

# Osteopetrozis: Olgu sunumu ve yeni gelişmeler

## Osteopetrosis: Report of a case and recent developments

Güliden Diniz<sup>1</sup> Ertan Kayserilioğlu<sup>2</sup> Ragıp Ortaç<sup>1</sup> Safiye Aktaş<sup>1</sup> Murat Hızarcıoğlu<sup>2</sup>

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alsancak-İzmir  
<sup>1</sup> Patoloji Laboratuvarı <sup>2</sup> Süt ve Oyun Çocuğu Kliniği

### Özet

**Amaç:** Osteopetrozis, kemik rezorpsiyon kusuru nedeniyle oluşan; yaygın kemik sklerozuyla karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Günümüzde kemik iliği transplantasyonu ile sağaltılabilmektedir. En az görülen bir hastalık olması nedeniyle bir osteopetrozis konjenita olgusu, ilgili kaynaklar eşliğinde sunulmuş ve sağaltımındaki güncel gelişmeler irdelenmiştir.

**Olgu:** Solunum sıkıntısı, solukluk, büyüme ve gelişme geriliği yakınılması ile hastanemize başvuran 7 aylık kız olguda makrosefali, pansitopeni, hepatosplenomegali ve bronkopnomoni saptanmıştır. Kemik iliği biyopsisinde izlenen histopatolojik özellikler, radyolojik bulgular ve aile öyküsü ışığında tanı konan olguda, sağaltımla akciğer enfeksiyonu iyileşmiştir. Aile hastalıkla ilgili bilgilendirilmiş, kemik iliği transplantasyonu önerilerek hasta taburcu edilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Osteopetrozis, kalıtsal hastalık, osteoklast, osteoskleroz.

**M**ermer kemik hastalığı olarak da bilinen osteopetrozis ilk kez 1904 yılında Albers Schönberg tarafından tanımlanmıştır. Kaynaklarda az sayıda sporadik olgu bildirilmiş olsa da, hastalık otozomal geçişli hastalıklardan kabul edilmektedir (1, 2).

Hastalığa yol açan neden osteoklast işlevlerindeki defektir. Bunun sonucunda kemik yapım ve yıkımı arasındaki denge bozulur. Kemik rezorpsiyonunun aksaması sonucu gelişen abartılı osteoskleroz, kemik iliği mesafelerininin yavaş yavaş ortadan kalkmasına yol açar. Olgularda anemi ve immün yetmezlik gelişmesi çok sıktır. Kemik iliği dışında en fazla etkilenen ve en belirgin bulgulara yol açan santral sinir sistemidir. Sklerotik kemik-

### Summary

**Aim:** Osteopetrosis is a rare inherited disease characterized by the failure of osteoclast function and impairment of bone resorption; resulting in generalized osteosclerosis. The current treatment of the disease is bone marrow transplantation for restoration of bone remodeling. Since it is an uncommon disorder, we report herein a case of osteopetrosis congenita and review the literature.

**Case:** A 7-month-old girl with respiratory distress, anemia and growth retardation was admitted to our hospital. On physical examination, macrocephalia, hepatosplenomegaly, pancytopenia, and bronchopneumonia were determined. Histopathological features of trephine bone marrow biopsy, radiological investigations and her pedigree confirmed the osteopetrosis. After the lung infection was treated, her parents were informed about the disease and the bone marrow transplantation for therapy was recommended.

**Key words:** Osteopetrosis, hereditary disorder, osteoclast, osteosclerosis.

lerin santral sinir sistemi başta olmak üzere bir çok organa yaptıkları basıya bağlı; nörolojik gelişim defekti, körlük, sağırılık, hidrosefali, beyin sapı basısı bulguları gibi çok farklı tablolar görülebilir. Yine bu basıya bağlı çoğul organ fonksiyon bozuklukları gözlenebilir (3, 4).

Bu çalışmada oldukça ender görülmesi nedeniyle bir osteopetrozis olgusu sunulmuş ve günümüzde bu hastalığın tanı ve sağaltımındaki yenilikler irdelenmiştir.

### Olgu Sunumu

Solunum sıkıntısı, solukluk, büyüme ve gelişme geriliği yakınmalarıyla hastanemize başvuran, anne baba arasında birinci dereceden akrabalık bulunan 7 aylık kız

bebek; bronkopnömoni saptanarak yatırıldı. Olgunun fizik bakısında bitemporal çapın belirgin artışıyla birlikte makrosefali (Resim 1) saptandı. Radyolojik incelemelerde osteopetrozis için patognomonik kabul edilen, periorbital dansite artımına bağlı "gözlük bulgusu" izlendi (Resim 2). Yanı sıra uzun kemiklerde belirgin olmak üzere tüm kemiklerde aşırı osteoskleroza bağlı dansite artışı bulunduğu ve korteks- medulla ayrımının kaybolduğu gözlemlendi (Resim 3).

