

Malign Osteopetrozisli Bir Olgu

A Case with Malignant Osteopetrosis

İlknur BODUR, M. Melek OGUZ, Gonca YILMAZ, Can Demir KARACAN, Pelin ZORLU

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZET

Osteopetrozis kemik rezorpsiyon kusuru nedeniyle oluşan yaygın kemik sklerozuyla karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Osteopetrozisin malign formu infantlarda makrosefali, hepatosplenomegali, sağırılık, körlük ve ciddi anemiyle farkedilir. Hepatosplenomegali ve anemi nedeni araştırılırken malign osteopetrozis tanısı alan hasta sunuldu.

Anahtar Sözcükler: İnfant, Osteopetrozis, Osteosklerozis, Otozomal resesif

ABSTRACT

Osteopetrosis is a hereditary disorder that is caused by a bone resorption defect and characterized with diffuse sclerosis of the bones. The severe form is detected in infancy because of macrocephaly, hepatosplenomegaly, deafness, blindness, and severe anemia. In this article we reported a case diagnosed as malignant osteopetrosis while investigating the causes of anemia and hepatosplenomegaly.

Key Words: Infant, Osteopetrosis, Osteosclerosis, Autosomal recessive

GİRİŞ

Osteopetrozis, kemik rezorpsiyon kusuru nedeniyle oluşan, yaygın kemik sklerozuyla karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Osteopetrozisin 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. T-cell immüne regülatör 1 (TCIRG-1) genindeki mutasyon sonucu myelomonositik uyarıyla dendritik hücre ve osteoklast sayısı artar. Görülme sıklığı farklı çalışmalarda 1/100000-1/500000 arasındadır (1).

Klasik otozomal resesif osteopetrozis; kemik kırıkları, kısa boy, nöropati, hipokalsemi, hayatı tehdit eden pansitopeniye karakterizedir (2). Osteopetrozisli hastalarda kemiklerde skleroz gelişir ve artan kemik dokusu tarafından zaman içinde kemik iliği boşluğu doldurulur. Bu nedenle hastalarda anemi, lökositoz ve trombositopeninin yanı sıra ekstremitelerde hematopoez sonucu hepatosplenomegali, kemik kanallarının daralması nedeniyle kranial sinirlere baskı sonucu körlük ve sağırılık gelişmektedir (3). Makrosefali ve frontal bossing gibi tipik yüz görünümünü ilk bir yılda ortaya çıkar (2).

Otozomal resesif formun renal tübüler asidoz ile beraber olan tipinde serebral kalsifikasyon vardır (2).

Genelde olgular direkt kemik grafilerindeki tipik görünüm veya kemik iliği biyopsisi ile tanı alırlar (4). Kemiklerde belirgin dansite artışı ve kemik içinde kemik görünümü karakteristiktir (5). Moleküler tanı da mümkündür (4).

Burada hepatosplenomegali ve anemi etiolojisi araştırılırken tanı alan 1 ay 4 günlük erkek hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

1 ay 4 günlük erkek hasta uyuyamama ve gözlerde şişlik yakınması ile başvurduğu dış merkezde dalak ve karaciğer büyüklüğü saptanarak hastanemize yönlendirilmiştir.

Hastanın fizik muayenesinde, karaciğer ve dalağının büyük olduğu saptandı ve hepatosplenomegali yapan nedenlerin araştırılması amacıyla servisimize yatırıldı.

Öz ve soy geçmişinden 20 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden birinci yaşayan olduğu ve anne baba arasında birinci

derece akrabalık bulunduğu öğrenildi. Birinci çocuk bilinmeyen bir nedenle ölmüş.

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 4500 gr(50p), boy 49 cm (<3p), baş çevresi 37 cm (75p)'di. Hastanın vital bulguları normaldi, deri ve mukozalar soluk görünümde olup, ön fontanel 4x2 cm, göz kapakları ödemli ve gingiva hipertrofisi mevcuttu. Karaciğer midklavikuler hatta kot altında 3 cm, dalak kot altında 5 cm ele geliyordu. Diğer sistem bulguları normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 7.5 gr /dl, hematokrit %22, lökosit sayısı 12400/ mm³, trombosit sayısı 24000/ mm³, MCV 98 fl. Periferik kan yaymasında trombositler tekli, eritrosit morfolojisi hipokrom ve mikrositerdi ve atipik hücre izlenmedi. Serum sodyum 134 mEq/L, potasyum 4 mEq/L, klor 109 mEq/L, kalsiyum 5.9 mg /dl, fosfor 6 mg /dl, alkalem fosfataz 398 IU/L, parathormon 366 pg /ml, 25 -OH Dvit 39.5 mcg/ litre. Toxoplazma, rubella, CMV, HSV serolojisinde pozitiflik saptanmadı. Üst ve alt ekstremitte grafilerinde dens görünüm mevcuttu (Şekil 1). Kemik grafilerinde kafa tabanı sklerotik görünümde olup, vertebralar dens görünümdeydi (Şekil 2). Kafa grafisinde tipik gözlük belirtisi mevcuttu (Şekil 3). Hastanın kemik iliği aspirasyonu hiposellüler idi ve myeloid seride immatür hücre sayısında belirgin azalma vardı. Göz muayenesi normaldi. (Tablo I).

