

Uzun Dönem Glukokortikoid Kullanımına Bağlı Gelişen Manifest Osteoporoz ve Sağ Femur Başı Avasküler Nekroz Birlikteliği: Olgu Sunumu

Özcan Hız, Gülşah Karaaslan, Levent Yazmalar, İbrahim Tekeoğlu

Özet:

Glukokortikoid kullanımı sırasında birçok yan etkiyle karşılaşılmaktadır. Osteoporoz kemik metabolizması üzerinde yaygın görülen yan etkisi iken, avasküler nekroz daha nadir bir yan etkisidir. Yüksek doz ve uzun süreli steroid kullanmakla yan etkiler artar.

Bu yazıda, atopik dermatit tanısıyla yaklaşık onbeş yıldır kontrolsüz glukokortikoid kullanımına bağlı tüm dorsal ve lomber vertebralarda osteoporotik fraktür ve sağ kalçada avasküler nekroz gelişen erkek bir olgu sunulmuştur. Olgumuzun uzun süre steroid kullanımı ile birlikte immünite bozukluğu ile ilgili olabilecek atopik dermatit hastalığının mevcut olması osteoporoz ve avasküler nekroza yatkınlığın artmış olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, steroidler mutlak endikasyonlarda, uygun doz ve süreyle kullanılmalı, hastalar düzenli takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Glukokortikoid, osteoporoz, avasküler nekroz

Glukokortikoidler uygun terapötik dozlarda immunsupresif ve antiinflamatuvar etki gösteren ilaçlardır. Glukokortikoid kullanımı sırasında birçok yan etki ile karşılaşılmaktadır (1). Osteoporoz kemik metabolizması üzerine bilinen ve yaygın görülen bir yan etkisi iken, avasküler nekroz daha nadir bir yan etkisidir (2, 3).

Osteonekroz, kemik kanlanmasıyla tekrarlayan aralıklarla veya tam kesilmesi sonucunda kemik iliği ve kemik elementlerinin ölümü olarak tanımlanmaktadır. Osteonekroz idiyopatik veya sekonder, post-travmatik veya travmatik olabilir. Osteonekroz herhangi bir eklemde meydana gelmekle birlikte çoğunlukla el bileği eklemlerinde, femur başı, femur kondili ve humerus başında görülür. Femur başındaki kollektoral dolaşım genellikle sınırlıdır. Kanlanmanın bozulması epifizin önemli oranda nekrozu ile sonuçlanır. Kalça travmatik osteonekrozlu geniş hasta gruplarında alkol ve/veya glukokortikoid kullanımı %60-90 oranındadır. Glukokortikoidlerin risk oluşturmada doza ve alım süresine bağlıdır. Toplamda 2000-4000 mg üzerinde aralıksız prednizon alımının osteonekroz gelişimi için eşik değeri olduğu kabul edilmektedir. Ancak düşük doz glukokortikoid

alımlarından sonra da femur başında osteonekroz geliştiği rapor edilmiştir (4, 5).

Osteoporoz, glukokortikoidlerin büyük oranda önlenemeyen ve iyi bilinen bir yan etkisidir. Sistemik glukokortikoidler kemik yıkımını hem direkt hem de indirekt yoldan etkiler, büyüme hormonu salınımını baskırlar, İnsülin Like growth faktör I (IL-GF I) sentezini inhibe ederler. Büyüme faktörlerinin inhibisyonu sonucunda osteoblastların sayısı ve aktivitelerinde azalma olur. Osteoklastlar direkt olarak aktive olur. Diğer yandan barsak mukoza hücrelerinden kalsiyum emilimi azalır. Böbreklerden kalsiyum ve fosfat atılımı artar. Böylece gelişen hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Kemik yeniden yapılanma hızı artar, ancak osteoblastlar baskılandığı için yetersiz kemik yapımı söz konusudur. Sonuçta kemikte rezorpsiyonu ve osteoporoz gelişir. Bu etkiler doz ve süreye bağımlı olup, yüksek doz ve uzun süreli uygulamalarda etki artar (3, 6, 7, 8, 9).