Kraniografide kalvaryum tabanında belirgin kalınlaşma ve vertebralarda metafizdeki kemikleşme bozukluğuna bağlı "sandviç bulgusu" ile birçok kemikte aynı nedenle oluşan "kemik içinde kemik" belirtisi izlendi (Resim 4).

Pansitopeni ve hepatosplenomegalisi olan olguya yapılan kemik iliği biyopsisinde, yaygın osteokartilajinöz skleroz ile kemik trabeküllerinin genişlediği, trabeküller içinde daha soluk boyanan kartilajinöz plakaların olduğu ve kemik iliği aralıklarının daralıp, hemapoetik dokunun azaldığı görüldü (Resim 5).

Tüm bu bulgularla olguya osteopetrozis tanısı konuldu. Akciğer enfeksiyonu sağaltımla iyileşti. Rikets bulguları da saptanan olguya, vitamin D replasmanı yapıldı. Aile hastalıklı ilgili bilgilendirilip hasta, kemik iliği transplantasyonu önerilerek taburcu edildi.

## Tartışma

Osteopetrozisin bilinen en az 5 tipi olmakla birlikte; en sık görülen formları; genetik lokusu kromozom 11q12-q13'te olan, otozomal resesif geçen ve ağır seyreden osteopetrozis konjenita ile genetik lokusu kromozom 1p21'de olan ve otozomal dominant geçen osteopetrozis tardadır (1, 5). Görülme sıklığı farklı çalışmalarda 1/100000 ile 1/500000 arasındadır (6). Hastalarda görülen kemik rezopsiyon kusurunun, proton pompası ya da klor kanal defektinden kaynaklandığı savunulmaktadır (7). İnsanda hastalıktan sorumlu 2 gen bildirilmiştir. Bunlardan proton pompasını kodlayan ve ATP6i olarak da isimlendirilen T-hücre immün regülatör- 1 (TCIRG1) gen mutasyonu olguların yarısından fazlasında saptanmış iken; Klor kanal-7 gen (CLCN7) mutasyonu olguların % 10'unda götserilmiştir (7, 8). Olgumuzda genetik inceleme yapılamamıştır. Ancak yaşamın ilk yılında böylesine ağır bir tabloyla karşımıza gelmesi ve soy geçmişinde son 3 kuşakta başka olgunun görülmemesi otozomal resesif osteopetrozisi desteklemektedir.

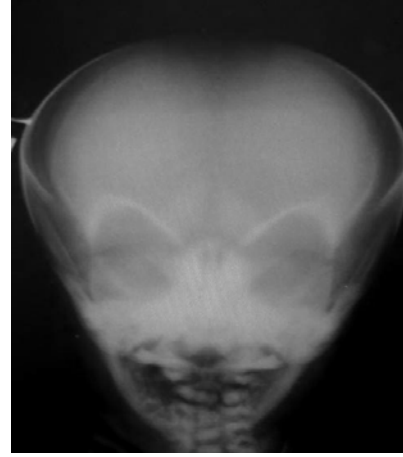
Osteoklastların monosit/ makrofaj öncü hücrelerinden farklılaşma aşamalarını araştıran son çalışmalar, kemik rezopsiyonunun biyokimyasal mekanizmasını ortaya koymaktadır. Osteoklast formasyonu için yeterli yoğunlukta M-CSF (Makrofaj- koloni stimülan faktör) yanı sıra kemiğin mezenkimal hücreleri tarafından sentezlenen TNF'e (Tümör nekrotizan faktör) bağlı RANKL (Nükleer faktör kappaB'nin reseptör aktivatör) ile osteoklast öncülerinin eksprese ettiği RANK'ın birbirleriyle etkileşimi gerekmektedir. Parathormon, glukokortikoidler ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> gibi hormonlar ile TNF-alfa, İL-1 (İnterlökin 1), TGF (Tümör gelişim faktörü) ve prostoglandin benzeri maddeler osteoklast farklılaşmasında bu moleküller aracılığıyla etki yaparlar. TNF-alfa ile İL-6 ve İL-11 ayrıca farklı mekanizmalarla da (RANKL-bağımsız yol) osteoklast fonksiyonlarını olumlu olarak etkilemektedir (9).

