

## گزارش یک مورد استئوپتروزیس بدخیم نوزادی

فاطمه خراشادی زاده (MSc)<sup>۱\*</sup>، قاسم بیانی (MD)<sup>۲</sup>، زهرا سلطانی (BSc)<sup>۳</sup>

۱- گروه پرستاری دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

۲- گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

۳- دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

دریافت: ۸۹/۶/۱۷، اصلاح: ۹۰/۹/۱۷، پذیرش: ۹۰/۲/۷

### خلاصه

**سابقه و هدف:** استئوپتروزیس بدخیم شیرخوارگی یک بیماری نادر و کشنده متابولیک استخوانی مادرزادی است که بعزت نارسایی یا نقص عملکرد استئوکلاستها بوجود می آید. اکثر بیماران در سال اول زندگی بدنبال آنمی، خونریزی و عفونت می میرند. هدف از گزارش این مورد ابتلا یک شیرخوار به استئوپتروزیس بدخیم می باشد که با شناسایی صحیح تابلوی بالینی این بیماری، تشخیص سریع و درمان به موقع، با حال عمومی خوب ترخیص گردید.

**گزارش مورد:** بیمار شیرخوار دختر دو ماهه ای است که با علائم بالینی بصورت عقب ماندگی رشد، اتساع شدید شکمی و پتشی و پورپورا، مراجعه کرد. در معاینه و آزمایشات کلینیکی و پاراکلینیکی استئوپتروزیس تایید شد. درمان بصورت حمایتی و با ترانسفوزیون خون، اصلاح پلاکت و کنترل عفونتها انجام و بیمار با وضع عمومی مناسب ترخیص گردید.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه نشان داد که با تشخیص به موقع و درمان های حمایتی مناسب می توان از مرگ و میر نوزادان جلوگیری کرد.

واژه های کلیدی: استئوپتروزیس بدخیم، نوزادی، گزارش مورد.

### مقدمه

لکواریتروبولاستوزیس، هپاتومگالی پیشرونده، فلج اعصاب مغزی، آنروفی عصب بینایی و کوری و کری، هیدروسفالی، شکستگی متعدد استخوانی، تشنج هایپوکلسمیک، تاخیر در رشد دندانها و استعداد بالا به عفونت می باشد. اکثر بیماران در سال اول زندگی بدنبال آنمی، خونریزی و عفونت می میرند (۶). مطالعه ای که بر روی ۴۹ بیمار مبتلا به استئوپتروزیس در کشورهای ایتالیا، انگلستان، آمریکا، یونان و اسپانیا جهت شناسایی علائم بالینی آنها انجام شد، ۱۷ نفر از آنها مبتلا به استئوپتروزیس بدخیم مادرزادی بودند. اکثر آنها دچار هیپاتواسپلنومگالی (۱۵ نفر)، ماکروسفالی (۱۰ نفر)، تاخیر رشد (۹ نفر)، هیدروسفالی (۴ نفر) و مشکلات بینایی (۵ نفر) شده بودند. علائم آزمایشگاهی بیانگر آنمی و تغییر در شمارش سلولهای سفید بود. افزایش دانسیته استخوانی در قاعده جمجمه و کره چشم مشهود بود. همچنین شکل نامنظم در متافیز پروگزیمال فمور و تیبیا در رادیوگرافی مشاهده شد (۸). مطالعه دیگری که بر روی ۱۴ کودک مبتلا به استئوپتروزیس بدخیم نوزادی در ۱۲ خانواده انجام شد، نشان داد که علائم اولیه