Bu yazıda atopik dermatit nedeni ile uzun süre ve kontrolsüz glukokortikoid kullanımına bağlı sağ femur başı osteonekrozu ile birlikte yaygın dorsal ve lomber vertebralarda manifest osteoporoz tespit edilen bir olgu nedeniyle glukokortikoidlerin kemik metabolizması üzerine olan yan etkilerini ve korunma yöntemlerini sunmayı amaçladık.

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr. Özcan Hız

YYÜ Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD. Van.

Olgu

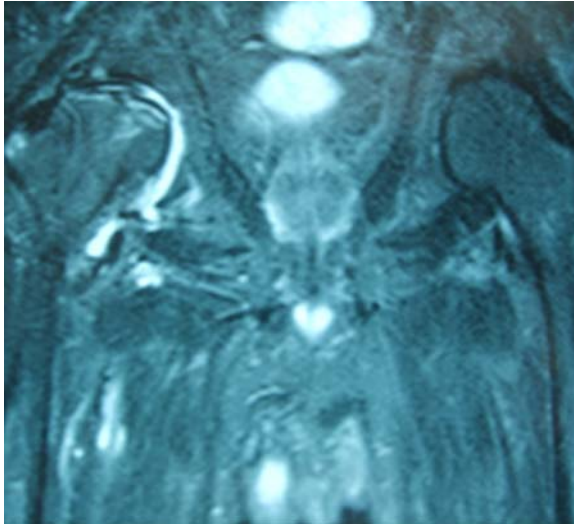
62 yaşında erkek hasta, atopik dermatit tanısı ile dermatoloji kliniğinde yatmakta iken sağ kalça, sırt ve bel ağrısı şikâyeti de bildirmesi üzerine istenen konsültasyon sonucunda kliniğimize yatırıldı. Hastanın öyküsünde, 15–20 yıldır yaygın cilt kaşıntısı nedeni ile çeşitli merkezlere başvurduğu ve atopik dermatit tanısı ile adını bilmediği kremler, antihistaminik ilaçlar ve dozunu tam hatırlamadığı kortikosteroid tedavisi verildiği öğrenildi. Hasta, 2004 yılında YYÜ Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği'ne başvurduğunu ve kendisine prednol 16 mg/gün tedavisinin 2 hafta kullanması önerildiğini ancak ilacı kesince kaşıntısının tekrar ortaya çıkması üzerine ilacı doktoruna danışmadan sürekli kullandığını bildirdi. Hasta kliniğimize yatmadan önce dermatoloji kliniğinde prednol 16mg/gün tedavisi alıyordu. Hastanın, bu süre içinde kalsiyum, D vitamini ya da kemik metabolizmasını olumlu yönde etkileyen herhangi bir medikal ya da egzersiz tedavisi almadığı öğrenildi. Hastanın sorgusunda son 3–4 yıldır özellikle oturmakla ve yürümekle artan sırt ve bel ağrısının ortaya çıktığı ve ağrının zaman zaman gece de olduğu, 2 yıl kadar önce de sağ kalça bölgesinde ağrısının ortaya çıktığı ve son 6 aydır ağrısının arttığı ve yürümekte zorluk çektiği öğrenildi. Ağrı sorgulamasında bel, sırt ve sağ kalça ağrısının hareketle ve oturmakla arttığı, özellikle sırtüstü bacaklarını karnına çekerek yattığında ve sıcakla ağrılarının azaldığı, kalça çevresindeki ağrısının bacak ön yüzünden dizine kadar yayıldığı tespit edildi. Hasta her gece birkaç kez ağrı nedeni ile uyandığını ve bu yüzden uyku düzeninin bozulduğunu bildirdi. Hastanın yapılan fizik muayenesinde atopik dermatite bağlı yaygın cilt lezyonları tespit edildi. Sistemik muayenesinde anormal bir bulguya rastlanmadı. Fizik muayenesinde; Hasta hafif öne eğilerek kısa adımlarla ve sağ tarafına daha az yük vererek sol elinde baston kullanarak antajik yürüyordu. Otuz metre kadar yürümekle şiddetli sağ kalça ağrısının ortaya çıktığını ve 50 metreden sonra bel-sırt ağrısının da başladığını ve yürümede çok zorluk çektiğini belirtti. Hasta 10 basamaklı merdiveni trabzanı tutarak ve zorlanarak çıkabildi. Baş öne fleksiyonda omuzlar hafif protraksiyonda duruyordu. Boyun hareketleri her yöne hafif kısıtlı ve ağrılı idi. Dorsal kifoz belirgin artmış lomber lordoz düzleşmişti. Dorsal ve lomber vertebra prosesus spinozuları presyonla her düzeyde belirgin ağrılıydı. Bel hareketleri her yöne ağrılı ekstansiyonda hafif kısıtlıydı. El parmak zemin mesafesi 10 cm, modifiye bel schober'i 19 cm