Blin-Wakkach ve ark. (3) bildirdikleri mekanizmaya göre; TCIRG-1 gen mutasyonu sonucu myelomonositik uyarıyla dendritik hücre ve osteoklast sayısı artar. Ancak kemik iliğindeki B-lenfopoezin pro-B evresinde bloke olmasıyla, dolaşımda daha düşük matürasyonlu B-lenfositler kalır. Ayrıca T-cell aktivasyonu da etkilenir ve splenik CD4 (+) T hücrelerinden İFN-gama (interferon) Salınımında ve İL-7 düzeylerinde azalma izlenir. Tüm bu değişiklikler immün yetmezliğe yol açar ve ağır seyirli olgularda sıkça gözlenen akciğer enfeksiyonuna zemin hazırlar. Ayrıca toraks kemiklerinde skleroza bağlı mekanik solunumun engellenmesi bir diğer nedendir. Olgumuzda da ağır akciğer enfeksiyonu ortaya çıkmış, ancak sağaltımla düzelmiştir (3, 5).

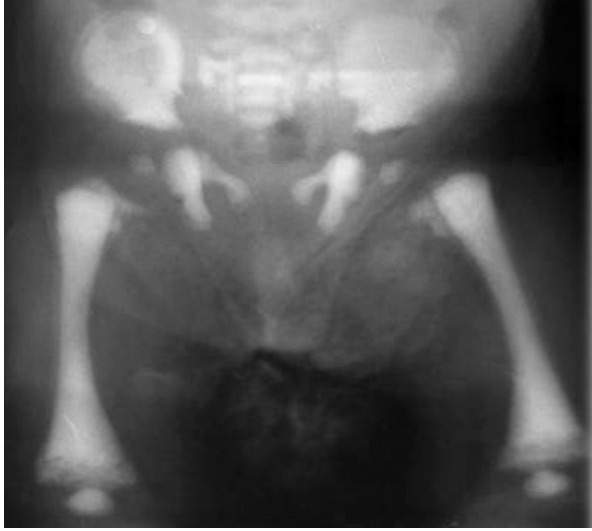
Genellikle olgularda osteopetrozisin bir komplikasyonu olarak rikets gelişir. Hastalarda total vücut kalsiyumu yeterli olmakla birlikte osteoklastların ekstrasellüler kompartmandaki normal kalsiyum- fosfor dengesini sağlayamaması ve depoların yeni oluşan kemiklerin mineralizasyonda harcanması nedeniyledir. Eğer varsa riketsin belirlenmesi ve sağaltımı zorunludur. Çünkü D vitamini ile sağaltım osteoklast aktivitesini olumlu etkiler ve yineleyen akciğer enfeksiyonlarına karşı koruyucudur. Transplantasyon yapılan olgularda da en iyi sonuç D vitamini replasmanı yapılanlarda alınmaktadır. Olgumuzda tanıdan sonra replasman sağaltımı uygulanmıştır (5).



Resim 1. Bitemporal çapın belirgin arttığı makrosefaliği olgu.



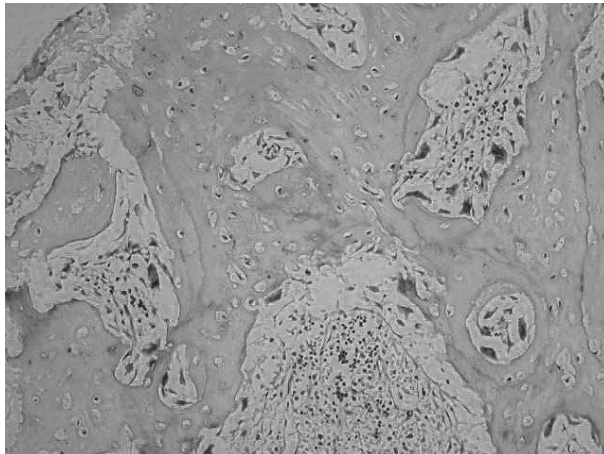
Resim 2. Kranioyrafide tipik gözlük belirtisi.



Resim 3. Kemiklerde belirgin dansite artışı ve Pelviste kemik içinde kemik bulgusu.



Resim 4. Kalvaryumda tabanda belirgin kalınlaşma ve vertebra- larda sandviç belirtisi.



Resim 5. Kemik iliği biopsisinde belirgin trabeküler genişleme, hematopoetik hücrelerde azalma ve endosteal yüzeyde sıralanmış artmış sayıda nonfonksiyon osteoklastlar (H+Ex 100).

