



Legg-Calvé-Perthes hastalığı; etiyojoloji ve fizyopatoloji

Legg-Calvé-Perthes disease; etiology and physiopathology

Hakan Ömerođlu¹, Ulukan İnan²

¹TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Legg-Calvé-Perthes hastalığı, femur başı epifizinin arteriyel kan akımının bozulması sonucu özđün klinik ve radyolojik bulguların görüldüğü bir çocukluk yaş grubu hastalığıdır. En sık 4-8 yaş arası çocuklarda görülür ve erkeklerde kızlara göre 4-5 misli daha fazladır. Kalıtsal nedenler, kemik gelişme gecikmesi, kanda pıhtılaşma bozuklukları, Tip II kollajen mutasyonu, hiperaktivite/dikkat eksikliği, travma, pasif sigara içiciliği, hastalığın ortaya çıkmasında rolü olduğuna inanılan başlıca etkenlerdir. Ancak, hastalığın günümüzde muhtemelen birden fazla etkenin varlığında ortaya çıktığına inanılmaktadır. Belli başlı histopatolojik bulgular; sinovit, eklem kıkırdağının derin tabakalarında nekroz, kemik epifizde nekroz, rezorpsiyon ve yeni kemik oluşumu birlikteliği (rezorpsiyon daha baskın olmak üzere), büyüme plağında bozulma ve metafizyel değışikliklerdir.

Anahtar sözcükler: Legg-Calvé-Perthes hastalığı; etiyojoloji; fizyopatoloji

Legg-Calvé-Perthes disease is a childhood disorder in which specific clinical and radiological findings due to disruption in the arterial circulation of the capital femoral epiphysis are seen. It is most commonly seen in children between 4 and 8 years of age and is 4-5 times more common in boys than in girls. Hereditary influences, delay in bone maturation, blood coagulation abnormalities, type II collagen mutation, hyperactivity/attention deficit disorder, trauma, exposure to smoking are the main factors which are considered to correlate with the origination of the disease. However, it is currently believed that the origin is probably multifactorial. Synovitis, necrosis in deep layers of the articular cartilage, necrosis, resorption and new bone formation coupling (being the bone resorption more dominant) in the bone epiphysis, disruption in the physis and metaphyseal changes are the main histopathological findings.

Key words: Legg-Calvé-Perthes disease; etiology; physiopathology

Yüzyıldan fazla bir geçmişe sahip ve çocuk ortopedisinin hâlâ en fazla tartışmalı konularından birisi olan Legg-Calvé-Perthes hastalığı (LCPH), femur başı epifizinin kan akımının bozulması sonucu oldukça özđün klinik ve radyolojik bulguların ortaya çıktığı, femur başında ardışık olarak büyüme durması, osteonekroz, kemik rezorpsiyonu, yeni kemik yapımı ve yeniden şekillenme süreçleriyle seyreden ve iskelet gelişimi tamamlanana dek süregelen bir kalça sorunudur.^[1,2]

LCPH'de, nedeni ne olursa olsun, esas olarak femur başı epifizinin arteriyel kan akımı bozulmuştur.^[1,3,4] LCPH'de femur başı epifizinin venöz kan akımının da bozulmuş olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, bunun hastalığın birincil nedeni mi yoksa ikincil bir değışim

mi olduğu konusunda henüz tam bir aydınlanma sağlanamamıştır.^[1]

Bu derlemede, LCPH'nin tarihçesi, görülme sıklığı, etiyojoloji ve fizyopatolojisi klasik ve güncel bilgiler ışığında özetlenecektir.

TARİHÇE

LCPH, 1910 yılında birbirlerinden habersiz üç ayrı araştırmacı tarafından, daha önce rastlanılmayan farklı bir kalça sorunu olarak tanımlanmıştır. Çocuklarda femur başı epifizinde radyografik olarak görülen yapısal değışikliklere, ABD'den Arthur T. Legg^[5] daha önce geçirilmiş bir travmanın, Fransız Jacques Calvé^[6] literatürde daha önce tanımlanmamış

Tablo 1. LCPH'de evrelere göre histopatolojik bulguların özeti^[1]

- Erken evre
 - o Trabeküler kemik, kemik iliği ve femur başı eklem kırıkdağı derin tabakasında nekroz
 - o Kalınlaşmış eklem kırıkdağı
 - o Subkondral kırık
 - o Büyüme plağında hasarlanma
 - o Metafizyel değişiklikler
- Fragmentasyon (rezorpsiyon) evresi
 - o Damardan zengin granülasyon dokusu
 - o Artmış osteoklastlar ve kemik epifizde rezorpsiyon
 - o Kemik epifizin çevresinde encondral kemikleşmenin yeniden başlaması
- Yeniden kemikleşme evresi
 - o Yeni kemik oluşumu
- İyileşme evresi
 - o Normal yapıya dönüş