استئوپتروزیس بدخیم شیرخوارگی، یک بیماری مادرزادی کشنده و نادر ناشی از نقص در فعالیت استئوکلاست هاست که دانسیته استخوان را افزایش و حجم مغز استخوان را کاهش می دهد (۱ و ۲). مکانیسم اصلی آن ناشناخته است. اما نقص در کربنیک دهیدراز در استئوکلاستها مطرح است که سبب بدی عملکرد پمپ یون هیدروژن شده و باز جذب استخوان را مختل می کند (۳). استئوکلاستها نوع عروقی H<sup>+</sup>ATPase را بکار می برند. زیرا کاهش PH برای حل کردن مواد استخوانی اینورژیک و برای حداکثر عملکرد پروتئاز در ماتریکس استخوان ضروری است (۴ و ۵). لذا ژن c116 و ATP6i در ایجاد این بیماری نقش دارند (۴). استئو به معنی استخوان و پتروزیس به معنی سنگ است. این بیماری برای اولین بار در سال ۱۹۰۴ توسط یک رادیولوژیست در مرد ۲۶ ساله ای شناسایی شد. تابلوی بیماری او بصورت اسکولیوز شدید و شکستگی های پاتولوژیک بود (۷ و ۸). شیوع استئوپتروزیس مادرزادی یک مورد در دویست هزار تولد زنده است (۲). علائم استئوپتروزیس مادرزادی بصورت آنمی، ترومبوسیتوپنی شدید،

\* مسئول مقاله:

آدرس: بجنورد، بیمارستان امام رضا (ع)، بخش کودکان، تلفن: ۰۵۸۴۳۲۲۸۱۱۱

e-mail: khorashadizadehf891@mums.ac.ir

این یافته ها به نفع ضایعه پارانشیمال (گلوومرولونفریت و سندرم نفروتیک) مطرح بود. در آسپیراسیون مغز استخوان سلولهای میلوئید و اریترئوئید رسیده و تمایز یافته و مگاکاریوسیت با M/E ۳ به ۱ مشاهده شد. در اسمیر PB آن - ایزوسیتوزیس با لنفوسیت‌های فعال و PLT ناکافی بیانگر فعالیت زیاد مغز استخوان بود.

در آزمایش خون آئمی و ترومبوسیتوپنی مشهود بود (جدول ۱) که به علت نارسایی مغز استخوان است. بزرگی طحال و لیز گلبول قرمز، موجب افزایش مصرف پلاکت می گردد. معمولاً آلکالن فسفاتاز بالا است مگر به علت استئوپنی شدید پائین باشد که در این آزمایش نرمال است. ای-اس-آر (ESR) و س-آر-پی (CRP) چون یک پروتئین راکتیو است، با عفونت و لیز بالا می رود. در این بیمار آزمایش ادرار نرمال بود (جدول ۲). لازم بذکر است که در زمان تهیه گزارش مورد کودک سومین باری بود که به بیمارستان مراجعه کرده بود. در هر دفعه بدلیل علائم دیستانسیون شدید شکم و پتشی و پورپورا، تزریق پلاکت و خون انجام شد. در رادیوگرافی ها کودک مذکور افزایش دانسیته استخوانی نیز مشهود است (شکل ۲).

درمان انجام شده در هر بار مراجعه بصورت علامتی و شامل ترانسفوزیون خون و پلاکت و کنترل عفونتها بود. در نهایت بیمار با حال عمومی خوب و شمارش پلاکتی حدود ۶۲۰۰۰ مرخص شد.

#### جدول ۱. نتایج آزمایشگاهی بیوشیمیایی نوزاد مبتلا به استئوپتروزیس نوزادی

گلبول سفید	$19/310^2$ میلی متر مکعب	اوره	۱۴ میلی گرم در دسی لیتر
گلبول قرمز	$3/99 \times 10^6$ میلی متر مکعب	کراتینین	۰/۳ میلی گرم در دسی لیتر
هموگلوبین	۱۰/۸ گرم در دسی لیتر	کلسیم	۸/۹ میلی گرم در دسی لیتر
هماتوکریت	$34/6 \times 10^3$ میلی متر مکعب	سدیم	۱۳۴ میلی اکی والان
پلاکت	$7 \times 10^3$ میلی متر مکعب	پتاسیم	۵/۴ میلی اکی والان
درصد لنفوسیت	۳۸	آلکالن فسفاتاز	۱۸/۵
درصد مونوسیت	۱۰/۲	میزان رسوب گلبولهای قرمز	۲۰
درصد گرانولوسیت	۴۹	سلول پروتئین فعال شده	+++

