



## Protrüzyo Asetabulinin Nadir Bir Nedeni: Kollajen Tip 1 Alfa 1 Gen Polimorfizmi Zemininde Gelişen Osteoporoz

*A Rare Cause of Protrusio Acetabuli: Osteoporosis Associated with Collagen Type 1 Alpha 1 Gene Polymorphism*

**Pelin Oktayoğlu, Belkıs Aydınol\*, Mehmet Çağlayan, Mehtap Bozkurt, Kemal Nas**

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye*

*\*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye*

### Özet

Protrüzyo asetabuli (PA), radyografik incelemede asetabulumun pelvise doğru protrüzyonu şeklinde karşımıza çıkan ve pek çok etyolojik nedene bağlı olarak görülebilen, kalça ağrısının nadir sebeplerinden biridir. Bilateral kalça ağrısıyla polikliniğimize müracaat eden ve primer osteoporozla bağlı PA saptadığımız ve osteoporozla yönelik yapılan gen analizinde kollajen tip 1 alfa 1 (COL1A1) Sp1 bağlanma bölgesinde polimorfizm saptadığımız 20 yaşındaki genç hastamızı olgu olarak sunmayı amaçladık. (Türk Osteoporoz Dergisi 2014;20: 135-6)

**Anahtar kelimeler:** Protrüzyo asetabuli, osteoporoz, COL1A1-Sp1 polimorfizmi

### Summary

Protrusio acetabuli (PA) is a rare cause of hip pain which manifests itself in the radiological investigation as intrapelvic protrusion of the acetabulum. It may be caused by a variety of etiopathogenetic factors. In this article, we aimed to present a 20-year-old young patient who presented to our outpatient clinic with complaints of bilateral hip pain, was diagnosed with PA in hip joints caused by primary osteoporosis and was shown to have polymorphism within the Collagen type 1 alpha 1 (COL1A1) Sp1-binding site by osteoporosis gene analysis. (Turkish Journal of Osteoporosis 2014;20: 135-6)

**Key words:** Protrusio acetabuli, osteoporosis, COL1A1-Sp1 polymorphism

### Giriş

Protrüzyo asetabuli (PA) kalça eklemi deformitelerinden biri olup, femur başının mediale doğru yer değiştirmesine paralel olarak, asetabulum medial duvarının pelvik kaviteye doğru invazyonuyla kendini gösteren ve anteroposterior (AP) pelvis grafiyle teşhis edilebilen bir klinik patolojidir (1). İlk olarak 1886'da Otto (2) tarafından tanımlanan bu durum 1935 yılında primer ve sekonder PA olarak yeniden tanımlanmıştır (3). Primer PA idyopatik olarak anılır ve çoğu zaman etyolojik neden bulunamaz. Enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, Marfan sendromu gibi genetik bazı hastalıklar, neoplaziler ve travmalar ise sekonder PA'ya sebep olabilen başlıca nedenlerdir (4). Tedavinin planlanmasından önce tüm etyolojik nedenlerin araştırılması gerekir. Kalça ağrısıyla kliniğimize müracaat eden ve AP pelvis grafisinde PA saptadığımız hastamızı olgu olarak sunmayı amaçladık.

### Olgu

Yirmi yaşında erkek hasta bir yıldan beridir devam eden kalça ağrısından yakınıyordu. Ağrısının istirahatle veya hareketle değişmediğini ifade ediyordu. Özellikle merdiven inip, çıkarken zorlandığını belirten hastanın yapılan fizik muayenesinde bilateral kalça eklemine eksternal rotasyonunda hafif kısıtlılık dışında patoloji saptanmadı. Eklem hipermobilitasını değerlendirmek amacıyla yapılan değerlendirmede Beighton kriterlerine göre skorlama yapıldı (5) ve hastamızda bu skor '1' olarak tespit edildi. Hastamızın hemogram, sedimentasyon, CRP ve biyokimyasal tetkikleri normal sınırlardaydı. Çekilen AP pelvis grafisinde bilateral PA tespit edildi (Şekil 1).

Yapılan Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) incelemesinde femur total T skoru değeri -3,6 olarak saptanırken femur total Z skoru değeri -3,5 olarak tespit edildi, lomber total T ve Z skor değerleri ise her iki bölgede -2,6 olarak saptandı.

Bunun üzerine sekonder osteoporoz açısından Ca, P, PTH, TSH, serbest T3, serbest T4, 25 OH vitamin D3, LH, FSH, PRL, kortizol düzeyleri istenen hastamızda tüm bu tetkiklerin sonuçları normal sınırlarda geldi. Spondiloartritleri araştırmaya yönelik yapılan laboratuvar incelemelerinde HLA B 27 negatif olarak belirlendi. Yapılan sakroiliak eklem manyetik rezonans görüntüleme de sakroileit tespit edilmedi. Osteoporozu zemin hazırlayabileceği öne sürülen tek nükleotid polimorfizmleri açısından yapılan gen analizinde hastanın COL1A1 geninin 1. intronunda bulunan Sp1 transkripsiyon bölgesinde tek nükleotid polimorfizmi saptandı ve hastanın 'ss' genotipinde olduğu tespit edildi. Hastamıza osteoporozu yönelik olarak haftalık 70 mg alendronat, günde bir kez 1000 mg kalsiyum ve 880 IU D3 vitamini kombinasyonu önerildi. Kalça ağrısı için günde dört kez 500 mg parasetamol başlanarak ortopedi bölümüyle konsülte edildi. Ortopedi tarafından bilateral total kalça protezi önerilen hasta, bu öneriyi kabul etmedi.

