

Multipl Endokrin Neoplazi Tip-I'de Osteoporoz: Olgu Sunumu

Osteoporosis in Multiple Endocrine Neoplasia Type I: A Case Report

Kurtuluş Kaya, Ebru Özcan, Sumru Özel

Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Multipl endokrin neoplazi çoğunlukla paratiroid, endokrin pankreas ve anterior hipofiz tümörleri ile prezente olan nadir otozomal dominant kalıtmı kanser sendromudur. Primer hiperparatiroidizm vakaların %90'ından daha fazlasında ortaya çıkan en yaygın klinik tablodur. Osteoporosis MEN tip-I'deki primer hiperparatiroidizmin sık ve erken bir komplikasyonudur. Bu olgu sunumunda düşme sonrası humerus, femur ve L4 vertebrada kırık ile başvuran 39 yaşında MEN tip-I tanılı olgu literatür ışığında değerlendirilmiştir. (*Osteoporoz Dünyasından 2008;14:40-3*)

Anahtar kelimeler: Multipl endokrin neoplazi, hiperparatiroidizm, osteoporoz

Summary

Multiple Endocrine Neoplasia type I (MEN type-I) is a rare autosomal dominant hereditary cancer syndrome presented mostly by tumours of the parathyroids, endocrine pancreas and anterior pituitary. Primary hyperparathyroidism is the most common clinical expression in affected patients, present in more than 90% of cases. Osteoporosis is a frequent and early complication of primary hyperparathyroidism in MEN type I. A case with a diagnosis of MEN type-I, 39 years old, presented with humeral, femoral and L4 vertebral fractures after falling is evaluated in the view of the literature in this case report. (*From the World of Osteoporosis 2008;14:40-3*)

Key words: Multiple endocrine neoplasia, hyperparathyroidism, osteoporosis

Giriş

Multipl endokrin neoplazi tip-I (MEN tip-I), paratiroid, anterior hipofiz ve gastroenteropankreatik endokrin dokuların hiperplastik ve neoplastik bozukluğu ile karakterize nadir görülen otozomal dominant kalıtım gösteren kanser sendromudur (1,2,3). Üç ana organdan en az ikisinde lezyon olduğunda klinik MEN tip-1 tanısı konulur. Her iki cinsde benzer dağılım gösterir, familial ve sporadik olarak iki farklı formu tanımlanmıştır (1).

MEN tip-1 prevalansının 0,01-2,5/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (4). MEN tip-1 11. kromozomda yer alan MEN tip-1 tümör supresör genin mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. En sık ve genellikle ilk ortaya çıkan klinik tablo primer hiperparatiroidizmdir (PHPT), vakaların %95'inde görülmektedir. İkinci sıklıkta tutulum yeri pankreas adacık-

larıdır (insülinoma, gastrinoma) vakaların %30-80'inde ortaya çıkmaktadır. Anterior hipofiz adenomlar daha az sıklıkta görülürler (%15-90). Dördüncü ana komponenti ise adrenal kortikal tümörlerdir (%25). Hastalar nefrolitiazis ya da hiperkalsemi gibi hiperparatiroidizmin diğer bulguları ile başvurabildiği gibi peptik ülser ya da hipoglisemi semptomlarıyla da başvurabilirler (1,5,6).

Bu yazıda düşme sonrası multipl kırık ile başvuran ve MEN tip-1 tanısı alan olgu literatür ışığında değerlendirilmiştir.

Olgu

39 yaşında kadın hasta basit düşme sonrası yürüyememe şikayeti ile ortopedi kliniğine başvurduğunda sağ humerus cisim, sol femur boyun ve L4 vertebra kırığı tesbit edilmiştir (Resim1,2,3). Hastanın serum kalsiyum ve parathormon

(PTH) seviyelerinde yükseklik saptanması üzerine patolojik kırık düşünülerek nedenleri araştırılmıştır. Abdominal ultrasonografide karaciğer ile sağ böbrek üst polü arasında solid kitle lezyonu saptanması üzerine çekilen abdominal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde sağ sürrenal inferior kesiminde, sürrenal gövdesinden kaynaklanan T1A sekanslarda hipointens, T2A sekanslarda hiperintens görünümlü 51x46x43 mm boyutunda kitle saptanmıştır (Resim 4). Hastada bu kitleye bağlı patolojik kırık düşünülerek radyasyon onkolojisi tarafından abdominal bölge, sol kalça ve sağ üst ekstremiteye radyoterapi uygulanmıştır. Kırıklara yönelik cerrahi girişim ve traksiyon uygulaması yapılmamıştır. Humerus kırığı için omuz askısı verilen hastaya ambule olamadığı için L4 vertebra kırığına yönelik operasyon düşünülmemiştir ve korse verilmemiştir.

