

Ektopik Ossifikasyon

Dr. Fusun KALAYCIOĞLU*
Dr. Münir K. KARAKAYA**
Dr. Önder KAYHAN***

ÖZET

Rehabilitasyon amacıyla kliniğimize yatırılan, I. motor nöron lezyonu bulunan hastalarda oldukça sık rastlanması nedeniyle Ektopik Ossifikasyon ile ilgili literatür gözden geçirildi.

SUMMARY ECTOPIC OSSIFICATION

This is a review of the literature on Ectopic Ossification which is a relatively common manifestation in the patients with upper neuron lesions who have been admitted to our clinic for rehabilitation.

Ektopik ossifikasyon, normalde kemikleşmeyen yumuşak dokularda yeni kemik formasyonu ile karakterize biyolojik bir olaydır¹⁻². Bu yeni kemik histolojik olarak lamellar kemiğe eşitir.

Literatürde ektopik ossifikasyona değişik isimlerle rastlanmaktadır. İlk defa 1740'da Cöppnig ve 1741'de Freke tarafından rapor edilmiştir. Dejerine ve Ceillier yeni kemiğin yerleşim yerinin, iskelet sistemine komşu fakat onun bir devamı olmadığı görüşünden hareket ederek

olayı "Paraosteoarthropathy" olarak adlandırmışlardır. Soule tarafından önerilen "Neurogenic ossifying fibromyopathy" patolojik açıdan uygun gibi görülmekle birlikte olayın bazı nörofaktörler tarafından başlatılan, kas fibrillerinin primer bir hastalığı olduğu izlenimini vermektedir. Miller ve O'Neil olaya "Paraplejide Myositis Ossificans" adını vermişlerdir. Bundan da kas fibrillerinin inflamatuvar bir hadisesi anlaşılmaktadır. Oysa Adams, Denny Brown ve Pearson³ inflamasyonun olduğuna dair kesin bir delil bulunmadığını belirttiler. Olay literatürde "Yumuşak doku ossifikasyonu", "Nörojenik osteoma", "Paraartiküler ossifikasyon" ve "Pseudomalign osteoma" isimleriyle de anılmaktadır. Berrol ise nöromusküler ve kronik hastalıklarda görülen ossifikasyonun "Heterotopik ossifikasyon" olarak adlandırılması gerektiğini savunmaktadır⁴. Aynı terim Krusen ve arkadaşları⁵ ve Hassard¹ tarafından da kullanılmaktadır. "Ektopik ossifikasyon" etyoloji ve patogenezi bilinene kadar en iyi terim gibi görünüyör⁶.

(*) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi, Rehabilitasyon Kürsüsü Asistanı

(**) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi, Rehabilitasyon Kürsüsü Öğretim Üyesi

(***) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi, Rehabilitasyon Kürsüsü Asistanı

SINIFLAMA

1960'dan önceki yayınlarda travmatik ektopik ossifikasyonla nöromüsküler lezyonlara bağlı olanlar birbirinden pek ayrılmamıştır. Oysa ektopik ossifikasyon şöyle sınıflandırılabilir:

A. Konjenital

Fibrodysplasia ossificans progressiva

B. Edinsel

1. Posttravmatik ektopik ossifikasyon

2. Nöromüsküler bozukluklara bağlı ektopik ossifikasyon

a- Beyin lezyonları (intrakranial serebral kontüzyon, serebrovasküler akse-dan, epidemik ensefalit)

b- M. spinalis lezyonları (M. spinalis yaralanması, myelomeningosel, poliomyelit)

c- İnfeksiyonlar (Tetanoz)

3. İdiopatik ektopik ossifikasyon.

ETİYOLOJİ

Ektopik ossifikasyon olayını açıklamak üzere pek çok görüş ortaya atılmıştır. Gözlemler travmayı takiben yeni kemiğin iki ayrı hücre popülasyonundan doğduğunu göstermektedir:

1. Önceden mevcut kemik dokusu ile temas sonucu oluşan osteojenik potansiyelli, periostal, endostal ve stromal bağ dokusunda bulunan, anında (hemen) etki oluşturan hücreler.