Tablo 2. LCPH'de proksimal femurdaki değişikliklerin fizyopatolojisinin özeti^[3,4]

- Eklem kırıkdağı
 - o Patoloji
 - ♦ Derin tabakalarda nekroz
 - o Sonuç
 - ♦ Kemik epifizin encondral kemikleşmesinde durma
 - ♦ Kemik epifizde asimetric büyüme olursa deformite
- Kemik epifiz
 - o Patoloji
 - ♦ Yoğun hücre ölümü
 - ♦ Artmış kemik rezorpsiyonu
 - ♦ Gecikmiş kemik yapımı
 - o Sonuç
 - ♦ Mekanik olarak zayıflama
 - ♦ Yüklenme ile femur başında deformite olasılığı
- Büyüme plağı
 - o Patoloji
 - ♦ Hasarlanma (klinikte yaklaşık %30)
 - o Sonuç
 - ♦ Büyüme durması
 - ♦ Coxa vara/breva
- Metafiz
 - o Patoloji
 - ♦ Büyüme plağının altında radyolusen alan (kırıkdağ? fibröz kırıkdağ? yağ nekrozu? damarsal çoğalma? fibrozis?)
 - o Sonuç
 - ♦ Büyüme plağı hasarı ile ilişkili değişiklikler?

ve bakteriyel enfeksiyon ile ilintisi olmayan bir tip kronik kalça artritinin, Alman Georg C. Perthes^[7] ise kalçadaki juvenil artrit deformans hastalığının neden olduğunu öne sürmüşlerdir. İsveç'li Henning Waldenström^[8] ise, 1909 yılındaki çalışmasında, çocuk kalçasındaki bu sorunu farklı ve tanımlanmamış bir sorun olarak değil de femur boynunda görülen ve eklem açılmayan bir tüberküloz odağı olarak tanımlamıştır.

GÖRÜLME SIKLIĞI

Görülme sıklığı, bölgesel ve etnik olarak farklılıklar göstermektedir. Literatürde 15 yaş altında bildirilen görülme sıklığı, yüz binde 0,4–29 arasında değişmektedir.^[9] Ülkemizdeki görülme sıklığını net olarak ortaya koyan bir veri bugün için elimizde bulunmamaktadır.^[2]

LCPH'nin en sık ortaya çıktığı yaş aralığı 4–8 yıl arası olup, erkeklerde 4–5 misli daha fazla görülmektedir.^[1,9] Yaklaşık her 10 çocuktan birinde tutulum iki taraflı olmakta, tek taraflı tutulumlarda sağ ya da sol tarafın tutulma olasılığı hemen hemen eşit olmaktadır.^[9]

ETİYOLOJİ

Günümüzde etiyojji için ortaya konabilecek en doğru yaklaşım, LCPH'nin genetik ve çevresel etkenlerin de içinde yer alabildiği ve birden fazla etkenin varlığında ortaya çıkan bir hastalık olduğu yönündedir.^[1,3,10] Günümüze dek üstünde çalışmalar yapılmış ve çocuklarda LCPH ile neden-sonuç ilişkisi olabileceği düşünülen etkenler şöyle özetlenebilir.

Kalıtıl Nedenler

Olgularda yaklaşık %4–8 arasındaki bir oranda pozitif aile öyküsü görülmektedir.^[9] Kalıtıl etkenlerin hastalık oluşumu üzerine doğrudan etkisi olduğu yönünde kuvvetli bilimsel kanıtlar bugün için elimizde yoktur.^[1]

Kemik Gelişme Gecikmesi/Geriliği

LCPH'ye bazı çocukların daha yatkın olduğu savı önemli ölçüde kabul görmüştür. LCPH olan çocukların önemli bir bölümünde, kemik gelişiminde gecikme ve boylarının yaşlıtlarına göre daha kısa olduğu gözlenmiştir. Bu durumun hastalığın oluşumu üzerindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Kemik gelişme geriliği ile insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) yolağı arasında bir ilişki olup olmadığı en fazla üzerinde durulan konu olmakla birlikte, bugüne dek kesin bir sonuca varılamamıştır.^[1,9]

