

## گزارش سه مورد استئوپتروز در یک خانواده

دکتر نعیمه نخجوانی<sup>۱\*</sup>، دکتر حاجی قربان نورالدینی<sup>۲</sup>

۱- استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- متخصص رادیولوژی

**سابقه و هدف:** استئوپتروز (Osteopetrosis) بیماری استخوانی نادری است که افزایش ژنرالیزه تراکم استخوانی در رادیوگرافی از علائم بارز بیماری می باشد. تظاهرات بالینی آن برحسب شدت بیماری متفاوت می باشد.

**گزارش مورد:** بیمار اول دختر ۲ ماهه با علائم بالینی بزرگی کبد و طحال، کم خونی، کوری و افزایش ژنرالیزه تراکم استخوانی بستری و با تشخیص استئوپتروز کانژنیتا مرخص شد. بیمار در سن ۱۱ ماهگی بعلت سپتی سمی فوت نمود. از برادر بیمار اول، بعد از تولد با توجه به سابقه خانوادگی رادیوگرافی استخوانی گرفته شد و با مشاهده افزایش تراکم استخوانی، تشخیص استئوپتروز داده شد. در پیگیری بیمار دوم تا ۳ سالگی هیچگونه علائم بالینی و آزمایشگاهی مثبتی یافت نشد. در پدر بیمار با توجه به سابقه خانوادگی، رادیوگرافی استخوانی انجام و تشخیص آلبرزشونبرگ داده شد.

**نتیجه گیری:** در هر شیرخواری که در رادیوگرافی افزایش تراکم ژنرالیزه مشاهده شود باید به فکر بیماری استئوپتروز بوده، معاینات و بررسی های تکمیلی را انجام داد.

**واژه های کلیدی:** استئوپتروز، افزایش دانسیته استخوانی، آلبرزشونبرگ.

### مقدمه

بیماری به فرم های بالینی متفاوتی تظاهر کرده و به انواع مختلفی تقسیم بندی شده است. در یکی از تقسیم بندی ها آن را به سه شکل خفیف (تاردا یا آلبرزشونبرگ)، شدید (کانژنیتا) و بینابینی دسته بندی نموده اند (۳ و ۵). در این مطالعه سه بیمار مبتلا به استئوپتروز در یک خانواده گزارش می شود. هدف از معرفی این بیماران، تشخیص به موقع بیماری و عوارض ناشی از آن و بررسی سایر افراد خانواده می باشد.

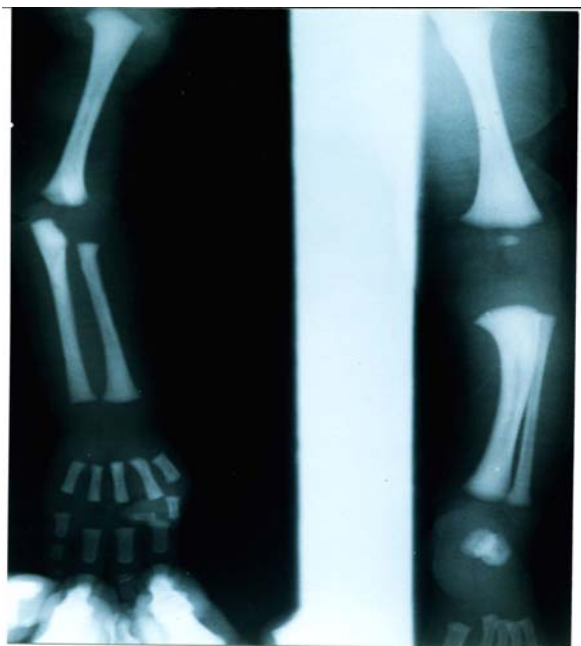
### گزارش موارد

بیمار اول: دختر (ف-الف) ۳۵ روزه، به علت تشنج مراجعه و بستری شد. فرزند اول خانواده، فول ترم و زایمان از طریق سزارین

استئوپتروز یک بیماری استخوانی نادر است که بصورت اتوزومال غالب (خوش خیم) و اتوزومال مغلوب (بدخیم) منتقل می شود (۱ و ۲). شیوع بیماری ۱ در ۲۰۰۰۰۰ هزار می باشد. در این بیماری اختلال عملکرد سلول های استئوکلاست وجود دارد که در جذب مجدد استخوان و مدل سازی استخوان ها نقش مهمی دارند. بنابراین در رادیوگرافی استخوان ها، افزایش ژنرالیزه تراکم استخوانی با نمای سفید گچی و کاهش مغز استخوان دیده می شود (۳-۵). این استخوان ها در مقابل استرس ها نمی توانند مقاومت کنند و مستعد شکستگی پاتولوژیک می باشند (۳-۱). بطور کلی تشخیص بیماری با رادیوگرافی های استخوان داده می شود. سایر علائم بالینی مانند کوری، کری، کم خونی از عوارض ثانویه بیماری است. این

بیماری استئوپتروزکانژنیتا داده شد و تحت درمان آنتی بیوتیک و تزریق خون قرار گرفت. ۱-۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3 برای بیمار شروع شد. بیمار مجدداً در یازده ماهگی با حال عمومی بد و اختلال در رشد مراجعه و بستری شد و با تشخیص سپتی سمی در گذشت.