2. Endomisyumun mezenşimal hücrelerindeki, bazı uyarıcı mekanizmalar sonucu proliferen olan, osteoblastlara dönüşen ve kemik matriksi oluşturan, yavaş etki gösteren hücre popülasyonu.

Major travma yokluğunda endomisyumdaki mezenşimal hücreleri aktive eden çeşitli faktörler olduğu düşünülmüştür. Lokal kas nekrozu, dokularda büyük olasılıkla protein olan bir maddeyi açığa

çıkartır, bu da ossifikasyonu başlatır. Curran ve Collins'in yaptığı detaylı çalışmalara rağmen nöromüsküler bozukluğu olan hastalarda ektopik ossifikasyonu başlatacak kimyevi bir faktör izole edilememiştir. Doku hipersensitivitesi veya hipoproteinemiye bağlı interstisyel ödem veya otonomik fonksiyon bozukluğuna neden olan travmatize spinal kordun columna intermediolateralisinin irritabilitesi dokuların direncini azaltabilir. Ödemli dokuların azalmış direnci, yapısal bir dağılma-yol açmadan dokunun canlılığını etkileyerek patolojik kalsifikasyonu başlatabilir. Hardy ve Diskinson, ödem ve hipoproteineminin Damanski tarafından önerilen önemli rolünü ispatlayamadılar. Doku hipersensitivitesi ve/veya otoimmünitenin de rolü olabileceği düşünüldü. Hemoglobin ve myoglobin kompleks protein parçacıklarında endomisyumdaki proliferasyonu aktive edebilirler.

Bazı durumlarda endomisyumdaki mezenşimal hücrelerin aktivasyon ve proliferasyonu amorf kalsiyumun depolanmasından sonra sona erebilir. Uygun stimulus varlığında ise progenitor mezenşimal hücreler osteoblast ve kondroblastlara dönüşebilir; bunlar da ossifikasyon için gerekli kemiksel ve kıkırdaksal matriksi yaparlar.

KLİNİK BULGULAR

Nörolojik lezyonlara bağlı ektopik ossifikasyon, çoğunlukla bu hastaların başka nedenlerle çekilen radyogramlarında tesadüfi olarak bulunur. Fakat pelvis, kalça ve diz grafilerinin daha sık çektilmesiyle sıklıkla saptanabilirler.

Spinal kord yaralanmalı hastalarda rapor edilen ektopik kemik formasyon oranı % 16-53 arasında değişmektedir^{1,2,7,8}.

Nörolojik hadiselerde ektopik ossifikasyon hemen daima pelvisin üst kısmı ile

diz arasında gelişir^{2.5}. Prospektif röntgenografik araştırmalar en çok görüldüğü yerin kalça ve diz olduğunu göstermiştir^{1.8.9}. Daha seyrek olarak omuzlar, dirsekler ve omurgada da görülmektedir^{7.8}. El bileği, ayak bileği, metakarpofalangeal veya interfalangeal eklemler gibi orta veya küçük eklemler çevresinde ortaya çıkışına rastlanmamıştır². Ektopik ossifikasyon her zaman lezyon seviyesinin altında bulunmuştur^{2.5.7}.

Sıklıkla olayın başlangıcından 4-10 hafta sonra görülür. En erken ortaya çıkışı 19 gün olarak Hardy ve Dickinson tarafından rapor edilmiştir. Gelişme 6-14 ay sürer. Gelişme tamamlandıktan sonra büyüklüğü değişmez^{2.3}.

Hastaların çoğunda rastlantı sonucu saptanan kemik klinik bulgu vermez. Aşırı kemik gelişiminde ise hareket açıklığında kısıtlılık ve ankiloz gelişir. Olguların % 3-8'inde^{2.8} ortaya çıkan ekstraartiküler ankiloz olayın en ağır komplikasyonudur. Eklem hareket kısıtlılığı fonksiyonel bozukluğa neden olur. Ektopik ossifikasyon ve uzvun mobilitesinin azalması baskı yaralarının ortaya çıkışına predispozan gibi görünmektedir⁶. Kalça eklemi çevresinde ortaya çıkan yeni kemik oluşumu eklem hareket açıklığında kısıtlılığa neden olmakta, bunun sonucunda ishium daha fazla baskıyla karşılaşmakta, eşit olarak dağılmayan ağırlık neticesi karşı tarafta decubitus ülseri ortaya çıkma olasılığı artmaktadır¹.