Osteopetrozisin infantil malign formu olarak da bilinen ağır tipinde, olgular yaşamın ilk 5 yılında kaybedilir (1, 2). Hastalığın sağaltımı ancak kemik iliği transplantasyonu ile olasıdır. Sağaltımda rekombinant human interferon gamma da başarılı bulunmuştur (2, 5). Kemik iliği transplantasyonu sonrası kemik metabolizmasındaki düzelme, erken dönemde tartarata dirençli asit fosfataz 5b (TRAcP 5b) ve kemiğe spesifik alkale fosfataz (BAP) benzeri kemiğe özgü metabolik belirleyicilerin yükselmesiyle değerlendirilebilir (10) TRAP hastalığının tanısı için tarama testi olarak da kullanılabilir (11). Olgumuzda aile hastalıkla ilgili bilgilendirilmiş, kesin sağaltımının ancak kemik iliği transplantasyonu ile olabileceği anlatılmış ve transplantasyon önerilerek taburcu edilmiştir.

Osteopetrozis hafif seyirli formlarında radyolojik ipuçları dışında bulgu vermeyeceği için atlanabilen; ağır formunda ise, tanınsa bile sağaltımında yüz güldürücü sonuçlar alınamayan ender bir hastalıktır. Tanımlanmasının üzerinden bir asır geçmesine ve etyo-patogenezine ilişkin çok yol kat edilmiş olmasına karşın, günümüzde sağaltımı salt kemik iliği transplantasyonu ile olasıdır. Ancak gelecekte genetik bilimindeki gelişmeler ışığında özellikle TCIRG-1 ve CLCN7 gen mutasyonu saptananlarda sağaltımda farklı yöntemler deneneceği umulabilir.

### Teşekkür

Olgumuz Sayın Prof. Dr. Fikri ÖZTOP (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı) ile konsülte edilmiştir. Kendisine teşekkürlerimizi sunarız.

### Kaynaklar

1. Neyzi O. İskelet Displazileri. In: Pediatri. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 1441- 1480.

2. Brunning MD. Bone marrow. In: Rosai's and Ackerman's Surgical Pathology. Ed: Rosai J. 9th ed. New York: Mosby, 2004; 2047- 2136.
3. Blin-Wakkach C, Wakkach A, Sexton PM, Rochet N, Carle GF. Hematological defects in the oc/oc mouse, a model of infantile malignant osteopetrosis. Leukemia 2004; 18(9): 1505- 1511.
4. Urgancı N, Akyıldız B, Nuhoğlu A. Infantil Malign Osteopetrozis: Gecikmiş bir tanı. Ege Ped Bül 2003; 10(1): 31- 34.
5. Tahan F, Arslan D. Osteopetrozisin. Erciyes Tıp Derg 2001; 23(4): 187- 198.
6. Turgut AT, Hasırcıoğlu F, Koşar U, Koçkar O. Osteopetrozis T. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2001; 7: 135- 138.
7. Steward CG. Neurological aspects of osteopetrosis. Neuropathol Appl Neurobiol 2003; 29(2): 87-97(Abtract).
8. Quarello P, Fomi M, Barberis L, Defilippi C, Campagnoli MF, Silvestro L, Frattini A, Chalhoub N, Vacher J, Ramenghi U. Severe malignant osteopetrosis caused by a GL gene mutation. J Bone Miner Res 2004; 19(7): 1194- 1199(Abtract).
9. Blair HC, Athanasou NA. Recent advances in osteoclast biology and pathological bone resorption. Histol Histopathol 2004; 19(1): 189-99.
10. Chen CJ, Chao TY, Chu DM, Janckila AJ, Cheng SN. Osteoblast and osteoclast activity in a malignant infantile osteopetrosis patient following bone marrow transplantation. J Pediatr Hematol Oncol 2004; 26(1): 5-8.
11. Waguespack SG, Hui SL, White KE, Buckwalter KA, Econs MJ. Measurement of tartrate-resistant acid phosphatase and the brain isoenzyme of creatine kinase accurately diagnoses type II autosomal dominant osteopetrosis but does not identify gene carriers. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(5): 2212-7.

### Yazışma Adresi

Dr. A. GülDen DİNİZ

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Patoloji Laboratuvarı. Alsancak-İzmir

Tel : 0.232.4895656/5101-04

Faks : 0.232.4633128

E-posta : agdiniz@kablone.com.tr