#### جدول شماره ۲. نتایج آنالیز ادراری نوزاد مبتلا به استئوپتروزیس نوزادی

ماکروسکوپی	میکروسکوپی	ماکروسکوپی	میکروسکوپی
رنگ	زرد	گلبول سفید	۱-HPF
ظاهر	کدر	گلبول قرمز	۰-HPF
اسیدیته	۷	سلول اپیتلیال	۱-۲-HPF
وزن مخصوص	۱۰۲۵	آمونیاک ادرار	زیاد
پروتئین	کم	کشت ادرار	منفی
قند	منفی		
خون	منفی		
اوروبیلینوژن	طبیعی		
نیتريت	منفی		
کتون	منفی		
بیلی روبین	منفی		

این بیماری تشنج، استفراغ و بی قراری بدنبال هایپوکلسمی می باشد. لذا تاکید می نماید در کودکان با هایپوکلسمی استئوپتروزیس بدخیم نوزادی بررسی شود (۹). تشخیص قطعی این بیماری اسکروز شدید در استخوان لگن و ستون مهره ها می باشد. درمان معمولاً بصورت حمایتی و علامتی است. شکستگی ها و آرتریت نیاز به درمان ارتوپدی دارند. تشنج هایپوکلسمیک با تجویز کلسیم و مکملهای ویتامین D و همچنین نقص عملکرد مغز استخوان با ترانسفوزیون سلولهای قرمز خون و پلاکتها درمان می شود. بررسی بینایی و دندان منظم کمک کننده است. اینترفرون گاما با بهبود فعالیت سیستم ایمنی در افزایش بازجذب استخوانی و کانال مغز استخوان مؤثر است. کلسترول، استروئیدها و هورمون پاراتیروئید سبب تحریک استئوکلاستها می گردد (۶). در درمان این بیماری کلسترول و اینترفرون Y نیز در بعضی موارد مؤثر است. گاماگلوبین پیشرفت بدخیمی را کند کرده و بازجذب استخوانی و تولید سلولهای قرمز خون را افزایش می دهد (۷). مراقبت دندان، ترانسفوزیون خون در درمان کم خونی، و آنتی بیوتیک تراپی در درمان عفونتها نیز انجام می شود. از سال ۱۹۶۹ تنها راه درمان قطعی را پیوند مغز استخوان می دانستند و تعدادی از بیماران با استئوپتروزیس شدید به پیوند مغز استخوان پاسخ دادند (۷-۹ و ۱۴). اما مطالعاتی که در سالهای اخیر انجام شده است حاکی از آنست که ژن درگیر در این بیماری TCIRG1 بوده که مسئول عملکرد پمپ پروتون در استئوبلاستهاست (۱۵ و ۱۵و۳). لذا مطالعه Johansson نشان داد که ژن درمانی می تواند مؤثرتر از پیوند مغز استخوان باشد (۱۵).

هدف از این گزارش مورد بررسی علائم بالینی، درمانهای انجام شده و نتیجه بیماری در کودک مبتلا به استئوپتروزیس بدخیم نوزادی است که برای اولین بار در بجنورد مشاهده شده است.

**شرح حال:** بیمار شیرخوار دختر دو ماهه ای است که بعلت عقب ماندگی رشد و تکامل، اتساع شدید شکمی و پتشی و پورپورا به بیمارستان امام رضا بجنورد مراجعه کرد. در سونوگرافی بعمل آمده کبد بزرگتر از حد طبیعی بوده و تا نیمه راست شکم کشیده شده بود (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱. اسپلنومگالی در کودک مبتلا به استئوپتروزیس

بزرگی طحال سبب رانده شدن کلیه چپ به زیر ناف و در طرف راست گردیده بود. کلیه راست و چپ دارای دیامتر ۵۴ میلیمتر با اکوی افزایش یافته دیده شد، اکوی سینوس و وضوح خط کورتیکومدولار در دو طرف کاسته شده بود.