Erken devrelerde lokal şişlik, ödem ve eritem görülebilir. Bu sıklıkla tromboflebitle karıştırılabilir^{1.2}. Ödem geriledikçe derin dokularda sert kemik kitleleri palpe edilebilir.

LABORATUVAR TETKİKLERİ

Ektopik ossifikasyonun tanı ve değerlendirilmesinde laboratuvar verilerinin

bir değeri olmadığı düşünülmektedir. Rutin kan kimyası, serum kalsiyum ve inorganik fosforun bir değeri yoktur^{10.11}. Serum alkali fosfataz bazı yazarlar tarafından normal¹, bazı yazarlar tarafından yüksek^{8.10} olarak rapor edilmiştir. Yüksek alkali fosfataz aktif kemik metabolizmasının işaretçisi olduğu halde, normal seviyelerde oluşu daima olayın stabilizasyonunu göstermez. Yapılan bazı çalışmalar yeni kemik aktivasyondayken alkali fosfatazın yüksek olduğunu, kemikleşme sona erdiğinde normale döndüğünü göstermiştir^{2.10}. Rossier ve arkadaşları¹² ektopik lezyonun büyüklüğü ile alkali fosfataz seviyesi ve alkali fosfatazın yüksek kalış süresi arasında direkt ilgi buldular.

RADYOLOJİK BULGULAR

Lokal ısı artımı, eritem, şişlik ve hafif hareket kısıtlılığının görülebildiği başlangıç fazında radyogramlar normal olabilir. 2-3 haftada kemiğe komşu yumuşak dokuda, floküle, kesif, düzensiz depositler görülebilir. 6-8 ay veya daha uzun süre sonra olan matürasyon devresinde ise trabakulasyon iyice gelişir ve yeni kemik dansitesi daha homogen olur. Olguların çoğunda 12-18 aydan sonra ektopik kemik daha fazla büyümür. Histolojik olarak ektopik kemik ve bu devrede lamellar kemiğe eşittir. Komşu kemiklerde osteoporoz olduğu Dejerine ve Ceillier tarafından rapor edilmiştir. Diğer bir çalışmada ise olguların yaklaşık % 50'sinde lumbosakral vertebra, kalça ve diz eklemlerinde osteoporoz saptanmıştır².

Radyonükleer kemik sintigrafinin, ektopik ossifikasyonun erken saptanmasında büyük ölçüde yardımcı olduğu bulunmuştur. Çeşitli olgularda serum alkali fosfataz yüksekliği ile Diphosphonate sintigrafisi paralellik gösterir. Bazı

olgularda diphosphanate sintigrafilerinde "uptake" artışı radyografik bozukluklardan önce tespit edilmiştir. Radyogramlar ve kemik sintigrafileri ektopik kemik tanımında güvenilir kaynaklar olarak kabul edilir. Alkali fosfataz seviyesi ise kemikleşme olayının aktivasyonunu tespitite yardımcı olabilir. Ektopik kemik matüritesinin tespitinde tek bir kemik sintigrafinin yeterli olmadığı, bir seri sintigrafinin güvenilir bilgi vereceği görüşüne varılmıştır^{2, 12}. Seri kemik sintigrafileriyle saptanan "uptake" oranı giderek düşme gösterirse kemik kitlenin olgunluğa eriştiği sonucuna varılabilir. Kısaca ektopik ossifikasyon isotop sintigrafileriyle röntgenle saptanamadığı erken devrede saptanabildiği gibi, olgunluk saptanması da bu yolla yapılabilmektedir⁷. Bazı kliniklerde ^{99m}Tc pyrophosphate ile yapılan kemik sintigrafiler rutin tam metodu olmuştur¹³.

Angiografinin, ektopik ossifikasyonun özellikle aktif devresinde neoplastik kemik formasyonlarından ayırılmasında yararlı olacağına inananlar bulunmaktadır¹⁴.

Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ektopik ossifikasyonun gelişim devrelerine göre şöyle sıralanabilir (Tablo: 1).