Serum PTH seviyelerinde yükseklik nedeniyle yapılan tiroid USG'de her iki lobda paratiroid lojuna uyan bölgede hipoeoik lezyonlar (paratiroid adenomu) ve tiroitte multipl nodüller saptanmıştır. Bu sonuçlarla endokrinoloji kliniği tarafından MEN-tip1 ön tanısı ile araştırılmaya devam edilmiştir. Serum ACTH, prolaktin, growth hormon düzeyleri normal seviyelerde bulunmuştur. Yirmidört saatlik idrarda kortizol düzeyi yüksek gelen hastaya 2 ve 8 mg deksametazon supresyon testi uygulanmış ve kortizol yüksekliğinin adrenal kaynaklı olduğu (adrenal Cushing sendromu) düşünülmüştür. Hipofiz dinamik MRG'de anterior hipofiz sağ kesiminde kontrast madde enjeksiyonu sonrası hipofiz pa-

rankimine göre hipointens izlenen 4x3 mm boyutunda nodüler görünüm tesbit edilmiş ve mikroadenom lehine yorumlanmıştır (Resim 5). Hastaya sırasıyla transsfenoidal hipofiz adenom eksizyonu, 15 gün sonra paratiroid eksizyonu (paratiroidektomi+sternokloidomastoid kasa paratiroid implantasyonu), timektomi ve tiroidektomi operasyonları uygulanmıştır. Paratiroidektomi sonrası hipokalsemi gelişen hastaya calcitriol 0,5 mcg 2x2, 2 gr/gün oral kalsiyum ve levothyroxine sodium tb 1x1,5 başlanmıştır. PTH seviyeleri normal seviyelere gerilemiştir. Calcitriol ve oral kalsiyum ile paratiroidektomi sonrası düşük olan serum total kalsiyum ve iyonize kalsiyum seviyeleri normal sınırlara yaklaşmıştır. Daha sonra da sağ sürrenalektomi uygulanmıştır. Sürrenalektomi sonrası dahili problemleri (addison krizi riski) nedeniyle kırıklarına yönelik ortopedik cerrahi girişim düşünülmemiştir. Ortopedi kliniği hastanın fizik tedavi ve rehabilitasyon programı ile mobilize edilmesini önermiştir ve kas kuvvetlendirme egzersizleri ile kemik yapısı ve kas gücünde iyileşme sağlandıktan sonra operasyon açısından hastayı yeniden değerlendireceklerini belirtmişlerdir. Hasta, immobilizasyonun kemik ve kas dokusuna olan olumsuz etkilerinin önlenmesi için mobilizasyon amaçlı kliniğimize kabul edilmiştir.

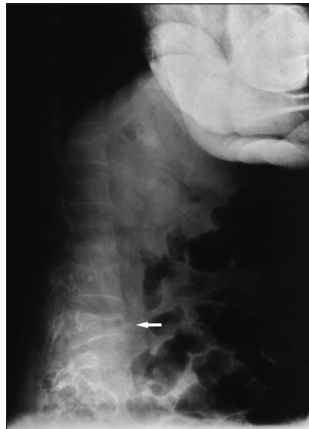
Biyokimyasal parametre olarak serum total kalsiyum 7.0 mg/dl (8,5-10,5), iyonize kalsiyum 3,8 mg/dl (4-5,3), iyonize fosfor 2,4 mg/dl (2,5-5,0) ALP 161 U/L (40-150) iken; serum PTH 2,26 pmol/L (1,6-6,9), 25-OH vitamin D3 40,9 nmol/L (20-120) olarak normal sınırlarda saptanmıştır. Hastanın özgeçmişinde 8 yıl önce nefrolitiazis nedeniyle operasyon öyküsü mevcut iken, soygeçmişinde özellik bulunmamaktadır. Yaklaşık 6 aydır yatakta immobil olan hastanın oturma dengeleri, yatakta dönme ve doğrulması mevcut değildir. Her iki üst ekstremitte eklemlerinde eklem hareket açıklığı tamdı, sağ omuz abduktör ve fleksör kas gücü 2/5 idi. Sol alt ekstremitte kalça fleksiyonu 0-90° limitli, iç ve dış rotasyon eklem hareket açıklığı artmış, sol alt ekstremitte isti-