Hastaya öykü, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile osteopetrozis tanısı konuldu. Hipokalsemisi olan hastaya kalsiyum glukonat, kalsiyum laktat ve 3x0.5 mcg kalsitriol başlandı. Kemik iliği transplantasyonu amacıyla bakılan HLA doku grupları açısından anne ve babayla doku uygunluğu bulunmadığı için genişletilmiş donör taramasına başlandı.

TARTIŞMA

Hastamıza hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, hipoklasemi, kemik kırığı varlığı ve karakteristik kemik grafi görüntüleri ile osteopetrozis tanısı konuldu. Osteopetrozis hepatosplenomegali ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir hastalıktır.

İnfantil malign osteopetrozis dens, sklerotik, radyopak kırılğan kemiklerle karakterize nadir otozomal resesif hastalıktır (6). Osteopetrozis genel olarak osteoklast disfonksiyonuna ve nadiren osteoklast yetersizliğine bağlı olarak gelişir (7). Malign otozomal resesif osteopetrozis 1/200.000 sıklıkta görülür (5). Genetik lokusu kromozom 11q12-q13'tedir(1).

İnfantlar genelde makrosefali, beslenme yetersizliği, sağırılık, körlük, kemik iliği yetersizliği ile prezente olurlar (7). Hastalık nörolojik ve hematolojik anormalliklere neden olur (6). Hastaların tanı alma yaşları 3-18 ay arasındadır. Kemik iliği transplantasyonu tek efektif tedavi şeklidir (4). Hastalar ciddi kronik anemi, kanama ve infeksiyon komplikasyonlarıyla kaybedilir(6).

Hematolojik bulgular kemik iliğinin kemik doku tarafından obliterasyonu sonucu ortaya çıkar bu nedenle myelofitizik

anemi gelişir ve periferik yaymada lökoeritroblastik tablo (nötrofili, immatür granülosit, çekirdekli eritrositler) oluşur (5). Hepatosplenomegali extramedüller hematopoez nedeniyle oluşur. Hipersplenizm nedeniyle trombositopeni, lökopeni ve hemolitik anemi gelişir (8). Hastamızın muayenesinde karaciğer ve dalak büyüklüğü vardı bu bulguya eşlik eden anemi ve trombositopeni mevcuttu.



Şekil 1: Kemiklerde belirgin dansite artışı.

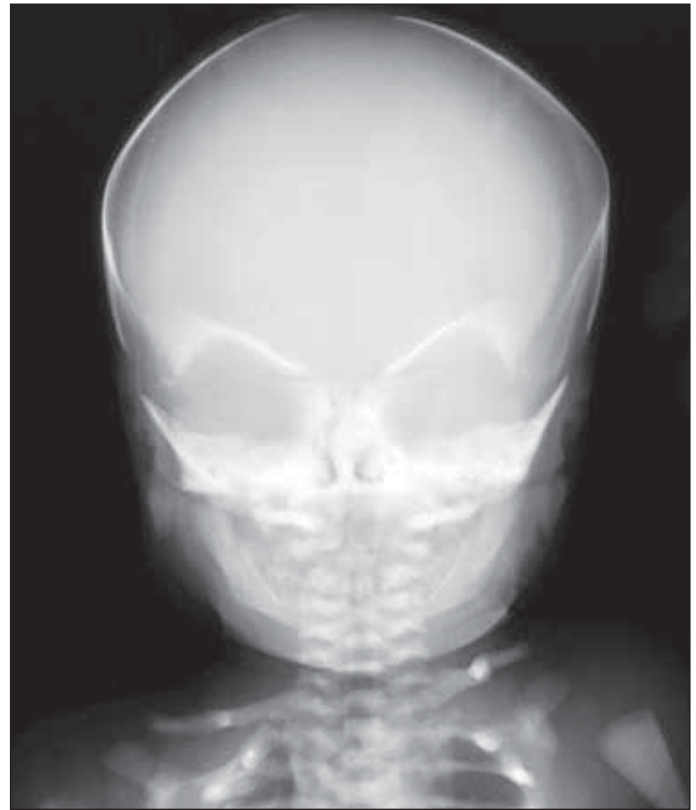
Tablo I: Olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları.

Klinik Bulgular	Laboratuvar Bulguları	Radyolojik Bulgular
Deri ve mukozalar soluk	Hb:7,5 gr/dl, WBC:12400/mm ³ Plt:24000/mm ³	Ekstremit ve vertebra grafilerinde dens görünüm
Göz kapakları ödemli	Ca:5,9 mg/dl, P:6 mg/dl, ALP:398 IU/L	Kafa tabanı sklerotik
Gingiva hipertrofisi	PTH: 366 pg/ml	Kafa grafisinde gözlük belirtisi
Geniş ön fontanel	25 OH- vitamin D: 39 mcg/L	Sağ 7. kot lateralde fraktür
Hepatosplenomegali	Kemik iliği: Hiposellüler görünüm, myeloid seride immatür hücre sayısında belirgin azalma.	

