

*Olgu sunumu-Case report*

## **Kemiğin fibröz displazisi ve McCune-Albright sendromu: bir olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi**

*Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome: A case report and review of the literature*

**Fettah Acıbuca, Fatih Kılıçlı, Hatice Sebila Dökmetaş**

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı (Uz. Dr. F. Acıbuca, Uz. Dr. F. Kılıçlı, Prof. Dr. H. S. Dökmetaş), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas

### **Özet**

Kemiğin Fibröz Displazisi (FD) kemikte ağrı, deformite ve kırığa neden olabilen, genetik, kalıtsal olmayan bir hastalıktır. Nadir görülen McCune-Albright sendromunda (MAS) ise erken puberte ve diğer endokrin anormallikler, “café’-au-lait” diye adlandırılan kahverengi lekeler ve FD bulunur. Göğüs ağrısı, erken puberte, “café’-au-lait” lekeleri ve tomografide saptanan kosta destrüktif lezyonları olan 32 yaşında kadın hasta sunulmaktadır. Biyopsi FD olduğunu ortaya koydu. Hasta MAS tanısı aldı. Literatür eşliğinde olgu sunulmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Fibröz displazi, McCune-Albright sendromu, endokrinopati

### **Abstract**

Fibrous dysplasia (FD) of bone is a genetic, non-inheritable disease that can cause bone pain, bone deformities and fracture. Early puberty, other endocrinic abnormalities, FD, and skin lesions called “café’-au-lait” spots are associated with rare McCune-Albright syndrome (MAS). A 32 year-old woman with chest pain, early puberty, café’-au-lai skin lesions, destructive lesions of the costae on tomography is reported. The biopsy revealed FD. The patient had a diagnosis of MAS. The case is presented with a literature review.

**Keywords:** Fibrous dysplasia, McCune-Albright syndrome, endocrinopathy

**Geliş tarihi/Received:** 14 Nisan 2010; **Kabul tarihi/Accepted:** 13 Aralık 2010

### **İletişim adresi:**

Dr. Fettah Acıbuca, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas. E-posta: facibucu@hotmail.com

### **Giriş**

Kemiğin fibröz displazisi (FD) kemikte ağrı, kırık, deformite ve bazen nörolojik kompresyona neden olan nadir bir kemik hastalığıdır. FD kromozom 20q13’deki GNAS kompleks lokusunun Gs proteinin  $\alpha$  subunitindeki gen kodunda meydana gelen mutasyonların neden olduğu genetik, kalıtsal olmayan bir hastalıktır [1]. Bu hastalık benign monostotik FD’den FD ile ilişkili McCune-Albright Sendromuna (MAS) kadar geniş bir spektrum gösterir. Mutasyon zamanının hastalığın ağırlığının belirlenmesinde önemli olduğu düşünülür [2]. MAS nadir görülen bir hastalıktır. FD, “café’-au-lait” lekeleri ve erken puberte triadı ile karakterizedir. Fakat diğer endokrinopatilerde görülebilir [1].

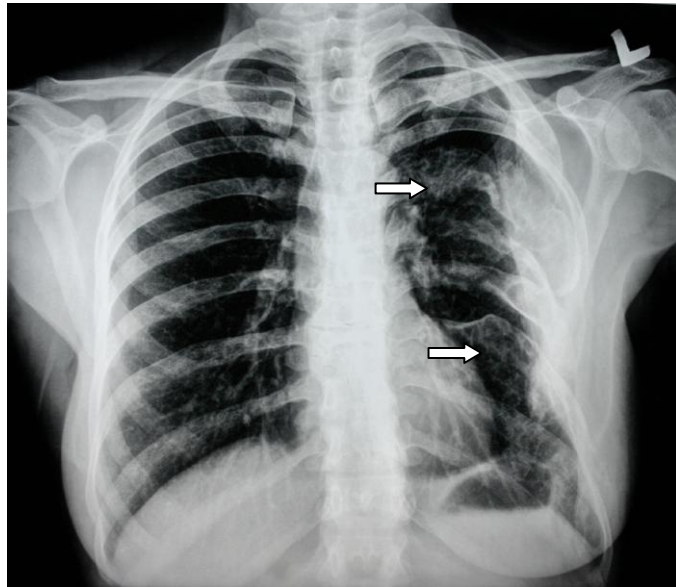
Biz FD, öyküde erken puberte ve “café’-au-lait” lekeleri olan MAS’lu bir olguyu literatür eşliğinde tartıştık.