Resim 1. Sağ humerus cisim kırığı



Resim 2. Sol femur kollum kırığı



Resim 3. L4 vertebra kırığı



Resim 4. Sağ sürrenal inferior kesiminde T2A sekansda hiperintens görünümlü 51x46x43 mm boyutunda kitle lezyonu



Resim 5. Anterior hipofiz sağ kesiminde kontrast madde enjeksiyonu sonrası hipofiz parankimine göre hipointens izlenen 4x3 mm boyutunda nodüler görünüm

rahat halinde dış rotasyonda idi. Sol kalça fleksör ve diz ekstansörlerinde kas gücü 2/5, sol ayak bileği ve sağ alt ekstremitte motor gücü 4-5/5 idi. Sol femur boynunda kırık nedeniyle fraktürün distal segmenti iliak kanat düzeyine kadar yer değiştirdiği için sol alt ekstremitede sağa göre 8 cm'lik gerçek kısalık tespit edilmiştir.

Hastadaki mevcut kas güçsüzlüğünü araştırmak için yapılan EMG ile sağ brakial pleksusun üst trunkusunun rejenerasyon gösteren parsiyel lezyonu saptanırken, sol alt ekstremitede kalça ve diz fleksiyonundaki motor defisi açıklayacak bulguya rastlanmamıştır. Ayrıca sağ omuz MRG'de supraspinatus, infraspinatus ve subskapularis tendonlarında elongasyon, biceps tendonunda rüptür saptanmıştır.

Dual Photon X-Ray Absorbsiyometri (LUNAR) ile yapılan lomber ve femur kemik mineral yoğunluğu ölçümünde femur boyun KMY:0,406 g/cm², T:-4,8, Z:-4,6; L2-L4 KMY:0,757, T:-3,7, Z:-3,7 olarak saptanmıştır. Endokrin bölümüyle ortak olarak osteoporozu yönelik tedavinin kalsiyum ve aktif D vitamini ile sürdürülmesine karar verilmiştir. Hipokalsemi riski nedeniyle bifosfonat kullanılmamıştır.

Rehabilitasyon programına yönelik olarak uygulanan pasif eklem hareket açıklığı, aktif asistif, aktif, rezistif egzersizler, postür ve denge koordinasyon egzersizleri sonrasında hasta desteksiz oturur hale gelebilmiştir. TILT programını tamamlayan hasta sol posterior shell ve sola 7 cm kısalık takviyesi ile paralel barda vertikalize hale gelebilmiştir. Sağ omuz çevresindeki 2/5 motor defisit taburculukta 3/5; sol diz ekstansiyonundaki 2/5 motor defisit taburculukta 4/5 olarak iyileşme gösterirken; sol kalça fleksiyonunda 2/5 düzeyindeki motor güçsüzlükte iyileşme olmamıştır. Osteoporoz tedavisi açısından takibe alınan hasta yeniden ortopediye yönlendirilerek taburcu edilmiştir. Ortopedi kliniği tarafından sol femur boyun kırığına yönelik kalça hemiarthroplasti operasyonu uygulandığı, daha sonra da humerus kırığına yönelik girişim planlandığı öğrenilen hasta kontrole çağrılmıştır.

Tartışma

MEN tip-1 farklı endokrin sistemlerde multisentrik başlangıçlı patolojik değişikliklerle karakterize otozomal dominant kalıtmı hastalıktır (7). En sık ortaya çıkan komponenti olan paratiroid tümörler PTH'nın aşırı üretilmesi nedeniyle PHPT ve hiperkalsemiye neden olmaktadır. Özellikle PTH seviyesinin iki kat artış göstermesi ve hafif hiperkalsemi bile osteoporoz riskini arttırmaktadır. (8). Özellikle 35 yaşından önce PHPT gelişen kadınlarda iskelet dokuda kemik rezorbsiyonu ve kırık riskinde artış olmaktadır (1). Yapılan çalışmalar femur boynu kemik kitlesinin lomber bölgeden daha şiddetli etkilendiğini göstermektedir (8,9). Olgumuzda da femur boynu KMY sonuçları lomber bölgeye göre daha düşük olup, sol femur boynunda dep-lase bir kırık tespit edilmiştir. Ayrıca da L4 vertebrada anterior kompresyon fraktürü saptanmıştır. Belirgin osteoporoz ve kemik yapının yetersizliği nedeniyle kırıklara yönelik artroplasti gibi ortopedik cerrahi girişimlerin ba-