## Tartışma

PA primer olabileceği gibi romatolojik, enfeksiyöz, genetik ve metabolik nedenler gibi pek çok nedene bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Do ve ark. Marfan sendromlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada PA varlığının kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisi olmadığını öne sürmüşlerse de osteoporoz ve osteomalazide bu riskin arttığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (6,7). Osteoporozu bağlı kemik mineral yoğunluğunun azalması femur başının normal yüklenme koşulları altında dahi superomediale kaymasına zemin hazırlayabilir ve bu durum PA ile sonuçlanabilir. Kollajen tip1 alfa 1 (COL1A1), büyük oranda fibroblast ve osteoblastlar tarafından üretilir. Bu protein birbiri üzerine sarılmış üç alfa zincirinden meydana gelir. İki  $\alpha 1$  ve bir tane  $\alpha 2$  zincirlerinden oluşan heterodimerik bir molekül olan kollajen, COL1A1 ve COL1A2 genleri tarafından şifrenir (8-10). COL1A1 geninin 1. intronunda bulunan Sp1 transkripsiyon bölgesi, kollajen transkripsiyonunun kontrolünde önemlidir. Bu bölgede meydana gelen tek nükleotid polimorfizmi Sp1 transkripsiyon faktörünün bağlanma etkinliğini artırarak COL1A1 transkript düzeyini artırır, böylece bu polimorfizm kollajen  $\alpha 1$  ürününün kollajen  $\alpha 2$  olan oranını artırır. Artmış kollajen  $\alpha 1$ , anormal homotrimer yapıda kollajen oluşumuna sebep olmaktadır,



Şekil 1. AP pelvis grafide bilateral protrüzyo asetabuli

bu durum kemik kompozisyonu ve mekanik gücünü olumsuz etkiler (9,10). Bizim olgumuzda tespit etmiş olduğumuz COL1A1-SP1 bölgesindeki tek nükleotid polimorfizmi hastanın yapılan DXA'sında tespit edilen düşük T ve Z skorlarını açıklamakla kalmayıp, AP pelvis grafide tespit edilen PA'nın nedenini de izah ediyor gibi görünmektedir. Mann ve Ralston'un yayınlamış oldukları bir meta-analizde 'SS' genotipine sahip homozigot normal bireylerle tek nükleotid polimorfizmine sahip 'Ss' ve 'ss' genotipli bireyler karşılaştırılmıştır. Çalışmada en düşük femur boynu kemik mineral yoğunluğuna sahip hastaların 'ss' genotipli hastalar olduğu bu hastaları 'Ss' genotipli hastaların izlediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada 'ss' genotipli hastaların osteoporotik fraktür gelişmesi açısından en yüksek riske sahip oldukları ortaya konulmuştur (11). Peris ve ark. primer idiyopatik osteoporoz tanılı erkek hasta grubuyla, sağlıklı erkek grubunu COL1A1-S1 gen polimorfizmi açısından karşılaştırmış, idiyopatik primer osteoporozlu erkeklerde sağlıklı erkeklere göre daha yüksek oranda 'ss' genotipi olduğunu tespit etmişlerdir (12).

Primer osteoporozun genç erkeklerde nadir görülen bir durum olması ve bizim hastamızda olduğu gibi oldukça nadir görülen bir klinik durum olan PA ile kendini gösterebilmesi nedeniyle klinisyenlerin, kalça ağrısı ile gelen genç hastalarda PA, ve eşlik eden osteoporoz açısından dikkatli olmaları gerekir. Osteoporoz tespit edildiği takdirde tek nükleotid polimorfizmlerini tespit etmeye yönelik yapılacak değerlendirmelerin, etyolojiyi aydınlatma açısından faydalı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Van De Velde S, Fillman R, Yandow S. The aetiology of protrusio acetabuli. Literature review from 1824 to 2006. Acta Orthop Belg 2006;72:524-9.
2. Otto AW. Ein Becken, mit kugelformig auge dehnten Pfannen. In: Heft E (Editor). Seltene Beobachtungen zur anatomie, physiologie und pathologie gehorig. Vol IX. Breslau: Verlag Willibald August HOLAUFER; 1816:19-20.
3. Overgaard K. Otto's disease and other forms of protrusio acetabuli. Acta Radiologica 1935;16:390-419.
4. Dunlop CC, Jones CW, Maffulli N. Protrusio acetabuli. Bull Hosp Jt Dis 2005;62:105-14.
5. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. Ann Rheum Dis 1973;32:413-8.
6. Do T, Giampietro PF, Burke SW, Davis JG, Raggio C, Schneider R, et al. The incidence of protrusio acetabuli in Marfan's syndrome and its relationship to bone mineral density. J Pediatr Orthop 2000;20:718-21.
7. Bible MW, Pinals RS, Palmieri GM, Pitcock JA. Protrusio acetabuli in osteoporosis and osteomalacia. Clin Exp Rheumatol 1983;1:323-6.
8. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SF, Robins SP, et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. J Clin Invest 2001;107:899-907.
9. Simsek M, Cetin Z, Bilgen T, Taskin O, Luleci G, Keser I. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in Turkish patients with or without COL1A1 Sp1 binding site polymorphism. J Obstet Gynaecol Res 2008;34:73-7.
10. Tural S, Kara N, Alaylı G. Osteoporoz Genetiği. Türk Osteoporoz Dergisi 2011;17:100-9.
11. Mann V, Ralston SH. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. Bone 2003;32:711-7.
12. Peris P, Alvarez L, Oriola J, Guañabens N, Monegal A, de Osaba MJ, et al. Collagen type I alpha1 gene polymorphism in idiopathic osteoporosis in men. Rheumatology (Oxford) 2000;39:1222-5.