AYIRICI TANI

Genellikle güç değildir. Ancak erken devrelerdeki klinik bulgular hematoma, tromboflebit, periostit, osteomyelit veya neoplazm düşündürülebilir. Kötü huylu tümörlerden ayırımı bazen güç olabilir. Ektopik ossifikasyonda başlangıçtaki devamlı olmayan ağrı ve giderek azalan ödeme karşılık osteosarkomdaki ağrı devamlıdır ve ödem giderek artar. Ayırıcı tanıda radyolojik bulgular ve biyopsi sonuçlarından yararlanılır.

"STAGE"	KLİNİK ve LABORATUVAR BULGULAR	RADYOLOJİK BULGULAR
I Akut	Lokal ısı artımı, eritem, ödem. Hafif hareket kısıtlılığı. Sedimentasyon süratinde, serum alkali fosfataz ve kreatin fosfokinaz seviyesinde yükseklik.	Bu devrede normal olabilir. Yumuşak dokuda dansite artışı, trabekülasyonuz, atılmış pamuk görünümünde yeni kemik formasyonu vardır. Kemik sintigrafi-radyoisotop "uptake"inde artış gösterir.
II Subakut	Lokal ısı artımı devam edebilir. Eritem ve ödem olmayabilir. Düzensiz kemik kütleler palpe edilebilir. Sedimentasyon genellikle yüksektir. Serum alkali fosfataz ve kreatin fosfokinaz yüksek veya normal olabilir.	Atılmış pamuk görünümündeki yeni kemik alanları daha az, olgun trabeküllü kemik daha belirgindir. Kemik sintigrafi radyoisotop "uptake" inde artış gösterebilir.
III Kronik	Lokal ısı artımı, eritem ve ödem genellikle görülmez. Hareket kısıtlılığı belirgindir. Kemik kitle palpe edilir. Serum alkali fosfataz, kreatin fosfokinaz ve sedimentasyon genellikle yüksektir.	Atılmış pamuk görünümü kaybolmuş, yerini olgun trabeküllü kemik almıştır. Aralıklarla çekilen bir seri radyogramlarda değişme olmayabilir. Kemik sintigrafi-radyoisotop "uptake" oranında giderek azalma görülür.

Tablo: 1— Ektopik Ossifikasyonun Gelişim Devrelerine Göre Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları

TEDAVİ

Ektopik ossifikasyonun tedavisi de etyolojisi gibi tam açıklığa kavuşmamıştır. Ortaya çıkışını önleyici, başladıktan sonra durdurucu bir metod henüz bilinmemektedir. Paraplejik hastaya yaptırılan pasif hareketlere ve döner yatak travmasına bağlı olarak gelişebileceğini söyleyenler varsada bunlar hasta için öylesine önemlidir ki kesin olmayan bir şüphe nedeniyle uygulamalarından vazgeçilemez. Damanski pozitif nitrojen balansının korunması, ödem, baskı yararı ve üriner infeksiyonların önlenmesinin ektopik ossifikasyonun gelişmesini engelleyeceğini söyler.

Olguların çoğunda inaktivitenin, seçilmesi gereken tedavi yolu olduğunda birleşen görüşler vardır. Aktif posttravmatik ektopik ossifikasyonlu hastalarda pasif hareketlerden kaçınılmalıdır. Geç devrede ağrı sınırında aktif assistif egzersizler verirler. Posttravmatik ektopik ossifikasyonda kısa dalga diaterminin sık kullanımının hiperemi yaratarak kalsifiye matriksin absorpsiyonunu kolaylaştırdığı bazı yazarlar tarafından savunulurken, diğerlerince ultrason veya kısa dalga diaterminin bir faydası olmadığı kanısına varılmıştır⁸.

Meschan tarafından ektopik ossifikasyon gelişiminin erken devrelerinde radyasyon tedavisi önerilmiştir. Kullanılan dozun az olmasına rağmen radyoterapinin benign ektopik kemiği, malign bir lezyona çevirme olasılığı akıldan çıkarılmamalıdır.

