen semptom bel ve sırt ağrısıdır ve puberte sonrası belirgin hale gelir. Hörgüç resimli karakteristik vertebral konfigürasyonu vardır. Platispondiliye bağlı hafif boy kısalması olur. Kalçada erken ve belirgin osteoartrit görülür. Omuz, daha az sıklıkla da diz ve ayak bileğinde dejenerasyon vardır. Pelvis küçük, toraks geniş ve sternum belirgindir. Ekstremiteler ve yüz normaldir (7,8). Olgumuzun kadın olması, bulguların erken çocuklukta başlaması, osteoartrit ve eklem dejenerasyonunun olmaması ve basık yüz görünümünün olması nedeniyle SED tarda tanısından uzaklaşmıştır.

SED'nin otozomal resesif kalıtım gösteren formu 3-8 yaş arasında ortaya çıkar ve progresif artropati ile seyreder. Progresif artropati, klinik olarak romatoid artrit benzer. Özellikle ellerde ağrı, şişlik ve kontraktür gelişimi karakterizedir ancak laboratuvar olarak enflamasyon parametreleri normaldir. İlerleyici eklem hastalığı hareket kapasitesini önemli ölçüde kısıtlamakla birlikte vertebral ossifikasyon defekti, femur boynu kısalığı, epifizyal düzleşme ve osteoartrit sık rastlanan bulgulardandır (9,10). Olgularımızın eklem bulgularının olmaması ve morfolojik özellikleri sebebiyle ayırıcı tanıda bu formdan uzaklaşmıştır.

SED konjenita, olgumuzda da olduğu gibi boy kısalığı, kısa gövde, basık yüz, femur başı aplazisi, düz vertebralalar, eklem kısıtlılıkları, koksaya vara/valgaya, genu varum/valgum ve kifoskolyoz ile karakterize formdur. Radyolojik olarak en belirgin bulgular vertebra ve pelvistedir. Boyun ve vertebra kısalığı sıklıkla kifoz ve lordozu belirginleştirir (7). Skolyoz, pektus karinatum ve odontoid hipoplazi görülebilir. Koksaya vara, skapula kareleşmesi, genu varum ve genu valgum sıklıkla eşlik eder (9,11).

Klinik ve radyolojik bulgular sıklıkla yaşa bağımlıdır ve doğumda fark edilemeyebilir. Ossifikasyon gecikmiştir ve yenidoğanda pubik kemik, distal femur, proksimal tibia, kalkaneus ve talusta ossifikasyon olmayabilir. Femur başı ossifikasyonu çocukluk boyunca oldukça geri kalmıştır. Belirgin koksaya vara sıklıkla, erken osteoartritle komplikedir. Asetabular çatı horizontaldir. Vertebrada anterior vertebra bulboz resimlidir. Yaş ilerledikçe bu düzleşir, platispondili olur ve erişkin dönemde de devam eder. Proksimal uzun kemikler sıklıkla kısadır (rizomeli). Artiküler yüzeyler düzensizdir. El ve ayaklar çoğunlukla normaldir ancak karpal ve tarsal kemiklerin gelişimi geri kalabilir (8). Bizim olgumuzda da femur başı aplazisi ve koksaya vara ilk göze çarpan özelliklerdendir. Direkt grafilerde platispondili ve lomber lordoz artışı mevcuttu. El ve ayaklar normaldi, rizomeli yoktu.

SEDK'da odontoid hipoplaziye bağlı atlantoaksiyel subluksasyon sıklıkla eşlik ettiği için ani ölümler görülebilir, bu nedenle erken teşhis önemlidir (12). Olgumuzda odontoid hipoplazi bulunmamasıyla birlikte servikal vertebralarda yükseklik kaybı

saptanmıştır. Bazı SEDK olgularında vitreoretinal dejenerasyon, retina dekolmanı, progresif olmayan miyopu gibi görme ile ilgili bulgular bulunmakla birlikte (13,14) olgumuzun göz muayenesinde orta dereceli miyopu dışında ek patoloji saptanmamıştır.

Premenapozal osteoporoz nedenlerine genel olarak bakıldığında; Cushing sendromu, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, hipogonadizm, tip 1 diabetes mellitus, yetersiz vitamin D ve kalsiyum alımı gibi endokrin nedenler, amilodoz, lenfoma, multipl miyeloma gibi kemik iliği hastalıkları, Malabsorpsiyon sendromları, osteogenesis imperfekta ve Marfan sendromu gibi kollajen doku hastalıkları, organ transplantasyonları, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi enflamatuvar hastalıklar, glukokortikoidler, immünoşüpresanlar, kemoterapötikler gibi ilaçlar ve sigara, alkol kullanımı gibi nedenlerin yer aldığı görülmektedir (15). Belirtilen nedenlere bakıldığında iskelet displazileri, ayırıcı tanıları arasında belirgin olarak yer almamaktadır. Olgumuzda genç yaşta ortaya çıkan premenapozal osteoporozun, diğer sekonder nedenler ekarte edilerek, SEDK'ye bağlı olduğu düşünülmüştür. Literatürde SED tardada generalize osteopeni (16,17) ve osteoporoz birlikteliği (18-20) bildirilmiştir. Ancak SEDK ve osteoporoz ilişkisinin tanımlandığı olgu sunumuna rastlanmamıştır. Sonuç olarak çoğu boy kısalığı ile prezente olsa da iskelet displazileri, erken başlangıçlı osteopeni ve osteoporozda akıldan tutulması gereken ön tanılardan biri olmalıdır. Erken teşhis ve tedavi ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. SEDK ile birlikte görülebilecek osteoporozun etiopatogenez ve tedavisine yönelik daha fazla olgu sunumu ve çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