tespit edildi. Düz bacak kaldırma ve laseque testleri bilateral negatifti. Sağda gluteus maksimus ve gluteus medius kaslarında inspeksiyonla ve palpasyonla atrofi tespit edildi. Trendelenburg testi bilateral negatifti. Sağ kalça fleksiyonu aktif 90° pasif 110° derece, ekstansiyon aktif 0° pasif 5°, iç rotasyon aktif 15° pasif 25°, dış rotasyon aktif 25° pasif 30°, abduksiyon aktif 25° pasif 30°, abduksiyon aktif 25° pasif 30° ölçüldü. FABER ve FADİR testleri sağ kalçada pozitif bulundu. Sağda Thomas testi ile 10° fleksiyon kontraktürü tespit edildi. Spina iliaka anterior superior ile iç malleol arasında ölçülen bacak boyu sağda 2 cm kısa ölçüldü. Sol kalçanın muayenesi normal sınırlardaydı. Hastadaki bu bulgular eşliğinde 1-Malignite, 2-Sekonder Osteoporoz (steroid bağli), 3-Spondiloartroz, 4-Sağ Koksartroz, 5-Sağ kalça avasküler nekroz ön tanıları düşünüldü. Hastanın dorsal ve lomber direk grafilerinde farklı derecelerde yükseklik azalmaları tespit edildi. Dorsal kifoz açısı 70° ölçüldü. Lomber lordoz düzleşmişti. Kalça direk grafisinde sağda eklem aralığı ileri derecede daralmış femur başı kompresyona uğramış ve düzensiz görünümündeydi. Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde; Femur Boynu T skoru: -5.55, Z skoru: -3.69, L1-L4 AP Spine T skoru: -3.62, Z skoru: -3.43 olarak ölçüldü. PTH, ALP, SGOT, SGPT, GGT, Sedimentasyon, CRP normal sınırlarda tespit edildi. 25OH D Vit: 45mcg, kalsiyum/kreatinin oranı: 0.12, deoksipiridinolin: 30.2nm, spot idrarda Ca: 24.61mg/dl, spot idrarda kreatinin: 33.49mg/dl, serum Ca: 8.46mg/dl, kortizol: 4.32Mg/dl, total testosteron: 164mg/dl olarak ölçüldü. Malignite taraması için istenen tümör markerleri negatif geldi. Periferik yayma, protein elektroforezi normal, Bence-Jones proteini negatif, gaitada gizli kan negatif bulundu. Hemogramda; WBC: 16200 ve nötrofil hakimiyeti (% 91.5), ayrıca lenfopeni (% 5.7), eosinopeni (% 0.3) mevcuttu. Hastadaki bu kan tablosu kortikosteroid kullanımı ile uyumlu kabul edildi. Akciğer grafisinde hafif düzeyde ateletazik değişiklikler tespit edildi. Tüm batin ultrasonografisi normal tespit edildi. Yaygın dorsal ve lomber vertebra fraktürlerini malignite açısından değerlendirmek için dorsal ve lomber vertebral Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapıldı. Ancak primer ya da metastatik malignite düşündürecek bulguya rastlanmadı ve osteoporotik fraktür olarak değerlendirildi (Resim-1).