بیمار دوم: پسر (م-الف) و برادر بیمار اول می باشد. این بیمار با توجه به سابقه قبلی بیماری استئوپتروز در خانواده، بلافاصله بعد از تولد مورد بررسی قرار گرفت. در معاینه فیزیکی، نکته پاتولوژیکی نداشت. آزمایشات خون CBC و شمارش پلاکت، کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز و ABG طبیعی بودند. در رادیو گرافی استخوان های بلند افزایش تراکم استخوان ها دیده شد (شکل ۲).



شکل ۲. رادیوگرافی استخوان های بازو و ساعد دست که افزایش دانسیته استخوانها در آن دیده می شود.

در رادیوگرافی جمجمه کلسیفیکاسیون وجود نداشت. بر اساس یافته های رادیوگرافی های انجام شده استئوپتروز تشخیص داده شد. در پیگیری سه ساله ای که از بیمار بعمل آمد رشد و نمو طبیعی، دور سر طبیعی بود و در معاینه شکم اورگانومگالی نداشت. آزمایشات خون نیز طبیعی بودند.

انجام شده بود. پدر و مادر بیمار نسبت فAMILIی داشتند. بیمار در معاینه، تب نداشت، تاکسیک نبود معاینات عصبی، اندازه دورسر، قلب و ریه نرمال، شکم نرم و ارگانومگالی نداشت.

آزمایشات  $Ca=5mg/dl$ ,  $P=1/8mg/dl$ ,  $Alk=11g/dl$ ,  $Hb=74$  و  $Eox=6\%$  و  $Mono=20\%$  و  $Ph=923$   $CSF=normal$ ,  $PTH=normal$  و  $WBC=11600$  و  $PMN=18$   $Imph=74$  و  $Lymph=70$  و  $Hb=6/9g/dl$  و  $Ca=8/1$   $Atylymph=23$  و  $Platlet=41000$  و  $WBC=31700$  و در لام خون محیطی گلبول قرمز هسته دار و پویکیلوسیت دیده شد. در رادیوگرافی استخوان های بلند، افزایش ژنرالیزه تراکم استخوانی و کاهش فضای مغز استخوانی وجود داشت (شکل ۱).



شکل ۱. رادیوگرافی استخوان زانو که افزایش دانسیته

استخوانهای بلند را نشان می دهد

در مشاوره چشم پزشکی آتروفی عصب چشمی و عدم بینائی تشخیص داده شد. با توجه به علائم رادیوگرافی مشخص، کوری، بزرگی کبد و طحال، کم خونی و کاهش پلاکت خون، تشخیص

بیمار سوم: پدر بیمارانی می باشد که سی و دو ساله و نسبت خانوادگی (پسر دای و دختر عمه) با مادر بیمارانی دارد. سابقه شکستگی استخوانی در چند نوبت داشته که بهبود یافته بود. معاینه فیزیکی و آزمایشات خون شامل: CBC، کلسیم، فسفر، اسید فسفاتاز و آلکالین فسفاتاز طبیعی بودند. رادیوگرافی که از مهره های کمری او بعمل آمد افزایش تراکم استخوانی را نشان می داد (شکل ۳).

مخصوصاً استخوان فک تحتانی تظاهر می کند (۳و۵). در بعضی از بیمارانی اسید فسفاتاز خون بالاست. با وجود اینکه بیمارانی مستعد شکستگی هستند ولی بهبودی بطور طبیعی اتفاق می افتد. در رادیوگرافی مهره های کمری، نوارهای متراکم شفاف بطور متناوب بصورت نمای ساندویچی دیده می شود (۴و۶). معاینه فیزیکی، هوشی و آزمایشات خون این بیمارانی نرمال است و طول عمر طبیعی دارند. استئوپتروز کانژنیتا، فرم شدید و بدخیم بیماری است که در شیرخوارگی تظاهر می کند. بیماری بصورت اتوزومال مغلوب منتقل می شود. علائم بالینی بصورت اختلال در رشد، کوری، کری، هیدروسفالی، کم خونی، بزرگی کبد و طحال و شکستگی استخوانی می باشد. در رادیوگرافی استخوانها افزایش تراکم ژنرالیزه و نمای bone in bone دیده می شود. اعصاب جمجمه های که از مسیرهای استخوانی عبور می کنند مانند عصب بینائی و شنوائی در اثر افزایش رشد استخوانی صدمه دیده، سبب کوری و کری در بیمارانی می شود. کم خونی و کاهش پلاکت خون از عوارض ثانویه بیماری می باشند. کمبود کلسیم خون غیرشایع نیست. فسفر خون ممکن است پایین باشد. آلکالین فسفاتاز افزایش می یابد. تشخیص داخل رحمی با انجام رادیوگرافی داده می شود. معمولاً تا دو سالگی به علت کم خونی شدید، خونریزی و یا عفونت فوت می کنند (۵و۷).

