



**Prof Dr Özlem ALTINDAĞ**  
**Gaziantep Üniversitesi FTR AD**

# OLGU

- 26 yaşında erkek hasta

**Yakınma;**

- 2 yıldır var olan ve giderek artan kas güçsüzlüğü
- Yürüme güçlüğü
- Yaygın vücut ağrısı
- Son 5-6 aydan beri zayıflama (net bilgi yok)

# ÖYKÜ

- **Aile öyküsünde özellik yok**
- **Geçirilmiş hastalık yok, operasyon öyküsü yok**
- **VKI = 21 kg/m<sup>2</sup>**

# ÖYKÜ

- 2 ay önce nöbet geçirme öyküsü var
- Nöbet sırasında basit düşme sonucu acile başvurmuş ve difüzyon MR çekilmiş
- Beyin cerrahi takibine alınmış
- Şiddetli kalça ağrısı nedeniyle bilateral kalça grafisinde femur başı fraktürü saptanmış ve opere edilmiş
- İntramedüller vida ile kırık onarıldıktan sonra rehabilitasyon amacıyla kliniğimize alındı

# **Fizik muayene**

- **Omurgada kifoz**
- **Genel güçsüzlük**
- **Kas güçsüzlüğü**
- **Palpasyonla her iki kol ve bacakta, sırtta ağrı ve hassasiyet vardı**

# LABORATUVAR

<b>WBC:16.960</b>	<b>PLT:144.000</b>	<b>HB:13</b>	<b>Sedim:23</b>
<b>CRP:35</b>	<b>CRE:0.69</b>	<b>BUN:21</b>	<b>Üre:47</b>
<b>ALB:3.5</b>	<b>AST:34</b>	<b>ALT:31</b>	<b>ALP:146</b>
<b>NA:142</b>	<b>K:3.98</b>	<b>P:2.7</b>	<b>Ca:8.2</b>
<b>TSH:3.168</b>	<b>T4:1.67</b>	<b>Vit D:21.97</b>	<b>PTH:87.9</b>

Laboratuvar incelemeleri, hafif inflamasyon ve yüksek alkalen fosfataz - 146 U/l (normal değerler, 40-150) değerlerini gösteriyordu

# LS X-ray

Canoz, Huseyin, Göktürk  
4441236



# OPERASYON SONRASI X-RAY





# DXA

## Femur neck T skoru :-3,0 Z skoru:-3

### kemik mineral yoğunluğu normal,

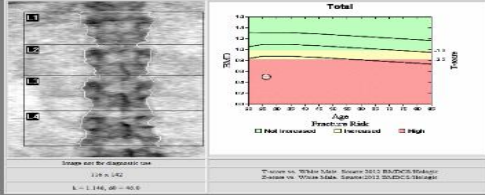
## Lomber total T skoru -5,4 Z skoru : -5,4

### kemik mineral yoğunluğu normal sınırın altında saptandı (0,502mg/cm<sup>2</sup>)

#### GAZIANTEP UNIVERSITESI HASTANESI NUKLEER TIP A.B GAZIANTEP

##### Patient Information:

Name: CANOZ HUSEYİN GOKTURK  
Patient ID: 4441236  
Identifier 2:  
Postal Code:  
Sex: Male  
Ethnicity: White  
Height: 188.0 cm  
Weight: 80.0 kg  
DOB: 01.01.1998  
Age: 26  
Menopause Age:  
Referring Physician: KEMİK YOĞUNLUĞU



##### Scan Information:

Scan Date: 08 March 2024 - A0306240R  
Scan Type: FL Lomber Spine  
Analysis Date: 08.03.2024 13:55  
Analysis Protocol: Spine  
Report Date: 08.03.2024 13:56  
Institution: GAZIANTEP UNIVERSITESI HASTANESI  
Operator:  
Model: Horizon W (S/N201104)  
Comment:  
Software version: 13.6.0.4

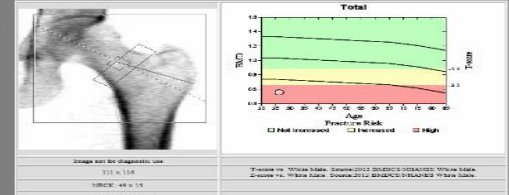
##### Comment:

L1-L4 VERTEBRALARDA KEMİK MINERAL YOĞUNLUĞU DİĞİ NORMAL SINIRLARIN ALTINDA OSTEOPOROTİK DEĞERLERİNDE BULUNULMUŞ OLUP, T SKOR: -5.4, Z SKOR: -5.4 OLARAK BULUNMUŞTUR.