Sağ kalça ağrısı nedeniyle istenen direk grafisindeki patolojinin ayırıcı tanısı (koksartroz, geçirilmiş kırık ve avasküler nekroz) için istenen



Resim 1. Lomber MRG: osteoporotik fraktürler



Resim 2. Kalça MRG: sağda avasküler nekroz

sağ kalça MRG'si avasküler nekroz ile uyumlu geldi (Resim- 2).

Fizik muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde hastaya düzensiz ve kontrolsüz steroid kullanımına bağlı manifest osteoporoz ve sağ kalça avasküler nekroz tanısı konuldu. Dermatoloji kliniği ile görüşüldü ve steroid kullanımı kesildi. Hastaya Alendronat 70 mg:1x1/haftada bir gün, aktif D vitamini: 0.5mcg/gün ve elementer kalsiyum:1gr/gün başlandı ve kalsiyum destekli diyet verildi. Hastaya kliniğimizde yattığı süre içinde günde 2 kez bel, sırt ve kalça bölgesine TENS tedavisi

uygulandı. Sırt kaslarını ve kalça çevresi kasları güçlendirmek için aktif-asistif egzersizler başlandı. Lumbosakral çelik balenli korse verildi. Hastaya walker ile yürüme egzersizleri, yatakta, sandalyede ve ayakta denge ve koordinasyon egzersizleri, paralel barda yük aktarma egzersizleri başlandı. Hastanın şikâyetleri 3 haftalık tedavi sonrasında %50 azalma gösterdi. Hasta sol elinde baston ile yürür, merdiven inip çıkabilir ve günlük aktivitelerinde hafif derecede yardım alır durumda taburcu edildi.

Tartışma

Osteoporoz yaşlı bireylerin özellikle postmenopozal kadınların hastalığıdır. Sıklıkla sessiz giden bu hastalık % 30-60 oranında sekonder sebeplere bağlı ortaya çıkarken, erkeklerde bu oran % 64'e kadar çıkmaktadır (9, 10).

Erkeklerde sekonder osteoporozun sebepleri alkolizm, glukokortikoid kullanımı ve hipogonadizimdir. Glukokortikoidler erken tedavi döneminde hızlı kemik kaybına neden olmaktadır; 3 aydan daha kısa süre tedavide dahi kemik mineral yoğunluğunda % 10-20 azalma bildirilmiştir Yan etkileri azaltmak için kullanılan gün aşırı tedavi ve düşük doz (<7.5mg/gün) glukokortikoid tedavisi ile de klinik olarak anlamlı kemik kayıpları tespit edilmiştir (11, 12). Hansen M. Ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada romatoid artritli hastalarda günlük 6 mg veya kümülatif dozun 2160 mg olduğu olgularda kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit etmişlerdir (13). Olgumuz da uzun süre ve takipsiz yüksek doz glukokortikoid kullanımı dışında sekonder osteoporoz nedenlerine rastlanmadı. Yaşı da göz önüne alındığında hastanın uzun süredir steroid kullanması ve sedanter yaşam tarzının osteoporoz oluşumuna neden olduğu kanaatindeyiz. Ancak aile hikayesini tam olarak alamamak da tüm dorsal ve lomber vertebralarda fraktür meydana gelmiş olması genetik yatkınlığı da düşündürmektedir. Steroid osteoporozu tedavisinde çeşitli antirezorptif ilaçlar, D vitamini ve kalsiyum kullanılmaktadır (14, 15, 16). Ancak hastamız steroid kullanımı sırasında koruyucu hiçbir tedavi almamıştır.

