

Malign İnfantil Osteopetroz: Olgu Sunumu *

Gülay Çiler Erdağ, Gül Yeşiltepe, Esra Çetinkaya, Ayça Gül,
Turgut Ağzıkuru, Semiramis Sadıkoğlu, Ayça Vitrinel

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Çocuk Kliniği, İstanbul

ÖZET

Malign infantil osteopetroz: Olgu sunumu

Malign infantil osteopetroz, defektif osteoklastik kemik rezorpsiyonu ile karakterize, otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir hastalıktır. Ana bulguları anemi, hepatosplenomegali, infeksiyonlara yatkınlık, gelişme geriliği, yaygın osteoskleroz olan bu hastalığın tanısı, doğumdan hemen sonra koyulabilmekle birlikte nadir görülmesi ve klinik bulgularının nonspesifik olması nedeniyle, tanı genellikle gecikmektedir. Biz de kusma, kilo alamama şikayetleriyle, 33 günlükken kliniğimize başvuran hepatosplenomegalisi, anemi, lökositoz ve trombositopenisi olan ancak ileri tetkikler sonucunda malign infantil osteopetroz tanısı alan hastamızı ender görülen bu hastalığın özelliklerini ve erken tanı koymanın önemini vurgulamak amacıyla sunduk.

Anahtar kelimeler: malign infantil osteopetrozis, hepatosplenomegali, anemi

Malign İnfantil Osteopetroz: Olgu Sunumu *

Gülây Çiler Erdağ, Gül Yeşiltepe, Esra Çetinkaya, Ayça Gül,
Turgut Ağzıkuru, Semiramis Sadıkoğlu, Ayça Vitrinel

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Çocuk Kliniği, İstanbul

ABSTRACT

Malignant infantile osteopetrosis: a case report

Malignant infantile osteopetrosis is a rare autosomal recessive disorder characterized by defective osteoclastic bone resorption. Main findings are hepatosplenomegaly, anemia, and susceptibility to infections, growth failure and generalized osteosclerosis. Although it is possible to diagnose malignant infantile osteopetrosis in neonatal period, the exact diagnosis is usually delayed due to the rarity of the disease and nonspecificity of the symptoms. A 33 days old girl admitted to our clinic with vomiting, growth failure, hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia and leukocytosis has been diagnosed as malignant infantile osteopetrosis. We want to emphasize the characteristic findings of this rare disease and importance of early diagnosis by presenting this case.

Key words: malignant infantile osteopetrosis, hepatosplenomegaly, anemia

Bakırköy Tıp Dergisi 2006;2:25-27

* 41. Türk Pediatri Kongresi, Ankara 2005'te poster bildirisi olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Malign infantil osteopetroz, osteoklastik kemik rezorpsiyonunda defekt ve lökositlerin süperoksit oluşturmasında bozukluk ile karakterize, otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır (1). Klinik bulgular değişken olmakla birlikte hayatın ilk aylarında ortaya çıkar. Hiperosteotik kemik yapısının kemik iliği kavitesini işgal etmesi sonucu pansitopeni, ekstramedüller hematopoez ve hepatosplenomegali, immun yetmezlik sonucu sık enfeksiyon, kranial sinirlerin geçtiği kanallarda daralma sonucunda körlük, işitme kaybı gelişir (2). Prognoz oldukça kötü seyirli olup tek küratif tedavi yöntemi allojenik kemik iliği transplantasyonudur.