#### GAZIANTEP UNIVERSITESI HASTANESI NUKLEER TIP A.B GAZIANTEP

##### Patient Information:

Name: CANOZ HUSEYİN GOKTURK  
Patient ID: 4441236  
Identifier 2:  
Postal Code:  
Sex: Male  
Ethnicity: White  
Height: 188.0 cm  
Weight: 80.0 kg  
DOB: 01.01.1998  
Age: 26  
Menopause Age:  
Referring Physician: KEMİK YOĞUNLUĞU



##### Scan Information:

Scan Date: 08 March 2024 - A0306240Q  
Scan Type: FL Left Hip  
Analysis Date: 08.03.2024 13:55  
Analysis Protocol: Hip  
Report Date: 08.03.2024 13:56  
Institution: GAZIANTEP UNIVERSITESI HASTANESI  
Operator:  
Model: Horizon W (S/N201104)  
Comment:  
Software version: 13.6.0.4

##### Comment:

TOTAL KALÇA KEMİK MINERAL YOĞUNLUĞU NORMAL SINIRLARIN ALTINDA OSTEOPOROTİK DEĞERLERİNDE BULUNULMUŞ OLUP, T SKOR: -3.1, Z SKOR: -3.1 OLARAK BULUNMUŞTUR.

# Ön tanı?

- **Bu arada hastamızın daha önce mevcut yakınmalarıyla dahiliye romatoloji polikliniğine başvurduğunu ve spondiloartropati tanısı aldığını öğrendik**
- **Farklı ilaçlar önerildiğini ancak indometazinle devam ettiğini ifade ediyordu**

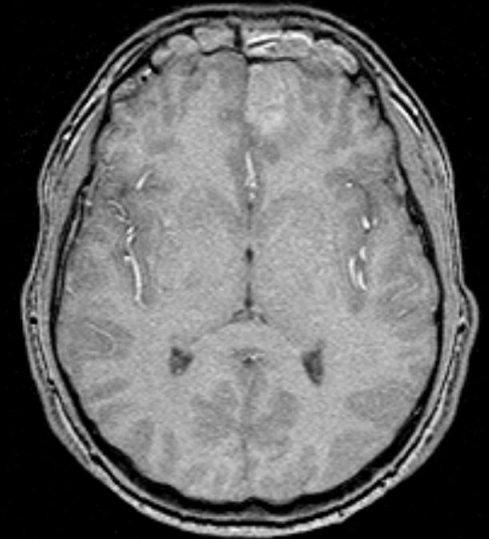
# GÖRÜNTÜLEME

## Difüzyon MR

- 'Sol frontal lob orta hat komşuluğunda dura tabanlı belirgin homojen kontrastlanma gösteren
- Aksiyel kesitlerde en geniş yerinde 22x18 mm boyutuna ulaşan
- Periferinde T2 ve FLAIR A' da hiperintens vazojenik ödematöz görünümlerin eşlik ettiği
- Kitle lezyonu izlendi

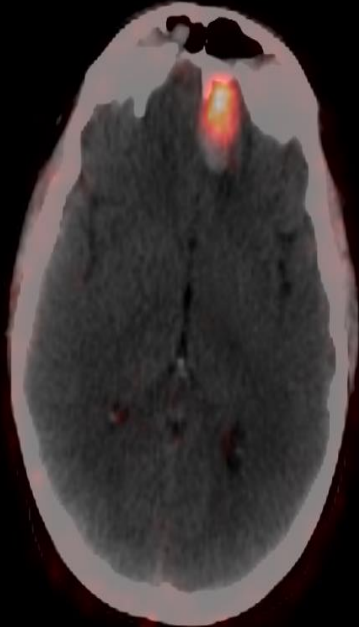
**Menenjiom? olarak raporlandı (hasta biyopsiyi reddetti)**