Kanda Pıhtılaşma Bozuklukları

Trombofili, kanda pıhtılaşma eğilimin artması olarak tanımlanır ve özellikle 2000’li yılların başından itibaren, kalıtsal geçişli trombofili ile LCPH arasında neden-sonuç ilişkisini ortaya koymaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Toplam 824 hasta ve 2033 kontrol içeren 12 olgu-kontrol çalışması kullanılarak yapılan bir meta-analizde, kalıtsal pıhtılaşma bozukluklarından yalnızca “Faktör V Leiden mutasyonu”nun LCPH etiyo­lo­jisinde anlamlı bir rolü olduğu ve hastalığın görülme olasılığını 3,1 misli artırdığı belirtilmiştir.^[11] Tüm bu yapılan kapsamlı çalışmalar sonucunda, kanda pıhtılaşma bozukluğu ile LCPH arasında bir neden-sonuç ilişkisi olduğuna dair bilim insanları arasında tam bir görüş birliği sağlanmamakla birlikte, kalıtsal trombofilinin LCPH etiyo­lo­jisinde kısıtlı da olsa bir rolü olduğu artık günümüzde kabul edilmektedir.^[1,9,12]

Tip II Kollajen Mutasyonu

Bu tip mutasyonu olan çocuklarda LCPH’nin tipik radyografik bulguları görülmüştür. Bunun bir tip iskelet displazisi mi yoksa gerçek anlamda LCPH mi olduğu tam olarak netleştirilememiştir. Otozomal dominant geçişli olan bu mutasyon, özellikle iki taraflı tutulumu ve aile öyküsü olan çocuklarda akla getirilmelidir.^[1]

Hiperaktivite/Dikkat Eksikliği

Hiperaktivite ya da dikkat eksikliği ile LCPH arasında bir neden-sonuç ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bu konuda en kapsamlı çalışmalardan birisinde, 47 yıllık süreçte 4057 LCPH’li birey, 40570 bireylik kontrol grubu ile karşılaştırılmış, LCPH grubunda hiperaktivite ya da dikkat eksikliği görülme olasılığı 1,5 misli fazla bulunurken, bu oran kızlarda 2,1’e yükselmiştir.^[13] Bu tip sorunu olan çocukların, kalça eklemlerindeki mekanik stresin daha yüksek olması nedeniyle, LCPH’ye daha yatkın oldukları savı ortaya konulmuştur.^[1,13]

Travma

Travmanın femur başı epifizini besleyen ve dar bir kanaldan geçen arteri yaralayabileceği ve bunun sonunda osteonekroz oluşabileceği savı ortaya konmuştur.^[1] LCPH olan 2547 birey ile rastgele seçilmiş 13748 birey içeren kontrol grubu, hastaneye başvuru gerektiren yumuşak doku ya da kemik travması açısından karşılaştırılmış ve LCPH grubunda kontrol grubuna oranla hastaneye başvuru gerektiren yumuşak doku travması %26, kemik travması %14 oranında daha yüksek bulunmuştur.^[14] Ancak, unutulmamalıdır ki çocukların neredeyse tümü günlük yaşamlarında ve oyunlarında çok sayıda minör travmalara maruz kalmaktadırlar.^[1]

Bununla birlikte, travma savının özellikle hiperaktivite ya da dikkat eksikliği olan çocuklarda bir yeri olabileceği düşünülebilir.

Çevresel Etkenler

Düşük sosyoekonomik durumun, özellikle beslenme üzerine olumsuz etkisi olması yüzünden LCPH etiyo­lo­jisinde rol oynayabileceği, özellikle 1980’li yıllarda geniş bir tartışma alanı bulmuştur. Ancak, günümüzde bu sav fazla kabul görmemektedir.^[1]

Ebeveynleri yanında pasif sigara içicisi durumunda olan çocuklarda LCPH’nin görülme olasılığının arttığı ve bunun da tromboza yol açan koagülasyon anormallikleri ile ilgili olabileceği, kabul gören varsayımlar arasındadır.^[1,9]

Yeni Varsayımlar

LCPH olan çocuklarda serum leptin düzeyi yüksek bulunmuş ve olası bir leptin rezistansı ile LCPH arasında bir neden-sonuç ilişkisi olabileceği öne sürülmüştür.^[15]

Endotelial hasarlanma ve trombosit aktivasyonunu gösteren serum E-selektin ve P-selektin düzeylerinin LCPH olan çocuklarda daha yüksek olduğu ve bu durumun LCPH’de mikrovasküler trombüs ve inflamasyon oluşumu üzerine etkisi olabileceği öne sürülmüştür.^[16]