مبتلا به استئوپتروزیس مادرزادی با تظاهر درد، تورم و ترشحات چرکی استخوان ماندیبول گزارش شده است. این مورد کور متولد شده و یک هفته بعد از تولد حملات تشنجی داشته است. تا کنون ۱۰ بار دچار شکستگی های متعدد استخوانی شده و در حال حاضر فقط چند قدم می تواند بردارد و در دفع ادرار و مدفوع مشکل دارد. برادر کوچکتر او نیز کور بدنیا آمده و شکستگی های متعدد داشته است (۷). اولین گزارش توسط Qadamli و همکاران بوده که نشانه های بالینی استئوپتروزیس در شیرخوار دختر ۸ ماهه با تاخیر در رشد و تکامل، هیپاتواسپلنومگالی، آتروفی مغز و ونتریکولومگالی، افزایش دانسیته استخوان قفسه سینه و مچ دست تشخیص داده شد و بهبودی نسبی بیمار را با درمان حمایتی اعلام کرده است (۱). Nazemi و همکاران استئوپتروزیس را در شیرخوار دو ماهه با فونتال پهن، نایبانی، هیپاتواسپلنومگالی و کم خونی را گزارش کردند (۱۷). Tamaddoni و همکاران شیرخوار ۵۵ روزه با اتساع شکم، تب و عدم شیرخوردن مناسب، بزرگی کبد و طحال، آنمی، ترومبوسیتوپنی و شکستگی فمور را گزارش کردند که با بهبودی نسبی ترخیص شد (۲).

بطور کلی استئوپتروزیس بدخیم شیرخوارگی که یک بیماری نادر و کشنده مادرزادی است، در صورت عدم تشخیص به موقع منجر به عوارض فراوان می گردد و کم خونی شدید، خونریزی و عفونت سبب مرگ زودرس شیرخواران می شود. لذا با شناسایی تابلوهای بالینی و تشخیص سریع می توان نسبت به درمان صحیح بیماری اقدام کرد. البته انجام بررسیهای پره ناتال از نظر آنالیز mutation به همراه استراتژیهای تشخیصی جایگزین مثل رادیوگرافی و اولتراسونوگرافی حتی در اواخر بارداری در خانواده های دارای استئوپتروزیس مادرزادی بدخیم مورد تاکید است (۳). لازم به ذکر است که در ایران بین سالهای ۸۶-۷۱ از ۱۴۰۵ پیوند مغز استخوان انجام شده در مرکز تحقیقات پیوند مغز استخوان و هماتولوژی- انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران فقط یک مورد برای درمان بیماری استئوپتروزیس صورت گرفت که موفقیت آمیز نبود (۱۸). براساس نتایج مورد گزارش شده با تشخیص به موقع و درمان های حمایتی مناسب می توان از مرگ و میر نوزادان جلوگیری کرد.

### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از پرسنل بخش اطفال بیمارستان امام رضا (ع) بجنورد خصوصا خانم مددی سرپرستار بخش اطفال تقدیر و تشکر می گردد.



تصویر شماره ۲. افزایش دانسیته استخوانی در کودک مبتلا به استئوپتروزیس

### بحث و نتیجه گیری

در این مورد گزارش شده نوزاد با علائم هیپاتواسپلنومگالی، ترومبوسیتوپنی، کم خونی و افزایش دانسیته استخوان مراجعه کرد. در مطالعه Gul و همکاران نشانه های این بیماری نیز بصورت کاهش فعالیت مغز استخوان و بزرگی کبد و طحال ذکر شده است (۱۶). در مطالعه Roopashri و همکاران دختر ۱۰ ساله

## A Case Report of Malignant Infantile Osteopetrosis

F. Khorashadizadeh (MSc)<sup>\*1</sup>, Gh. Bayani (MD)<sup>2</sup>, Z. Soltani (BSc)<sup>3</sup>

1. Department of Nursing, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnord, Iran
2. Department of Pediatrics, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnord, Iran
3. North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnord, Iran

---

J Babol Univ Med Sci; 13(5); Sept 2011

Received: Sep 8<sup>th</sup> 2010, Revised: Dec 8<sup>th</sup> 2010, Accepted: Apr 28<sup>th</sup> 2011.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Infantile osteopetrosis is a rare genetic fetal and metabolic congenital osteo-disorder. It results from dysfunction or lack of osteoclasts. Most of patients die from anemia, bleeding and infection. The present article is a case report of malignant infantile osteopetrosis that occurred first time in Bojnord, Iran. The aim of this report is to clarify clinical manifestation of osteopetrosis, and can be helpful to diagnosis rapidly and manage sufficiently in future.