şarısız olabileceği; radyoterapi etkisiyle yara iyileşmesinde gecikme olabileceği endişesi ve hastanın tanısına yönelik ileri tetkiklerinin devam etmesi nedeniyle kırıklara yönelik cerrahi girişim düşünülmemiştir. Hastanın MEN tip-1 ile ilgili aile öyküsü yoktu, sporadik bir vaka idi. Bu nedenle MEN tip-1 açısından herhangi bir tarama testi yapılma şansı da olmamıştır. PHPT'in neden olduğu multipl iskelet kırıkları ile hastalık tesbit edildiği için paratiroid tümörlerin uzun süre önce gelişmiş olması muhtemeldir. Literatürde MEN tip-1 ile ilişkili paratiroid tümörlerin tipik olarak 20-25 yaşları arasında başladığı belirtilmektedir (1,8). MEN tip-1 ile ilişkisiz PHPT'e neden olan sporadik paratiroid tümörlerin tedavisinde sadece paratiroid bezi rezeksiyonu yapılırken; MEN tip-1 ile ilişkili paratiroid tümörlerin tedavisinde paratiroid dokunun ototransplantasyonu ile birlikte total paratiroidektomi ve timektomi uygulanmakta olan tedavi seçeneğidir. MEN tip-1 ile ilişkili PHPT tedavisi yüksek oranda PHPT'in rekürrens göstermesi (dirençli hiperparatiroidizm) nedeniyle güçtür. MEN tip-1'li hastalarda paratiroidektomi sonrası postoperatif hipoparatiroidizm ve hipokalsemi de ortaya çıkabilmektedir. Bu tür vakalarda bazen kısa süreli, bazen de ömür boyu kalsiyum ve D vitamini kullanılmak zorunda kalınabilir (7). Olgumuzda da paratiroidektomi yapılmış, küçük bir paratiroid dokusu sternokleidomastoid kasa implante edildiği halde hipokalsemi gelişmiştir ve calcitriol 0,5 mcg 2x2, 2 gr/gün oral kalsiyum ile serum kalsiyum seviyeleri normal sınırların alt limitine çekilebilmiştir. PTH seviyelerinin normal sınırlarda seyretmesi olgumuzda şimdilik dirençli hiperparatiroidizm tablosu gelişmediğini göstermektedir.

PHPT nedeniyle gelişen osteoporoz tedavisinde paratiroidektomi yanında uygun hastalarda bifosfonatlar kullanılabilmekle birlikte olgumuzun serum kalsiyum seviyeleri normal değerlerin alt sınırında seyretmesi ve bifosfonatların hipokalsemiye eğilim yaratabileceği endişesi ile osteoporoz tedavisine aktif D vitamini ve kalsiyum ile devam edilmektedir (10,11). Literatürde PHPT kontrol altına alındıktan sonraki ilk 12 ay içinde kemik mineral yoğunluğunda anlamlı iyileşmeler sağlanabileceği bildirilmektedir (8,12).

Hipofiz ve enteropankreatik tümörlerin çoğu nonfonksiyoneldir. Daha az sıklıkla hormon sekrete edebilirler. Serum ACTH, prolaktin, growth hormon düzeylerinin normal olması hipofizer tümörün nonfonksiyonel olduğunu göstermektedir. Adrenal kaynaklı tümörlerin de çoğu nonfonksiyonel olmakla birlikte adrenal Cushing sendromu ve feokromasitoma gibi klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir (6). MEN tip-1'de görülen adrenal adenomaların kortizol içerenleri de kapsayabilmesi Cushing sendromunun ayırıcı tanısını bu alt grupta karışık hale getirebilmektedir. 24 saatlik idrarda kortizol düzeyinin yüksek gelmesi ve deksametazon supresyon testi ile suprese edilememesi, hastada adrenal kaynaklı cushing sendromu olduğunu göstermektedir. Sürenalektomi sonrası hastanın kortizol düzeyleri normal sınırlarda seyretmiştir.