Canoz, Huseyin, Gokturk  
441236



# Ga-DOTATATE-PET/CT

- 'Cerebrum sol frontal bölge anteriorunda yaklaşık 2 cm çapında beyin parankimine göre düşük düzeyli FDG tutulumu gösteren



Çevresinde ödematöz görünümlere neden olan hiperdens yer kaplayıcı lezyon sahası izlendi

# AYIRICI TANI

- Kafa içi yer kaplayan oluřum
- Paget hastalığı
- Multipl myelom
- Spondiloartropati
- Hipofosfatemik osteomalazi
- Osteoporoz

# Tanı?

- **Klinik ve laboratuvar bulgularıyla,  
hipofosfatemik osteomalazi düşünüldü**

**«Netleştirilemedi»**

- **Hipofosfatamik osteomalazi ön tanısı ile genetik test istendi. PHEX (fosfat düzenleyici nötral endopeptidaz) gen bölgelerinde patojenik değişiklik izlenmedi.**
- **Hipofosfatamik osteomalazi ön tanısı ile FGF 23 istendi. FGF 23 : 175(26-110 Kru/l).**  
-FGF23 (fibroblast büyüme faktörü 23)-

# Tümör ile İlişkili Osteomalazi

- Kitle lezyonu +
- Klinik bulgular yaklaşık 2 yıldır +
- Gen düzeyinde patoloji –
- FGF 23 +



# KULLANDIĞI İLAÇLAR

- **Glucerna select (karbonhidrat destek) 200 ml/gün**
- **Fosfat Sandoz (1936 mg sodyum asit fosfat) 3 tb/gün**
- **Lioresal 10 mg 4tb/gün**
- **QUALYVZ (0.5 mcg kalsitriol) 1 tb/gün**
- **Zentius D 1500 mg (600 mg Kalsiyum karbonat- 400 I.U. Kolekalsiferol) 2 tb/gün**
- **Kepra (500 mg levetirasetam) 2 tb/gün**

- **DEXA'da osteoporoz saptanan hastaya oral tedavilerine devam edildi (!)**
- **Rehabilitasyon programı planlandı**

# OSTEMALAZI

- Osteomalazi, kemik turn-over bölgelerinde yeni oluşan osteoidin azalmış **mineralizasyonu** ile karakterize bir kemik hastalığıdır.
- Osteomalazi; **hipokalsemi, hipofosfatemi** veya mineralizasyon sürecinin doğrudan inhibisyonu yoluyla farklı etiyolojilerden kaynaklanabilir.
- Erişkinlerde D vitamini eksikliğine bağlı **nütrisyonel osteomalazi** en sık görülen etiyolojidir.

# OSTEOMALAZİ ETYOLOJİSİ

<b>Anormal D vitamini metabolizması</b>
(sekonder hiperparatiroidizm ve hipofosfatemiyeye neden olur)
<b>Yetersiz alım veya emilim</b>
Diyet
Yetersiz güneş ışığına maruz kalma
Malabsorbsiyon
Gastrektomi veya gastrointestinal baypas
İnce bağırsak hastalığı
Pankreas yetmezliği
<b>Arızalı 25-hidroksilasyon</b>
Biliyer siroz
Alkolik siroz
Bazı nöbet önleyici ilaçlar
<b>D vitamini bağlayıcı protein kaybı</b>
Nefrotik sendrom
<b>Arızalı 1-alfa-hidroksilasyon</b>
Hipoparatiroidizm
Kronik böbrek hastalığı
D vitaminine bağımlı raşitizm, tip 1
<b>Kalsitriol'e karşı kusurlu hedef organ yanıtı</b>
D vitaminine bağımlı raşitizm, tip 2 (kalıtsal D vitaminine dirençli raşitizm [HVDRR])