نوع سوم بیماری بینابینی می باشد که به صورت اتوزومال مغلوب منتقل می شود ولی علائم بالینی آن به صورت اتوزومال غالب در شیرخوارگی یا اوایل کودکی تظاهر می کند (۲). در رادیوگرافی های استخوانی افزایش تراکم استخوانها دیده می شود. کلسیم و فسفر خون طبیعی است. اسید فسفاتاز بالا است. بعضی از فرمهای بیماری همراه با اسیدوز توبولار کلیوی می باشد. تأخیر در رشد، کوتاهی قد، کلسیفیکاسیون داخل جمجمه و اختلال روانی - حرکتی از سایر علائم بالینی بیماری می تواند باشد (۳و۷).

تشخیص بیمار اول ما با توجه به یافته های بالینی و آزمایشگاهی استئوپتروز کانژنیتا بوده که تحت درمان با ۲۵-۱ دی هیدروکسی ویتامین D3 قرار گرفت ولی متأسفانه پاسخ به درمان نداشته و فوت نمود. بیمار دوم با مشاهده افزایش تراکم استخوانی، استئوپتروز می باشد ولی در پیگیری سه ساله ای که از کودک بعمل آمده هیچگونه علائم بالینی و آزمایشگاهی غیرطبیعی یافت نشد. پدر

شکل ۳. رادیوگرافی مهره های کمری پدر بیمارانی که افزایش دانسیته را نشان می دهد.



شکل ۳. رادیوگرافی مهره های کمری پدر بیمارانی که افزایش دانسیته را نشان می دهد.

## بحث

استئوپتروز بیماری استخوانی نادری است که به سه شکل تاردا، کانژنیتا و بینابینی تظاهر می کند (۳و۵). در هر سه فرم اختلال در عملکرد استئوکلاستها وجود دارد که بطور طبیعی جذب مجدد استخوانی انجام نمی شود در نتیجه کورتکس استخوان ضخیم و فضای مغز استخوان کاهش یافته و تراکم استخوانی بیش از حد طبیعی می شود (۴و۵).

استئوپتروز تاردا یا بیماری آلبرزشونبرگ یک شکل خوش خیمی از بیماری است که بصورت اتوزومال غالب منتقل می شود. این بیماری شکل شایع استئوپتروز میباشد. اغلب بیمارانی بدون علائم هستند و بطور تصادفی با انجام رادیوگرافی تشخیص داده می شوند. بیماری در ۴۰٪ موارد با شکستگی استخوانی و یا استئومیلیت،

درمان شدند که بهبودی مؤثری نداشته اند (۴ و ۷). بیمار اول ما نیز به این درمان پاسخ نداده بود. اریتروپویتین نیز در درمان کم خونی و کاهش پلاکت خون به کار برده می‌شود. استفاده از گاما اینترفرون در ۱۴ بیمار نتایج درمانی طولانی مدت را شان داده است (۹). محققین در حال حاضر با مشخص نمودن ژن بیماری، دریچه امیدی به ژن درمانی را در این بیماران باز کرده اند (۱۰).

بیماران با شرح حال شکستگی مکرر استخوانی و افزایش تراکم استخوانی که در رادیوگرافی مهره های کمری دیده شد، استئوپتروز از نوع تاردا یا آلبرزشونبرگ می باشد. استئوپتروز تاردا نیاز به درمان ندارد. در نوع شدید بیماری که به صورت اوتوزومال مغلوب منتقل می شود، در حال حاضر راه درمانی مؤثر پیوند مغز استخوان می باشد (۲ و ۸). بعضی از بیماران با ۱-۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3

\*\*\*\*\*

## References

1. Manusov EG, Douville DR, Page LV, Trivedi DV. Osteopetrosis (marble bone disease). Am Fam Physician 1993; 7: 75-80.
2. Elyzouki AA, Harfi HA, Nazer H. Textbook of clinical pediatrics. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia, Osteopetrosis 2001; pp: 140-1.
3. Charles A, Rochwood JR, Wilkins K, Beaty JH. Fractures in children, Vol 3, 4th ed. Lippincott Willams Philadelphia Osteopetrosis 1996; pp: 179-84.
4. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Nelson text book of pediatric, 17th ed, W.B. Saunders Philadelphia 2004; p: 2333.
5. Campbell A, Cintosh N. For Far and Arneil's text book of pediatrics, 5th ed, Churchill Living Stone London 1993; pp: 1581-3.
6. Senel K, Ugur M, Erdal A, Ozdemir H. Type II autosomal dominant osteopetrosis. Rheumatol Int 2002; 22(3): 16-8.
7. Charles J M, Key LL. Developmental spectrom of children with congenital osteopetrosis. J Pediatric 1998; 132: 371.
8. Solh H, Da Cunha AM, Giri N, et al. Bone marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. J Pediatr Hematol Oncol 1995; 17: 350-5.
9. Kely LL JR, Rodriguiz RM, Willi SM, et al. Long term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma. N Engl J Med 1995; 332: 1594.
10. Carn G, Koller DL, Peacock M. Sibling pair linkage and association studies between peak bone mineral density and the Gene locus for the osteoclast specific subunit (oc 116) of the vacuolar proton pump on chromosome 11P12-13. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(8): 3819-24.