Femur başı avasküler nekrozu (FBAVN) vasküler desteğin kaybına bağlı bölgesel kemik dokusunun ölümü ya da nekrozu olarak tanımlanmaktadır. FBAVN oluşumuna yol açan birçok hastalık bildirilmiş ve çok sayıda teori üzerinde durulmuştur. Kortikosteroid kullanımı, alkol, hemoglobinopatiler, disbarizm, depo hastalıkları FBAVN'ye yol açarlar (4, 17). Bunların arasında steroid kullanımının neden

olduğu osteonekroz önemli bir grubu oluşturur. Kullanılan steroidin dozu ve kullanım süresinin avasküler nekroz gelişimindeki rolü halen tartışılmaktadır (4). Bununla birlikte literatürde inhaler steroid kullanımına bağlı gelişen femur başında subkondral fraktür bildiren olgu sunumları da vardır (18).

Steroid kullanılan hastalıklarda farklı FBAVN yüzdeleri ile karşılaşılması steroidlerin her zaman aynı mekanizma ile osteonekroz yapmadıklarını düşündürmektedir. Yağ embolilerinin kemik içi arteriollerde birikerek tıkanmaya yol açabileceği, pıhtılaşma bozuklukları veya kompartman sendromuna benzer kemik içi basınç artışı ile avasküler nekroz oluşumuna neden olabileceği görüşleri üzerinde en çok durulan teoriler olmuştur (19, 20).

Steroid kullanan hastaların immun sistemleri genellikle bir şekilde etkilenmiştir. Bu hastalarda immun yanıtta olan değişimler sonucunda vaskülitik lezyonlar görülme ihtimali zaten mevcuttur. Bu nedenle birçok olguda altta yatan hastalığın mı yoksa kullanılan steroidin mi avasküler nekroza yol açtığı halen şüphelidir. Hastamızda uzun süreli oral steroid kullanımı ile birlikte immunité bozukluğu ile ilgili olabilecek atopik dermatit hastalığının mevcut olması osteoporoz ve avasküler nekroza yatkınlığın artmış olabileceğini düşündürebilir.

Sonuç olarak; kortikosteroidler düzensiz ve doktor kontrolü olmadan kullanılmamalıdır. Özellikle immun sistemi etkileyecek hastalığı olanlarda kortikosteroid kullanımına daha fazla özen gösterilmelidir. Mümkün olan en düşük doz ve en kısa süre kullanılmalıdır. Kortikosteroidlerin kemik metabolizması üzerine olan yan etkileri her zaman göz önünde bulundurulmalı ve profilaktik olarak kalsiyum ve D vitamini desteği sağlanmalı, hastalar özellikle dorsal bölgedeki kasları güçlendirici egzersiz programına alınmalıdır. Altı aydan daha uzun süre kortikosteroid kullanması gereken hastalara düzenli aralıklarla fizik muayene ve kemik metabolizmasına yönelik tetkikler yapılmalıdır.

Concurrence Of Right Hip Avascular Necrosis And Manifest Osteoporosis As A Result Of Long Term Glucocorticoid Use: Case Report

Abstract:

Many adverse effects can be seen with the use of glucocorticoids. While osteoporosis is a very common side effect of bone metabolism, avascular necrosis is a rare side effect of glucocorticoid use. High doses and long term steroid use increase the incidence of side effects.