<b>Mineralizasyon kusurları</b>
<b>Anormal matris</b>
Kronik böbrek hastalığı
Osteogenezis imperfekta
Fibrogenezis imperfekta
Aksiyel osteomalazi
<b>Enzim eksikliği</b>
Hipofosfatazi
<b>Mineralizasyon inhibitörleri</b>
Florür
Alüminyum
Bazı bifosfonatlar (örneğin, etidronat)
<b>Fosfat eksikliği</b>
<b>Azalan alım</b>
Antasitler
<b>Bozulmuş böbrek geri emilimi</b>
<b>Birincil kusurlar</b>
X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm (D vitaminine dirençli raşitizm [VDRR])
Hiperkalsüri ile kalıtsal hipofosfatemik raşitizm
Sporadik edinilmiş hipofosfatemik raşitizm
Fanconi sendromu, Wilson hastalığı, sistinoz, multipl miyelom
<b>İkincil kusurlar</b>
Sekonder hiperparatiroidizm (renal tübüler asidoz, tip 1 ve D vitamini metabolizması bozuklukları)
Tümöre bağlı osteomalazi

# OSTEOMALAZİ KLİNİĞİ

Erken evrelerde, osteomalazi genellikle asemptomatiktir

İlerleme ile, altta yatan nedene özgü olmayan karakteristik semptomlar üretebilir