## Etik

**Hasta Onayı:** Hasta onayı alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: O.E., Ö.Ö.G., Konsept: O.E., P.Ş., Dizayn: C.E., P.Ş., Veri Toplama veya İşleme: Ö.Ö.G., Analiz veya Yorumlama: S.C., O.E., Literatür Arama: P.Ş., O.E., Yazan: O.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Demir K, Böber E. Endokrin Açından İskelet Displazileri. Çocuk Dergisi 2014;14:1-15.
2. Spranger JW, Wiedemann HR. Dysplasia spondyloepiphysaria congenita. Helvet Paediat Acta 1966;21:598-611.
3. Spranger JW, Langer LO. Spondyloepiphysal dysplasia congenita. Radiology 1970; 94:313-22.
4. Ikegawa S. Spondyloepiphysal dysplasia congenita. Shounaika 1998;30:294-7.
5. Jung SC, Mathew S, Li QW, Lee YJ, Lee KS, Song HR. Spondyloepiphysal dysplasia congenita with absent femoral head. J Pediatr Orthop B 2004;13:63-9.

6. Hagenäs L. Auxological standards in bone dysplasias. *HormRes* 1996;45:24-34.
7. Neyzi O. İskelet displazileri. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). *Pediatric*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1455-73.
8. Sellick GS, Hoornaert KP, Mortier GR, King C, Dolling CL, Newbury-Ecob RA, et al. A form of autosomal dominant spondyloepiphyseal dysplasia is caused by a glycine to alanine substitution in the COL2A1 gene. *Clin Dysmorphol* 2006;15:197-202.
9. McAlister WH. Osteochondrodysplasias and other skeletal dysplasias. In: Resnick D, Niwayama G, editors. *Diagnosis of Diseases of Bone and Joint Disorders*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 3442-515.
10. el-Shanti HE, Omari HZ, Qubain HI. Progressive pseudorheumatoid dysplasia: report of a family and review. *JMedGenet* 1997;34:559-63.
11. Lateur ML. Bone and Joint Dysplasias. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London: Mosby-Year Book Europe Limited. 1994;7:1-10.
12. Tiller GE, Polumbo PA, Weis MA, Bogaert R, Lachman RS, Cohn DH, et al. Dominant mutations in the type II collagen gene, COL2A1, produce spondyloepimetaphyseal dysplasia, Strudwick type. *NatGenet* 1995;11:87-9.
13. Roaf R, Longmore JB, Forrester RM. A childhood syndrome of bone dysplasia, retinal detachment and deafness. *Dev Med Child Neurol* 1967;9:464-73.
14. Hamidi-Toosi S, Maumenee IH. Vitreoretinal degeneration in spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *ArchOphthalmol* 1982;100:1104-7.
15. Gourlay M, Brown SA. Clinical considerations in premenopausal osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164:603-14.
16. Kaptanoğlu E, Perçin F, Perçin S, Törel-Ergür A. Spondyloepiphyseal dysplasia tarda with progressive arthropathy. *Turk J Pediatr* 2004;46:380-3.
17. Ehl S, Uhl M, Berner R, Bonafé L, Superti-Furga A, Kirchhoff A. Clinical, radiographic, and genetic diagnosis of progressive pseudorheumatoid dysplasia in a patient with severe polyarthropathy. *Rheumatol Int* 2004;24:53-6.
18. Batmaz İ, Sarıyıldız MA, Dilek B, Ulu MA, Verim S, Budulgan M, et al. A Case of Spondyloepiphyseal Dysplasia Tarda Coexisting With Osteoporosis and Mimicking Spondyloarthropathy. *Turk J Phys Med Rehab* 2013;59:260-3.
19. Kurtulmuş Ş, Bayram KB, Koçyiğit H, Köksal Avcı S, Dinçer Turan Y, Gürkan A. Spondyloepiphyseal Dysplasia Tarda and Osteoporosis: A Case Report. *Turk J Osteoporos* 2006;12:18-21.
20. Kaparov A, Sarı H, Akarırmak Ü, Bozok N. Spondiloepifizyal Displaziye Bağlı Genç Yaşta Gelişen Osteoartrit ve Osteoporoz: Olgu Sunumu. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2009;15:79-82.