OLGU

Otuz üç günlük kız bebek kliniğimize kusma, kilo almama şikayeti ile getirildi. Hastanın miadında 3100 gr ağırlığında doğduğu, doğumdan sonraki 1. haftadan iti-

baren kusma şikayetinin başladığı öğrenildi. Anne ve babanın 1. dereceden kuzen olduğu bildirildi. Fizik muayenede vücut ağırlığı: 3000 gr, boy: 51 cm, baş çevresi: 36 cm, aksillar ateş: 37.5°C, kalp tepe atımı: 128/dk, ritmik, batın distandü görünümde, dalak 4 cm, karaciğer 5 cm palpabl idi. Nistagmusu mevcuttu ve göz dibi incelemesinde her iki optik disk soluk görünümde idi. Laboratuvar incelemelerinde hemogloblin: 9.5 gr/dl, hematokrit: %28, trombosit: 66000 / mm, beyaz küre 48910 / mm, ortalama eritrosit hacmi: 97.6 fl, eritrosit dağılım genişliği (RDW): %24, düzeltilmiş retikülosit: %2.5 idi; periferik yaymasında lökoeritroblastozis tablosu mevcuttu. Eritrosit sedimentasyon hızı: 20 mm/sa, CRP: (++) direkt coombs: negatif, hemoglobin elektroforezinde Hb A: %77.48, HbA2: %1.34, HbF: %21.18 idi. Kan biyokimyasında glukoz: 78 mg/dl, üre: 14 mg/dl, kreatinin: 0.21 mg/dl, sodyum: 139 meq/lit, potasyum: 3.69 meq/lit, kalsiyum: 9.5 mg/dl, alkalin fosfataz: 1405 u/lit, serum aspartat aminotransferaz: 162 u/lit, alanin transferaz: 35 u/lit, total bilirubin: 0.62 mg/dl idi. Tam idrar tahlili ve kan gazları normaldi. TORCH ve hepatit A,B,C göstergeleri, Tandem – Mass spektrometrisi ile yapılan doğumsal metabolik hastalık taramaları negatifti. Kemik iliği biyopsisinde hematopoetik dokuya ait çok az hücre içeren yoğun kemik lameller saptandı. Çekilen kafa ve ekstremitte grafilerinde yaygın osteoskleroz, vertebra grafilerinde kemik içinde kemik görüntüsü mevcuttu (Resim 1). Bilgisayarlı kranial

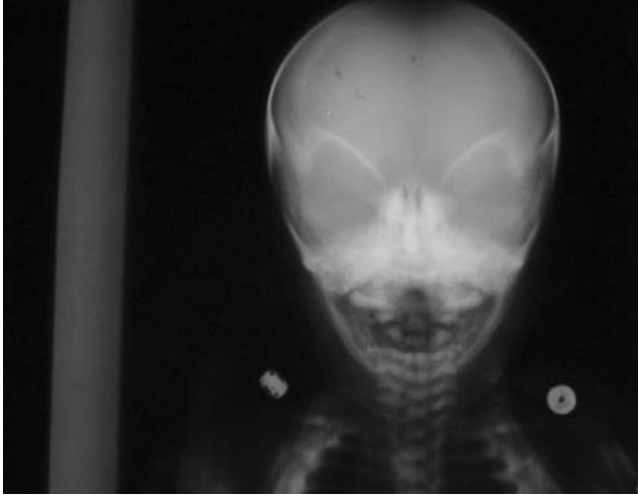
Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Gül Yeşiltepe Mutlu,
19 Mayıs Mah. Sarı Kanarya Sok. Yedigöller Apt. No:17, D:6, Kozyatağı,
Kadıköy, İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-361-2361

Elektronik posta adresi / E-mail address: gulyesiltepe@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 4 Kasım 2005 / November 4, 2005

Kabul tarihi / Date of acceptance: 13 Aralık 2005 / December 13, 2005



Resim 1. Düz kafa grafisinde kraniumda yaygın osteoskleroz



Resim 2. Hastanın genel görünümü

tomografisinde özellikle posterior oksipital bölgede belirgin olmak üzere kranial kemiklerde kalınlaşmalar saptandı. Yapılan VEP (Visual Evoked Potential) incelemesinde her iki gözde amplitüd latens değerleri düşük gözlemlendi. BERA (Brain Stem Evoked Response Audiometry) testinde ise bilateral orta derecede işitme kaybı saptandı. Olgumuz hepatosplenomegalisi, anemi, trombositopenisi ve periferik yaymasındaki lökoeritroblastozis tablosu, optik atrofisinin olması, eşlik eden radyolojik bulgular ve kemik iliği biyopsisi sonucu ile malign infantil osteopetroz tanısı aldı. Kemik iliği transplantasyonu planlandı ancak maddi imkansızlıklar nedeniyle yapılamadı. Yüksek