## Olgu

Çocukluğundan beri sol göğüs ve sol yan ağrısı olan ve son zamanlarda efor ve ağır işler yaptığında şikayetlerinde artma olduğunu ifade eden 32 yaşındaki kadın hastanın öyküsünde başka bir merkezde tanı amaçlı parsiyel kot rezeksiyonu yapıldığı ve elindeki patoloji raporunda fibröz displazi tanısı aldığı, ayrıca 9 yaşında mens görmeye başladığı öğrenildi. Sırtının sağ tarafında sınırları düzensiz kahverengi lezyonları mevcuttu (Şekil 1). Laboratuvarında; Alkalen fosfataz: 585 IU/L (38-126), Osteokalsin: 22,8ng/mL (3,1-13,81), Ca: 9,7mg/dL (8,9-10,3), P: 2,9mg/dL (2,4-4,7), serbest T3: 3,14pg/mL (1,71-3,71), serbest T4: 1.02ng/dL (0,70-1,48), TSH: 0.98µIU/mL (0,35-4,94), PTH: 25,84pg/mL (15-65), 25OHD3: 12.2ng/mL, Kortizol: 14.94µg/dL (6,2-19,4), FSH: 8,13 µIU/mL (3,5-12,5), LH: 4.96µIU/ml (2,4-12,6), E2: 89,82pg/ml (12,5-166), Prolaktin: 8,73ng/mL (4,79-23,3), DHEA-SO4: 92,77µg/dL (33,9-340), Androstenedion: 2,07ng/mL (0,5-4,7), 24 saatlik idrar Ca: 300mg/gün olarak bulundu. DEXA'da L1-4 vertebra T skoru: 0,4, femur boynu T skoru: 0,8 olarak ölçüldü. PA akciğer grafisinde sol kostalarda destrüksiyon ve genişlemeler görüldü (Şekil 2). Bilgisayarlı tomografi (BT)'de sol 3. kottan 9. kota kadar destrüktif görünümle uyumlu lezyon tesbit edildi. Çekilen tüm vücut kemik sintigrafisinde solda 3-9 kostalarda yaygın heterojen diffüz osteoblastik belirgin artmış aktivite tutulumu izlendi. Hastaya MAS tanısı konarak pamidronat 90mg iv infüzyonla verildi. Kalsiyum, D vitamini ve ağrıları için parasetamol tedavisi verildi. Şikayetleri azalan ve belirgin olarak alkalen fosfataz düzeyi düşen (161 IU/L) hasta 3 ay sonrası için kontrole çağrılarak taburcu edildi.



Şekil 1. Cafe-au-lait lekeleri



Şekil 2. PA Akciğer grafisi: Kostalarda genişleme ve destrüksiyon

## Tartışma

McCune-Albright sendromu klasik olarak FD, “café-au-lait” lekeleri ve erken puberte triadı ile karakterizedir. İlk kez McCune tarafından 1936 yılında tanımlanmış ve kısa bir süre sonra da Albright ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [3]. Oldukça nadir bir hastalıktır. “Café-au-lait” lekeleri neurofibromatozis’ dekinden kenar biçiminin daha düzensiz olması ile ayırt edilir. Genellikle kemik lezyonları ile aynı tarafa lokalizedir. MAS’ da en sık puberte prekoks görülür. Fakat hipertiroidi, hiperkortizolemi, akromegali, hiperprolaktinemiye içeren multipl endokrin anormallikler de görülebilir. Erişkinlerde hipertiroidi ve akromegali en yaygın görülen endokrin anormalliklerdir. MAS’da stimülator hormonların yokluğunda bile endokrin glandlarda büyüme ve hormon sekresyonunda artış olabilir. Gonadotropin hormon aşırı sekresyonu olmaksızın erken puberte olur. Kolestasis ve değişik kalp, dalak ve gastrointestinal anormallikleri gibi endokrin olmayan anormallikler de tanımlanmıştır [1, 4]. Bizim olgumuz 9 yaşında mens görmeye başlamıştı ve sağ sırt bölgesinde kenarları düzensiz kahve rengi cilt lekeleri vardı. Olgumuz diğer endokrin anormallikler açısından değerlendirildi ve başka bir endokrinopati bulunmadı.