Tanı genellikle gecikir

- **Kemik ağrısı**
- **Kas zayıflığı**
- **Kırıklar**
- **Kemik deformitesi**

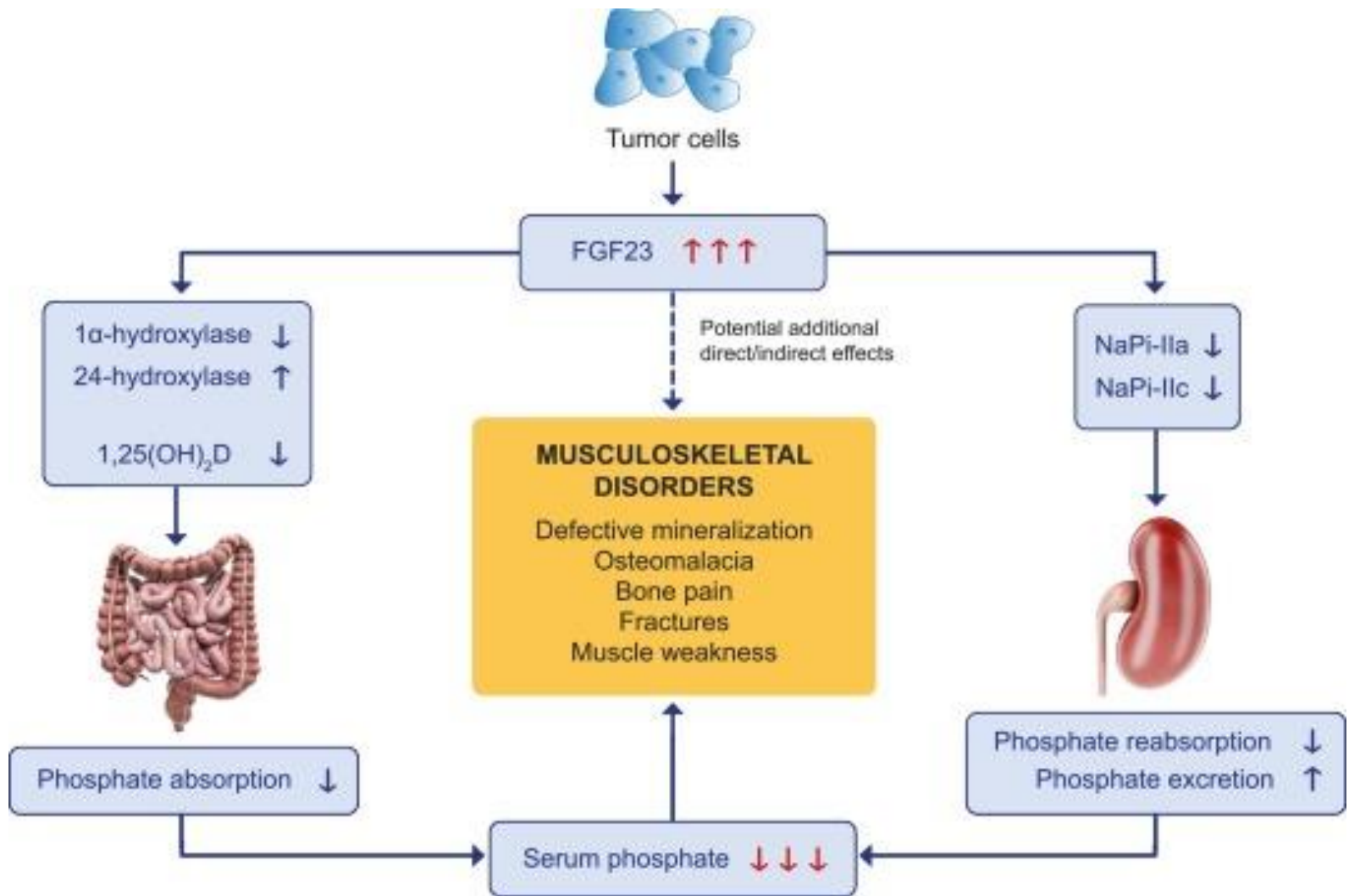
# TÜMÖR İLİŞKİLİ OSTEOMALAZİ

- **Onkojenik osteomalazi** olarak da bilinen tümör ilişkili osteomalazi (TIO), biyokimyasal ve kemik mineralizasyon anormalliklerin eşlik ettiği nadir bir edinilmiş **paraneoplastik sendromdur**.
- Tipik olarak benign tümörler, genellikle küçük, yavaş büyüyen polimorf neoplazmlardır. En yaygın olarak, **mikst bağ dokusu tipindeki mezenkimal tümörlerdir**.
- Öncelikle yetişkinlerde tarif edilmesine rağmen, TIO çocuklarda ve ergenlerde ortaya çıkabilir .
- TIO tanısı geciktirir ve semptomların başlangıcından doğru tanıya kadar geçen süre genellikle **2,5 yılı aşar**.

# PATOGENEZ

• TIO ile ilişkili mezenkimal tümörler, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ve diğer fosfatürik proteinleri ektopik olarak eksprese eder ve salgılar. Etkilenen hastaların çoğunda dolaşımdaki FGF23 seviyeleri artmıştır.

•FGF-23, böbrek tübüllerinden fosfatın yeniden emilimini ve FGF reseptör-1 (FGFR-1) sinyali yoluyla böbrekte 1,25-dihidroksivitamin D3 üretimini azaltır. Ortaya çıkan hipofosfatemi kemik ağrısına, kas zayıflığına, raşitizme/osteomalaziye ve kırıklara yol açar.





# FGF-23 YÜKSEKLİĞİ

**Tamamı hipofosfatemisi ile ilişkili olan**

- **XLH( X'e bağılı hipofosfotemi)**
- **ADHR,(otozomal dominant hipofosfotemik raşitizm)**
- **ARHR, ( otozomal resesif hipofosfotemik raşitizm)**
- **McCune-Albright Sendromu,**
- **Epidermal Nevus Sendromu**
- **Tip 1 Nörofibromatozis Sendromunda tespit edilmiştir.**

# TANI

- Sendromun biyokimyasal ve kemik anormalliklerine dayanarak TIO'dan şüphelenildiğinde, tanının doğrulanması, altta yatan tümörün tanımlanmasına ve lokalizasyonuna bağlıdır.
- Tanı belirsizliğini korursa, ADHR'yi dışlamak için *FGF23* genindeki varyantları test ederek genetik testler yapılabilir.
- Tümörler genellikle küçük olduğundan ve vücudun herhangi bir yerinde olabileceğinden ayrıntılı görüntüleme gerekir.

- TİO'ya bağlı klinik özellikler nonspesifiktir ve tanı sırasında kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü ve kırıkları içerir.