Sağ humerusdaki kırığa sekonder brakial pleksusun üst trunkusunda rejenerasyon gösteren parsiyel lezyon, ten-

donlardaki elongasyon ve kırığa bağlı ağrı nedeniyle gelişen immobilizasyonun kas kütlelerine olumsuz etkisi omuz çevresindeki güçsüzlüğü açıklamaktadır. Sol alt ekstremitesinde sinir lezyonu saptanamamıştır. Diz ekstansiyonu motor gücünün yapılan egzersizlerle 4/5 olarak gelişmesi bu güçsüzlüğün immobilizasyona bağlı olduğunu düşündürmektedir. Kalça çevresinin 2/5 kas gücünde gelişme olmaması, deplase femur boyun kırığı nedeniyle kalça çevresi kasların görevini yapması için gereken uygun anatomik pozisyonun kaybına bağlanmıştır. Oturma dengesi olmayan hasta denge koordinasyon egzersizleri ile oturma dengelerini kazanmıştır. Ancak sol kalçadaki disloke kırığı hastanın ayağa kalktığı anda sol alt ekstremitesine uzun süreli yük vermesine ağrı nedeniyle engel olmuştur. İmmobilizasyonun kas-iskelet ve diğer sistemler üzerine olan olumsuz etkilerinin önlenmesi; alt ekstremiteye yük vererek kemik kitlesinin iyileşmesine yardımcı olması açısından hastaya paralel barda mümkün olduğunca uzun süreli vertikalize olması ve ortopedi kliniğine başvurusu önerilerek taburcu edilmiştir.

Sonuç olarak MEN tip-1 tanılı hastaların PHPT ve bunun en önemli sonuçlarından biri olan osteoporoz ve kırıkların önlenmesi amacıyla serum kalsiyum ve PTH takiplerinin düzenli yapılması gerekmektedir. Osteoporozu yönelik tedavilerin verilmesi, paratiroidektomi sonrası da dirençli hiperparatiroidizm yönünden takiplere devam edilmesi son derece önemlidir.

Kaynaklar

1. Marini F, Falchetti A, et al. Multipl endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:38.
2. Berglund G, Lidén A, et al. Quality of Life in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Types I. *Fam Cancer* 2003;2:27-33.
3. Oiw A, Sakurai A, et al. Pituitary Adenomas in Adolescent Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Types I. *Endocr J* 2002;49:635-40.
4. Schussheim D, Skarulis M, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Types I: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:173-8.
5. Bahçeci M. Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) Sendromları. In: Özata M, Yönm A (eds). *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 1. baskı 2006;567-78.
6. Langer P, Cupisti K, et al. Adrenal Involvement in Multiple Endocrine Neoplasia Types I. *World J Surg* 2002;26:891-6.
7. Dotzenrath C, Cupisti K, et al. Long-term Biochemical Results after Operative Treatment of Primary Hyperparathyroidism Associated with Multiple Endocrine Neoplasia Types I and IIa: Is a More or Less Extended Operation Essential. *Eur J Surg* 2001;167:173-8.
8. Burgess JR, David R, et al. Osteoporosis in Multipl endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 1999;134:1119-23.
9. Ross PD. Risk factors for osteoporotic fracture. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;2:289-301.
10. Richmond BK. Profound refractory hypocalcemia after thyroidectomy in a patient receiving chronic oral bisphosphonate therapy. *Am Surg*. 2005;71:872-3.
11. Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV, Kim PJ, Sakhaee K. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. *Endocr Pract* 2006;12:48-53.
12. Silverberg SJ, Gartenberg F, et al. Increased bone mineral density following parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:729-34.

KONGRE TAKVİMİ

15-19 Ekim 2008
Antalya-Türkiye

3-7 Aralık 2008
Bangkok-Thailand

19-21 Mart 2009
Atina-Yunanistan

5-8 Mayıs 2010
Floransa-İtalya

3. Ulusal Osteoporoz Kongresi
www.ulusalosteoporoz2008.org

IOF World Congress on Osteoporosis
www.iofbonehealthy.org

ECCE09
www.iofbonehealth.org

IOF World Congress on Osteoporosis
www.iofbonehealth.org