FİZYOPATOLOJİ

İnsan kaynaklı histopatolojik örnekleri içeren klinik çalışmalar az sayıda olduğu için, hastalığın fizyopatolojisi hakkındaki bilgiler çoğunlukla deneysel çalışmalara dayanmaktadır. Gerek klinik örneklerde gerekse deneysel modellerde, özetle femur başındaki nekroz sürecini yeniden damarlanma ve nekrotik başın rezorpsiyon ve yeniden yapımının eşit olmayan birliği süreçleri izlemekte, sonuçta başta bir deformite oluşmaktadır (Tablo 1 ve 2).^[1,3,4] Bu deformiteye, hem kemik hem de kıkırdak dokularındaki mekanik zayıflama yol açmaktadır.^[1,3,4]

Caterall ve arkadaşları^[17] bütün femur başı olan 8 nekropsi (6 LCPH ve 2 kontrol) ve 10 femur başı biyopsi (5 LCPH ve 5 kontrol) örneklerindeki bulgulara dayanarak, LCPH’de eklem kıkırdığının bir bütün olarak kalınlaştığını, eklem kıkırdığının nekrotik kemiğe yakın derin tabakalarında nekroz, büyüme plağının tüm olgularda anormal ve metafizde farklı değişiklikler olduğunu (yağ dokusu oluşumu, fibröz kıkırdak oluşumu, metafize doğru kemikleşmemiş kıkırdak ilerlemesi, büyüme plağının femur boynuna doğru genişlemesi) rapor etmişlerdir. Kemik epifizde ise, Caterall Grup I kalçalarda epifizin

anterosuperiorunda fibröz kıkırdak, daha derin tabakalarda damardan zengin granülasyon tabakası saptamışlardır. Grup II ve III kalçalarda, epifizin üst kısımlarında trabeküler yapıda ve kemik iliğinde nekroz, büyüme plağının hemen üzerindeki bölgede nekroz, granülasyon dokusu ve yeni kemik oluşumu, epifizin mediyal ve lateral kesimlerinde nekroz olmaksızın trabeküler kemikte yeniden şekillenme gözlemlenmiştir. Epifizin tüm bölgelerinde osteoklastik rezorpsiyon gözlenmiştir. Grup IV kalçalarda merkezde kistik boşluklar içeren, kemikleşme olmayan fibröz kıkırdak bir yapı, çevrede ise yer yer nekrotik alanlar içeren kemik trabeküller görülmüştür.

Alpaslan ve arkadaşları^[18] 15 LCPH olan çocuğun femur başının yük taşımayan bölgesinden ameliyat sırasında aldıkları kemik ve kıkırdak iğne biyopsilerinde, kemik trabeküllerinde nekroz, hücre sayısı azalmış kemik iliği, osteoblastların yokluğu ve kondrositlerin hasarlanmasını, en belirgin histopatolojik bulgular olarak rapor etmişlerdir.

LCPH olan çocukların kalçalarında, özellikle erken evrede, belirgin bir sinovit tablosu ortaya çıkmaktadır. Sinovya sıvısında inflamasyon ile ilgili sitokinlerden yalnızca interlökin-6'nın (IL-6) yükseldiği ve bunun osteoklast aktivitesini artırarak kemik rezorpsiyonunu hızlandırdığı bildirilmiştir.^[19]

Domuz yavrusunda oluşturulan deneysel femur başı epifizi osteonekrozu modeli, hastalığın fizyopatolojisini daha iyi anlayabilmek amacıyla daha fazla kullanım alanı bulmuştur. Hastalığın erken döneminde, yoğun hücre ölümünün görüldüğü trabeküler nekroz ve mikro-hasarlanma olmakta, sonrasında subkondral kırıklar ortaya çıkmaktadır. Onarım döneminde osteoklastik aktiviteyle nekrotik doku ortadan kaldırılmakta ve yerine fibrovasküler granülasyon dokusu konmaktadır. Ancak, kemik dokusundaki rezorpsiyon ve yapım tam bir denge halinde yürümemekte, rezorpsiyon daha baskın olarak görünmektedir. Tüm bunların yanında, immatür femur başındaki osteonekroz, büyüme plağında büyüme durmasına ve eklem kıkırdağının derin tabakalarında nekroza yol açmaktadır.^[3,4]