**Bizim olgumuzda femur başı fraktür öyküsü mevcuttu**

- Uzun süreli hipofosfatemik osteomalazide, spondiloartriti taklit eden aksiyel tutulum ve entezit görülebilir.

**Olgumuzda spA ön tanısı ile takip edilmiş ve tedavi almıştı.**

- Olguların %99.8'inde hipofosfatemisi ve %97.3'ünde renal fosfat kaybı vardır ve bunlar TİO klinik şüphesi için anahtar göstergelerdir .

**Bizim olgumuzda hipofosfatemisi mevcuttu.**

# TEDAVİ

- TIO için kesin tedavi tam tümör rezeksiyonudur. Çoğu hastada ilk basamak tedavidir.
- Tümör rezeksiyonunu takiben 6 ila 12 haftalık bir süre içinde sonrası çoğunlukla serum FGF23 seviyeleri normale düşer, biyokimyasal anormallikler ve kemik hastalığı, düzelir.
- BİZİM HASTAMIZ BİYOPSİ VE REZEKSİYONU KABUL ETMEDİ**
- Tümör lokalize değilse, tıbbi tedavi (oral kalsitriol ve oral fosfat ) gereklidir. Tümör tanımlanamaz ve çıkarılamazsa tedaviye süresiz olarak devam edilir.

# TEDAVİ

**Tümör lokalize edilemediğinde veya cerrahi olarak çıkarılamadığında;**

**fosfat takviyesi ve kalsitriol veya al fakalsidol**

- **Oktreotid** tedavisi, düşünülebilecek alternatif bir tıbbi tedavi biçimidir
- Kalsiyum algılayan reseptör agonisti olan **sinakalset** tedavisi, hipoparatiroidizmi indükleyerek ve renal fosfat reabsorpsiyonunu artırarak etkili olabilir

# TEDAVİ

- Tümörü tamamen rezeke edilemeyen ve hastalığın biyokimyasal sekelleri devam eden hastalar için yeni bir tedavi seçeneği olan [buromsumab](#) (anti-FGF-23 monoklonal antikoru ) kullanılabilir.
- FDA tarafından onaylanmıştır
- Serum fosfor ve FGF23 düzeylerinin normale dönmediđi hastalarda daha sık nüks görölmüřtür.
- FGF23 serum seviyeleri hem T1O'yu teşhis etmek hem de tedaviye yanıtı izlemek için kullanılabilir

# TARTIŐMA

- İnrakraniyal tümörler TİO'nun nadir nedenidir
- Radyolojik görünüm meningiomla uyumluydu aydınlatılamayı beklemektedir

# SONUÇ

- **TİO tanısı, düşük prevalansı ve diğer romatolojik hastalıklar ile karışabilen nonspesifik klinik tablosu nedeniyle zordur. Başvuru sırasında yanlış tanı sıklığı, bu da yanlış tedaviye, uzun süreli sakatlığa ve bozulmuş yaşam kalitesine yol açar.**
- **Tanı ile ilgili farkındalığı artırmak ve açıklanamayan kalıcı kemik ağrısı ve kas güçsüzlüğünün ayırıcı tanısında TİO'nun atlanmamasında fayda vardır**



# AKILDA KALANLAR

**Tümör kaynaklı osteomalazi nadir görülen, edinilmiş ve tedavisi zor bir hastalıktır.**

**Tanı için açlık serum fosfat ve FGF23 düzeyi ölçülmesi esastır**

**Hastalığın farklı şekillerde ortaya çıkması ve yeterince tanınmaması tanıda gecikebilmeye yol açabilir**

**Tümörlerin tespiti ve lokalizasyonu zor olabilir, bu da yönetimi daha da geciktirir**

## **Kaynaklar**

- Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, Collins MT (2020) Tumor-induced osteomalacia. *Calcif Tissue Int*.
- Feng J, Jiang Y, Wang O et al (2017) The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J* 64(7):675-683.
- Li X, Jiang Y, Huo L et al (2020) Nonremission and recurrent tumor-induced osteomalacia: a retrospective study. *J Bone Miner Res* 35(3):469-477.