doz intravenöz metil prednizolon tedavisi (ilk 3 gün 30 mg/kg/gün, sonraki 4 gün 20 mg/kg/gün, ikinci hafta 10 mg/kg/hafta, üçüncü hafta 5 mg/kg/hafta, dördüncü hafta 2 mg/kg/hafta) başlandı, hemoglobin değeri 11 gr/dl'ye yükseldikten sonra oral prednizolon tedavisine geçildi. Hastamız halen oral prednizolon tedavisi almakta olup takibimiz altındadır.

TARTIŞMA

Osteopetrozis, osteoklast işlevlerindeki bozukluğa bağlı olarak kemiğin encondral kemikleşmeyle rezorpsiyon ve yeniden şekillenme yetersizliği nedeniyle gelişen kalıtsal bir hastalıktır (3). Yenidoğan döneminde tanı mümkün olmakla birlikte nadir görülen bir hastalık olduğundan tanı genellikle gecikir. Mc Kusick tarafından dört değişik tipi tanımlanmıştır:

- 1- otozomal dominant (benign) tip
- 2- otozomal resesif (malign) tip
- 3- otozomal resesif intermediate tip
- 4- karbonik anhidraz -II eksikliğiyle birlikte olan tip

Hastalık büyüme gelişme geriliği, makrosefali, frontal genişleme, diş çıkarmada gecikme, nistagmus, anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali, lökoeritroblastozis, mandibula osteomyeliti ve hipokalsemik konvülsiyon gibi semptomlarla bulgu verebilir (4,5). Malign infantil osteopetroz genellikle kemiklerde skleroz ve kemik iliği obliterasyonu ile yaşamın ilk yılında tanı alır. Hastalığın bu formu çok ağır seyreder ve genellikle ilk dekada ölümle sonuçlanır (6). Bizim olgumuz da henüz 33 günlükken hepatosplenomegali, nistagmus, anemi, trombositopeni ve lökoeritroblastozis tablosu ile başvurmuştu (Resim 2). Srinivasan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 6 farklı aileden malign infantil osteopetrozlu 8 çocukta yaşamın ilk ayında semptomatik hipokalsemi görülmüş olup pek çok çalışmada da malign infantil osteopetrozlu hastalarda kalsiyum metabolizmasında bozukluk olduğu gösterilmiştir (7). Bizim olgumuzda ise kan kalsiyum düzeyi normaldi. Radyolojik bulgular özellikle kafa tabanında belirgin olmak üzere yaygın osteoskleroz ve kemik içinde kemik görüntüsü ile karakterizedir. Yapılan çalışmalarda kemik mineral dansitesinin bu hastalarda artmış olduğu ancak bu artışın kemik iliğindeki hematopoez aktivitesi ile korele olmadığı belirtilmiştir (8). Osteopetrotik kemik normal kemiğe göre daha kırılığandır ve patolojik kırıklar sık görülür (9). Olgumuzun fizik muayenesinde ve radyolojik incelemesinde patolojik kırık saptanmamasına rağmen di-

rekt grafilerinde yoğun dansite artışı ve osteosklerotik görünüm mevcuttu. Kranial sinirlerin, kemik yapının sklerozu nedeniyle baskıya uğraması sonucunda işitme kaybı ve körlük sık görülen bulgulardandır (10). Thompson ve ark. yaptıkları bir çalışmada optik atrofi saptanan olgularda bilgisayarlı tomografi ve VEP'in tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli olduğunu göstermişlerdir (11). Olgumuzun da VEP incelemesinde bilateral latens ve amplitüd değerleri düşük gözlemlendi ve BERA'da bilateral orta derecede işitme kaybı saptandı. Olgumuzda renal tubuler asidozun olmaması, bilgisayarlı beyin tomografisinde serbral kalsifikasyonların bulunmaması üzerine karbonik anhidraz eksikliği düşünülmüdü. Hastalığın tedavisinde en etkili yöntem allogenetik kemik iliği transplantasyonudur (12). Kemik iliği transplantasyonu yapılamayan durumlarda ise diğer tedavi seçenekleri kortikosteroidler, 1-