**Şekil 2:** Kafa tabanında belirgin kalınlaşma.

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 az matür B lenfositler kalır. Ayrıca T cell aktivasyonu da etkilenir ve splenik CD (+) T hücrelerinde IFN-gama salınımında ve IL-7 düzeylerinde azalma izlenir. Tüm bu değişiklikler immün yetmezliğe yol açar (1). Ancak bizim hastamızda immün yetmezliği düşündüren bulgular yoktu.

Genellikle olgularda osteopetrozisin bir komplikasyonu olarak kalsiyum fosfor dengesinin sağlanamamasına bağlı hipokalsemi, hipofosfatemi oluşur (1). Raşitizm infantil malign osteopetrozisli çocuklarda nadir de olsa görülebilmektedir (3). Fonksiyon göstermeyen osteoklastların, toplam vücut kalsiyumu iyi olmasına karşın normal serum kalsiyum fosfor dengesini sağlayamadığı gösterilmiştir. Serum kalsiyum ve fosforu yeni oluşan kemik doku mineralizasyonu için yetersiz kalmakta ve raşitizm ortaya çıkmaktadır (3). Bizim olgumuzda, hipokalsemi mevcuttu ancak fosfor ve 25-OH D vit düzeyi normal sınırlarda idi. Hastamızın

**Şekil 3:** Kraniografide tipik göz belirtisi.

parathormon düzeyindeki yüksekliğin hipokalsemiye ikincil olarak geliştiği düşünüldü.

Radyolojik bulgular kemik dansitesinde artışla karakterizedir. “Kemik içinde kemik” görünümü karakteristik ve tanısaldır. Orbita kenarında artmış dansite dikkat çeker. Sfenoid, mastoid ve frontal sinüsler havalanması azalmış veya yoktur (5). Bizim hastamızın da kemik grafilerinde “kemik içinde kemik” görünümü mevcuttu. Kafa tabanı sklerotik görünümde ve gözlük belirtisi mevcuttu. Osteopetroziste fraktürler yaygındır, bizim olgumuzda da 7. kot lateral kesimde fraktür vardı.

Kemik yapıların optik foramene basısıyla göz bulguları oluşur. Optik atrofi birçok vakada başlangıçta bulunabilir. Hematolojik bozukluğa eşlik eden görme bozukluğu olan olgularda kötü

prognoz olasılığı artmıştır. İşitme sinirine bası ile duyma bozukluğu oluşur (5). Hastamızın görme ve işitmesinde anormallik tespit edilmedi.

Osteopetrozisin infantil malign formu olarak da bilinen ağır tipinde, olgular yaşamın ilk 5 yılında kaybedilir (1).

Hastalığın kesin tedavisi ancak kemik iliği transplantasyonu ile mümkündür. Kemik iliği transplantasyonu sonrası kemik metabolizmasındaki düzelme, erken dönemde tartarata dirençli asit fosfataz 5b ve kemiğe spesifik alkalin fosfataz benzeri kemiğe özgü metabolik belirleyicilerin yükselmesiyle değerlendirilmektedir (9).

Olgumuzun ailesi hastalıkla ilgili bilgilendirilmiş, kesin tedavinin ancak kemik iliği transplantasyonu ile olabileceği anlatılmış, transplantasyon amacıyla ilgili merkeze sevk edilmiştir.

Malign osteopetrozis akraba evliliklerinin sık görüldüğü ülkemizde hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir hastalıktır.

KAYNAKLAR

1. Diniz G, Kayserilioğlu E, Ortaç R, Aktaş S, Hızarcıoğlu M. Osteopetrozis: Olgu sunumu ve yeni gelişmeler. Türkiye Ekopatoloji Dergisi 2004; 10: 137-140.
2. Stark Z, Savarirayon R, Orphanet J. Osteopetrosis. Rare Dis 2009; 20: 4-5.
3. Akgün M, Özyürek E, Ceyhan M, Akbalık M, Aydın M, Duru F. Osteopetrozis ve raşitizm birlikteliği: Bir vaka takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 219-23
4. Someshwar VChate, Jaybhaye A, Somshekharan R, Rathod T. Aqueductal stenosis with optic atrophy in case of malignant osteopetrosis. J Nat Sci Biol Med. 2011;2: 222-24
5. Venkateshwar V, Vaidya A, Roy P, Sampat S, Marshal JK. Osteopetrosis. MJAFI 2003;59: 344-46
6. Şekerci AE, Şişman Y, Ertaş ET, Sahman H, Aydınbelge M. Infantile malignant osteopetrosis: Report of 2 cases with osteomyelitis of the jaws. J Dent Child 2012;79: 93-9.
7. Aker M, Rouvinski A, Hashavia S, Ta-Shma A, Shaag A, Zenvirt S, et al. An SNX10 mutation causes malignant osteopetrosis of infancy. J Med Genet 2012;49: 221-26.
8. Alter BP, Young NS. Haematology of infancy and childhood. 4 th ed. Pennsylvania: WB Saunders Co, 1993:216-316.
9. 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: 5-8.