In this study, a male patient having osteoporotic fracture in multiple dorsal and lumbar vertebrae and avascular necrosis in the right proximal femur due to uncontrolled glucocorticoid usage for fifteen years with atopic dermatitis diagnosis is presented. The fact that our patient has atopic dermatitis disease, which may be related to immune system disorder as a result of long term steroid usage, makes us think that avascular necrosis liability may have increased. As a result, steroids have to be used in appropriate doses and periods in absolute indications and the patients must be followed up regularly

Key words: Glucocorticoid, osteoporosis, avascular necrosis

Kaynaklar

1. Fardet L, Kassas A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *Drug Saf.* 2007; 30(10):861-81.
2. Canalis E, Mazziotti G, Guistina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis Int.* 2007; 18(10):1319-28.
3. Deogelaer JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms and therapeutic approach. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006; 32(4):733-57.
4. Michael D. McKee, James P. Waddell, Patricia A. Kudo, Emil H. Schemitsch, Robin R. Richards. Osteonecrosis of the femoral head in men following short-course corticosteroid therapy: a report of 15 cases. *CMAJ.* 2001; 23:164(2).
5. Bekler H, Uygur AM, Gökçe A, Beyzadeoğlu T. Steroid kullanımının femur başı avasküler nekrozu patogeneziindeki yeri: Deneysel hayvan modeli. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2007; 41(1):58-63.
6. Yalçın P. Glukokortikoid osteoporozu. *Romatizma.* 2000; 15(2):145-150.
7. Legrand E, Audran M, Guggenbuhl P, Levasseur R, Chalès G, MGF, Chappard D. Trabecular bone microarchitecture is related to the number of risk factors and etiology in osteoporotic men. *Microsc Res Tech.* 2007; 70(11):952-9.
8. Devogelaer JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms and therapeutic approach. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006; 32(4):733-57.
9. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(1):2008-14.
10. Woolf AD. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19(4):370-5.
11. Shah SK, Gecys GT. Prednisone-induced osteoporosis: an overlooked and undertreated

- adverse Effect. *J Am Osteopath Assoc.* Nov; 2006; 106(11):653-7.
12. Karkoulas K, Charokopos N, Kaparinos A, Sampsonas F, Tsiamita M, Spiropoulos K. Aseptic femoral head necrosis in a patient receiving long term courses of inhaled and intranasal corticosteroids. *Tuberk Toraks.* 2007; 55(2):182-5
 13. Saviola G, Abdi Ali L, Shams Eddin S, Coppini A, Cavalieri F, Campostrini L, Sacco S, Bucci M, Cirino G, Rossini M. Compared clinical efficacy and bone metabolic effects of low-dose deflazacort and methyl prednisolone in male inflammatory arthropathies: a 12-month open randomized pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(6):994-8.
 14. Hansen M, Podenphant J, Florescu A, Stolenberg M, Borch A, Kluger E, Sørensen SF, Hansen TM. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58(11):713-8.
 15. Compton JE. Emerging consensus on prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007; 9(1):78-84.
 16. Duynendak M, Naunton M, Atthobari J, van den Berg PB, Brouwers JR. Corticosteroid-induced osteoporosis prevention: longitudinal practice patterns in The Netherlands 2001-2005. *Osteoporos Int.* 2007; 18(10):1429-33.
 17. Jacobs JW, de Nijs RN, Lems WF, Geusens PP, Laan RF, Huisman M, Algra A, Buskens E, Hofbauer LC, Oostveen AC, Bruyn GA, Dijkmans BA, Bijlsma JW. Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis with alendronate or alfacalcidol: relations of change in bone mineral density, bone markers, and calcium homeostasis. *J Rheumatol.* 2007; 34(5):1051-7.
 18. K Loddenkemper, C Perka, G-R Burmester, F Buttgereit. Coincidence of asymptomatic avascular necrosis and fracture of the femoral neck: a rare combination of glucocorticoid induced side effects. *Ann Rheum.* 2002; 61:665-666.
 19. Drigo I, Saccari A, Barbi E, Bartoli F, Decorti G, Ventura A. Osteonecrosis of the hip after short courses of oral and inhaled steroids in a child with an increased number of glucocorticoid receptors. *Eur J Pediatr.* 2006; 165(12):913-5.
 20. George Kwok Chu Wong, ai Sang Poon, Kwok Hing Chiu. Steroid induced avascular necrosis of the hip in neurosurgical patients: Epidemiological study. *ANZ J. Surg.* 2005; 75:409-410.