alfa hidroksivitamin D-3, interferon gama, tekrarlayan kan transfüzyonları ve splenektomidir (13,14). Kemik iliği transplantasyonu yapılmayan olguların yalnız %30'unun 6 yaşına kadar yaşadığı gösterilmiştir (15). Irreversibl nörolojik bulgular daha infantil dönemde ortaya çıkar. Özellikle yaşamın ilk 3 ayında hematolojik bozukluk ortaya çıkmışsa prognoz oldukça kötüdür (2).

Sonuç olarak malign infantil osteopetroz hayatın erken döneminde klinik ve radyolojik bulgular ışığında kolay tanı koyulabilecek iken çok nadir görülmesi ve klinik kuşku eksikliği nedeniyle geç tanı alan bir hastalıktır. Hızlı tanı koyulup erken dönemde kemik iliği transplantasyonu yapılan olgularda beklenen yaşam süresi oldukça uzundur. Bu nedenle sadece anemi, hepatosplenomegali ile başvuran olgularda osteopetroz ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Charles JM, Key LL. Developmental spectrum of children with congenital osteopetrosis. *J Pediatr.* 1998; 132: 371-374.
2. Gerritsen EJA, Vossen JM, Van Loo IH et al. Autosomal recessive osteopetrosis: variability of findings at diagnosis and during the natural course. *Pediatrics* 93: 247-253.
3. Duthie RB, Smith R. Developmental diseases of skeleton. In: Duthie RB, Bentley G(Eds) Mercer's orthopaedic surgery. 9th ed. London: Arnold, 1996: 237-288.
4. Horton WA, Hecht JJ. Disorders involving defective bone resorption. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2004: 2333.
5. Abinun M, Newson T, Rowe PW, Flood TJ, Cant AJ. Importance of neurologic assessment before bone marrow transplantation for osteopetrosis. *Arch Dis Child* 1999; 80: 273-274.
6. de Baat P, Heijboer MP, de Baat C. Osteopetrosis. Classification, etiology, treatment options and implications for oral health. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2005; 112: 497-503.
7. 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: F21-23.
8. Kaste SC, Kasow KA, Horwitz EM. Quantitative bone mineral density assessment in malignant infantile osteopetrosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006; Jan 18 Epub ahead of print
9. Urgancı N, Akyıldız B, Nuhoglu A. Infantil osteopetrozis: gecikmiş bir tanı. *Ege Pediatri Bülteni* 2003; 1: 31-34.
10. Lehman RA, Reeves JD, Wilson WB, Wesenberg RL. Neurologic complications of infantile osteopetrosis. *Ann. Neurolo* 1977; 2: 378-384.
11. Thompson DA, Kriss A, Taylor D, Russell-Eggitt I, et al. Early VEP and ERG evidence of visual dysfunction in autosomal recessive osteopetrosis. *Neuropediatrics.* 1998; 29: 137-144.
12. Dini G, Floris R, Garaventa A, et al. Long term follow up of two children with a variant of mild autosomal recessive osteopetrosis undergoing bone marrow transplantation. *Bone marrow transplant* 2000; 26:219-224.
13. Reeves JD, Huffer WE, August CS, Hathaway WE, Koerper M, Walters CE. The hematopoietic effects of prednisone therapy in four infants with osteopetrosis. *J Pediatr* 1979; 94: 210-214.
14. Kubo T, Tanaka H, Ono H, Moriwake T, Kanzaki S, Seino Y. Malignant osteopetrosis treated with high dose of 1- α -hydroxyvitamin D3 and interferon gama. *J Pediatr.* 1993;123: 264-268.
15. Coccia PF, Krivit W, Cervenka J, et al. Successful bone marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. *N. Engl J Med* 1980; 302: 701-708.