**CASE:** A 2-month female baby with infantile osteopetrosis was referred with growth retardation, severe abdominal distention, petitia and purport. Osteopetrosis was confirmed with clinical and paraclinical examinations. She was treated with blood and PLT transfusion and discharged in good general condition.

**CONCLUSION:** The results of this study showed that early detection and interventions can decrease mortality and morbidity in infantile osteopetrosis.

**KEY WORDS:** *Malignant infantile osteopetrosis, Case report.*

---

<sup>\*</sup>Corresponding Author;

Address: Department of Pediatrics, Imam Reza Hospital, Bojnord, Iran

Tel: +98 584 2228111

E-mail: khorashadizadehf891@mums.ac.ir

## References

1. Qadamli P. Osteopetrosis (a case report). *J Mazandaran Univ Med Sci* 1999;9(22, 23):60-6. [in Persian]
2. Tamaddon A, Adraki M, Mehdipour S. Case report of infantile osteopetrosis. *Babol Univ Med Sci* 2007;9(5):61-4. [in Persian]
3. Sobacchi C, Frattin A, Orchard P, et al. The mutational spectrum of human malignant autosomal recessive osteopetrosis. *Hum Mol Genet* 2001;10(17):1767-73.
4. Kornak U, Schulz A, Friedrich W, et al. Mutations in the  $\alpha 3$  subunit the vacuolar H(+)-ATPase cause infantile malignant osteopetrosis. *Hum Mol Genet* 2000;9(13):2059-63.
5. Phadke SR, Fischer B, Gupta N, Ranganath P, Kabra M, Kornak U. Novel mutations in Indian patients with autosomal recessive infantile malignant osteopetrosis. *Indian J Med Res* 2010;131:508-14.
6. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:5-17.
7. Roopashri RK, Gopakumar R, and Subhas GB. Osteomyelitis in infantile osteopetrosis: A case report with review of literature. *J Indian Soc Pedod Prevent Dent* 2008;26(Suppl):125-8.
8. Del Fattore A, Peruzzi B, Rucci N, et al. Clinical, genetic, and cellular analysis of 49 osteopetrotic patients: implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet* 2006;43(4):315-25.
9. Srinivasan M, Abinun M, Cant AJ, Tan K, Oakhill A, Steward CG. Malignant infantile osteopetrosis presenting with neonatal hypocalcaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83(1):21-3.
10. Jalevik B, Fasth A, and Dahllof G. Case report Dental development after successful treatment of infantile osteopetrosis with bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(6):537-40.
11. Klingman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008; p: 12.
12. Eapen M, Davies SM, Ramsay NK, Orchard PJ. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(10):941-6.
13. Tang-Her J. Successful unrelated cord blood transplantation in a girl with malignant infantile osteopetrosis. *Chin Med J (Engl)* 2008;121(13):1245-6.
14. Abinun M, Newson T, Rowe PW, Flood TJ, Cant AJ. Importance of neurological assessment before bone marrow transplantation for osteopetrosis. *Arch Dis Child* 1999;80(3): 273-274.
15. Johansson MK, de Vries TJ, Schoenmaker T, et al. Hematopoietic stem cell-targeted neonatal gene therapy reverses lethally progressive osteopetrosis in oc/oc mice. *Blood* 2007;109(12):5178-85.
16. Gul SS, Raza SS, Alam M, Issani Z. Clinical profile of osteopetrosis in children in Karachi. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17(3):154-7.
17. Nazemi AM, Yavarian M, Nikooei P. Malignant osteopetrosis: Case report. *Hormozgan Med J* 2002;6(1):32-5. [in Persian]
18. Ghavamzadeh A, Alimogaddam K, Jahani M, et al. Stem cell transplantation. Iranian Experience. *Arch Iran Med* 2009;12(1):69-72.