FD ekstremitelerin uzun kemiklerinde, kostalarda ve kraniyofasiyal kemiklerde sıklıkla meydana gelen ailesel olmayan benign lokal kemik lezyonlarıdır. FD’li hastaların %70’i tek kemik lezyonuna sahipken %30’unda multipl kemik lezyonları vardır. FD lezyonları aseptomatik olabilir veya kemikte ağrı, kırık, deformite ve kraniyal sinir kompresyonuna neden olabilir [5]. FD lezyonları medullar kaviteden köken alır ve etrafında kortikal kemik olacak şekilde dışa doğru genişler. Kemik iliği stromal hücrelerinin farklılaşması ve anormal çoğalması sonucu oluşur [5, 6]. Çoğu hasta semptomsuz ya da çok az semptomu vardır. İlk semptomlar sıklıkla çocukluk çağında, %80’inde 15 yaşından önce ortaya çıkar. Kemik ağrısı ya da kırıklar 3-5. dekatta görülebilir. Tutulan kemiklerin hepsinde kırık gözlenebilir. Çatlaklar düz grafilerde gözükmeyebilir bu yüzden ağrısı olanlarda tomografi çekilmelidir [1, 7]. Bizim olgumuzda çocukluk döneminden başlayan göğüs ağrısı mevcuttu, ağrılarının artması üzerine başvurmuş ve çekilen tomografisinde sol 3-9 kostalarda destrüktif lezyonlar tespit edilmişti.

Radyolojik görüntü değişkendir. Tipik lezyonlar medulladan kortekse genişler, yayılır ve kortikal kemik çevresi inceler. Lezyonun içinde önemli bir miktarda kırık varsa kalsifikasyonlar görülebilir. BT kemik lezyonlarının boyutu, direkt grafide gözükmeyen kortikal lezyonlar ve çatlakların belirlenmesinde önemli bilgiler verir. Kistik FD lezyonu olan vakalarda nonspesifik sıvı dansite sinyalleri vardır [8, 9]. Olgumuzda direkt grafide kostalarda genişlemeler mevcuttu, BT’ de destrüktif lezyonlar görüldü.

Kemik biyopsisi görüntüleme ile tanıda şüphede kalırsa gereklidir. Kemik biyopsisinden kaçınıldığında ya da patolojik incelemede şüphede kalındığında tanı koymada GNAS mutasyonlarına bakmak faydalı olabilir. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri FD’nin aktivitesi ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılabilir. Serum osteokalsin, total ve kemik spesifik alkalen fosfataz, C terminal Tip1 kollajen bantları (CTX)’nin aktif hastalıkta arttığı, antirezorptif tedaviye cevapta azaldığı gösterilmiştir [1]. Olgumuzda tanı esnasında osteokalsin ve alkalen fosfataz düzeyleri yüksekti ve tedavi sonrası düşme gözlemlendi.

Hafif kemik ağrılarında parasetamol gibi antiinflamatuvar ilaçlar, ağır kemik ağrılarında narkotik analjezikler kullanılabilir. Fakat bu ilaçlar hastalığın gidişini kontrol altına almaz. Bisfosfanatlar hastalığın kontrol altına alınmasında kullanılan güçlü antirezorptif ajanlardır. Tedavi ile hastalarda radyolojik düzelme, kemik ağrısında azalma ve biyokimyasal belirteçlerde azalma görünür. Vitamin D yetersizliği sıklıkla gözlemlenir. Hastamızda osteomalazi de mevcut olup bunun tedavisi için kalsiyum ve D vitamini başlandı. Olgumuza 90 mg iv pamidronat infüzyonu yapıldı ve 6 aylık peryodlarla tekrarı planlandı. Nadir görüldüğü için zaman zaman tanı güçlüğü çekilen ve kliniğimizde MAS tanısı konulan bu hasta nedeniyle literatür eşliğinde MAS tartışılmıştır.

**Kaynaklar**

1. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 55-69.
2. Shenker A, Weinstein LS, Moran A, Pescovitz OH, Charest NJ, Boney CM, Van Wyk JJ, Merino MJ, Feuillan PP, Spiegel AM. Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein GS. *J Pediatr* 1993; 123: 509-18.
3. Sargin H, Gozu H, Bircan R, Sargin M, Avsar M, Ekinci G, Yayla A, Gulec I, Bozbuga M, Cirakoglu B, Tanakol R. A case of McCune-Albright syndrome associated with Gs alpha mutation in the bone tissue. *Endocr J* 2006; 53: 35-44.
4. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 1688-95.
5. Weinstein LS, Chen M, Liu J. Gs (alpha) mutations and imprinting defects in human disease. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 968: 173-97.
6. Bianco P, Robey P. Diseases of bone and the stromal cell lineage. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 336-41.
7. Feller L, Wood NH, Khammissa RA, Lemmer J, Raubenheimer EJ. The nature of fibrous dysplasia. *Head Face Med* 2009; 5: 22.
8. Yao L, Eckardt JJ, Seeger LL. Fibrous dysplasia associated with cortical bony destruction: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 91-4.
9. Utz JA, Kransdorf MJ, Jelinek JS, Moser RP Jr, Berrey BH. MR appearance of fibrous dysplasia. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 845-51.