Nekrotik femur başının sürekli yüklenmeye maruz kalmasının femur başındaki deformiteyi daha fazla arttırabileceği savı ile ilgili, çocuklarda çok fazla bir veri yoktur. Ancak, deneysel modellerde osteoklastların kemik rezorpsiyonunu yöneten ana hücreler olduğu gösterilmiştir. Bu açıdan, hastalık sürecinde daha baskın görünen osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eden ilaçların, femur başında oluşabilecek deformiteyi daha az düzeylere indirme potansiyeli olduğu varsayımı üzerinde durulmaktadır.^[3,4]

KAYNAKLAR

- Herring JA. Tachdjian's Pediatric Orthopedics, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; Philadelphia, 2014.
- Ömeroğlu H, Tümer Y. Çocuklarda kalçanın sık görülen hastalıkları. İçinde: Çullu E, editör. Çocuk Ortopedis. İstanbul: Bayçınar Tıbbi Yayıncılık; 2012. p.149-87.
- Kim HK. Pathophysiology and new strategies for the treatment of Legg-Calvé-Perthes disease. J Bone Joint Surg Am 2012;94(7):659-69. [Crossref](#)
- Kim HK, Herring JA. Pathophysiology, classifications and natural history of Perthes disease. Orthop Clin North Am 2011;42(3):285-95. [Crossref](#)
- Legg AT. An obscure affection of the hip joint. 1910. Clin Orthop Relat Res 2006;451:11-3. [Crossref](#)
- Calvé J. On a particular form of pseudo-coxalgia associated with a characteristic deformity of the upper end of the femur. 1910. Clin Orthop Relat Res 2006;451:14-6. [Crossref](#)
- Perthes GC. Concerning arthritis deformans juvenilis. 1910. Clin Orthop Relat Res 2006;451:17-20. [Crossref](#)
- Waldenström H. The classic. The first stages of coxa plana by Henning Waldenström. 1938. Clin Orthop Relat Res 1984;(191):4-7.
- Loder LT, Skopelja EN. The epidemiology and demographics of legg-calvé-perthes disease. ISRN Orthop 2011;2011:504393. [Crossref](#)
- Aksoy MC, Yazıcı M, Alpaslan M. Legg-Calvé-Perthes hastalığı. TOTBİD Dergisi 2005;3-4:138-48.
- Woratanarat P, Thaveeratitharm C, Woratanarat T, Angsanuntsukh C, Attia J, Thakkinstian A. Meta-analysis of hypercoagulability genetic polymorphisms in Perthes disease. J Orthop Res 2014;32(1):1-7. [Crossref](#)
- Ömeroğlu H. Legg-Calvé-Perthes hastalığı ile trombofilite arasındaki ilişki. TOTBİD Dergisi 2010;9(2):73-7.
- Hailer YD, Nilsson O. Legg-Calvé-Perthes disease and the risk of ADHD, depression and mortality. Acta Orthop 2014;85(5):501-5. [Crossref](#)
- Hailer YD, Montgomery S, Ekblom A, Nilsson O, Bahmanyar S. Legg-Calvé-Perthes disease and the risk of injuries requiring hospitalization: a register study involving 2579 patients. Acta Orthop 2012;83(6):572-6. [Crossref](#)
- Lee JH, Zhou L, Kwon KS, Lee D, Park BH, Kim JR. Role of leptin in Legg-Calvé-Perthes disease. J Orthop Res 2013;31(10):1605-10. [Crossref](#)
- Ismayilov V, Aksoy DY, Sayinalp N, Haznedaroğlu IC, Aksoy MC. Increased soluble selectins as a reflection of activated platelets and endothelium in Legg-Calvé-Perthes disease. J Pediatr Hematol Oncol 2014;36(7):e410-1. [Crossref](#)
- Catterall A, Pringle J, Byers PD, Fulford GE, Kemp HB, Dolman CL, Bell HM, McKibbin B, Rális Z, Jensen OM, Lauritzen J, Ponseti IV, Ogden J. A review of the morphology of Perthes' disease. J Bone Joint Surg Br 1982;64(3):269-75.
- Alpaslan AM, Aksoy MC, Yazıcı M. Interruption of the blood supply of femoral head: an experimental study on the pathogenesis of Legg-Calvé-Perthes disease. Arch Orthop Trauma Surg 2007;127(6):485-91.
- Kamiya N, Yamaguchi R, Adapala NS, Chen E, Neal D, Jack O, Thoverson A, Gudmundsson P, Brabham C, Aruwajoye O, Drissi H, Kim HK. Legg-Calvé-Perthes disease produces chronic hip synovitis and elevation of interleukin-6 in the synovial fluid. J Bone Miner Res 2015;30(6):1009-13. [Crossref](#)