Ektopik ossifikasyon, etkileyici radyolojik bulgu vermesine karşın çok ciddi semptomlar doğurmaz. Bu bir şanstır. Çünkü, bu kemik kitlelerinin cerrahi eksizeyonunu sıklıkla nüks izler^{14, 15}. Cerrahi girişim rehabilitasyonun engellendiği veya hastanın mobilitesinin etkilendiği ağır durumlarda endikedir. Spinal kordu

yaralanmış hastalarda yara iyileşmesinin kötü olması, infeksiyon ve sinus gelişim olasılığı, labil kan basıncı gibi nedenlerle cerrahi girişim hafife alınmaz.

Klinik, laboratuvar ve radyografik olarak kemikleşmenin aktivasyonuna ait bulgu varsa cerrahi girişimin nüksle sonlanma olasılığı büyüktür.

Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte deneysel çalışmalar disodium etidronate'ın ektopik ossifikasyon gelişimini ve özellikle cerrahi eksizeyonundan sonra tekrar oluşmasını önlemede etkili olduğunu göstermiştir⁸. Disodium etidronate ektopik ossifikasyonun tekrarını geciktiren veya kısmen önleyen başlıca terapötik ajandır.

Kısaca normalde kemikleşmeyen yumuşak dokularda yeni kemik formasyonu ile karakterize biyolojik bir olay olan ektopik ossifikasyonun etyoloji ve tedavisi henüz kesinlikle aydınlatılamamıştır.

KAYNAKLAR

1. HASSARD, G.H.: Heterotopic bone formation about the hip and unilateral decubitus ulcers in spinal cord injury. Arch. Phys. Med. Rehabil., 56 (8): 355-8, 1975.
2. KEWALRAMANI, L.S.: Ectopic ossification. Am.J. Phy. Med., 56 (3): 99-121, 1977.
3. ADAMS, R.D., DENNY BROWN, D., PEARSON, C.M.: Diseases of Muscle. A Study in Pathology. Third Ed. Harper and Row, New York, 1967, p. 503-508.
4. BERROL, S.: Letter: Myositis ossificans: A Problem of terminology, JAMA, 236 (6): 563, 1976.
5. KRUSEN, F.H., KOTTKE, F.J., ELLWOOD, P.M.: Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation. Second Ed. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 1971, p.570-571.

6. AEGERTER, E., KIRKPATRICK, J. A., Jr.: Orthopedic Diseases, Physiology, Pathology, Radiology, Third ed. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 1968, p. 876-887.
7. NAFTCHI, N.E., VIAU, A.T., SEIL, G.H.: Spinal cord injury: Effect of thyrocalcitonin on periarticular bone formation in three subjects. Arch. Phys. Med. Rehabilitation, 60 (6): 280-283, 1979.
8. STOVER, S.L., NIEMANN, K.M.: Disodium etidronate in the prevention of post operative recurrence of heterotopic ossification in spinal cord injury patient. J. Bone and Joint Surg., 58 (5): 683-8, 1976.
9. BURKE, D.C., MURRAY, D.D.: Handbook of Spinal Cord Medicine. The Mac Millan Press Limited, London, 1975, p.73-74.
10. FURMAN, R., NICHOLAS, J.J., JIVOFF, L.: Elevation of Serum Alkaline Phosphatase coincident with ectopic bone formation in paraplegic patients. J. Bone Joint Surg., 52-A: 1133-1137, 1970.
11. WHARTON, G.W., MORGAN, T.H.: Ankylosis in the paralyzed patient. J. Bone Joint Surg., 52-A: 105-112, 1970.
12. ROSSIER, A.B., BUSSAT, P.H., INFANTE, F.: Current facts on Paraosteopathy (POA). Paraplegia, 11: 36-78, 1973.
13. SUZIKI, Y., HISADO, K., TAKEDA, M.: Demonstration of myositis ossificans by ^{99m}Tc Phosphosphate bone scanning. Radiology, 111: 663-4, 1974.
14. YAGHMA, I.: Myositis ossificans: Diagnostic value of arteriography. Am. J. Roentgenology, 128 (4): 811-6, 1977.
15. RUSK, E.: Rehabilitation Medicine, Third Ed. Mosby Comp. St. Louis, 1971, p. 527.