

# İnfantil habis osteopetrozisli iki kardeş

İlgen ŞAŞMAZ (\*), Göksel LEBLEBİSTAN (\*), Bülent ANTMEN (\*), Ülkü TUNCER (\*\*), Altan ÖZCAN (\*\*\*), Figen BİNOKAY (\*\*\*\*), Yurdanur KILINÇ (\*)

## SUMMARY

### *Infantile malignant osteopetrosis*

*Osteopetrosis, also known as marble bone disease, is a rare in which osteoclast dysfunction causes defective bone resorption and increased bone mass. This disease has been classified into four types. The most severe and rare form is infantile malignant osteopetrosis. So we reported and discussed two siblings patients with infantile malignant osteopetrosis with new knowledge in the literature.*

**Key words:** *Infantile malignant osteopetrosis, treatment*

**Anahtar kelimeler:** *İnfantil habis osteopetrozis, tedavi*

Osteopetrozis, osteoklastların kemik rezorbsiyon fonksiyonlarındaki bozukluğu sonucunda yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak gelişen ve nadir olarak görülen doğumsal bir hastalıktır. İlk kez 1904 yılında Albers-Schonberg tarafından tanımlanmıştır. İskelet kitlesi ve kemik dansitesinde artış ile karakterizedir (1-4). Osteopetrozis otozomal resesif ağır (infantil habis tip), otozomal dominant (erişkin tip), otozomal resesif hafif tip ve renal tübüler asidozla bağlantılı hafif tip olmak üzere 4 farklı klinik tabloda görülür. Otozomal dominant tip en hafif formu olup, genellikle erişkin yaşlarda çekilen rutin radyografiler sonucunda tanı alır. Otozomal resesif hafif tip geç çocukluk döneminde bulgu verir. Kırılmaya eğilimli dens kemiklerle karakterize olup hematolojik problemler genelde görülmez. İnfantil habis osteopetrozis erken çocukluk ve bebeklik döneminde ortaya çıkar ve en ağır formdur (1-4). Nadir görülmesi nedeni ile infantil habis osteopetrozis tanısı alan iki kardeş sunuldu.

## OLGULAR

**Olgu 1:** Beş yaşında erkek hasta solukluk, hırıltılı solunum ve

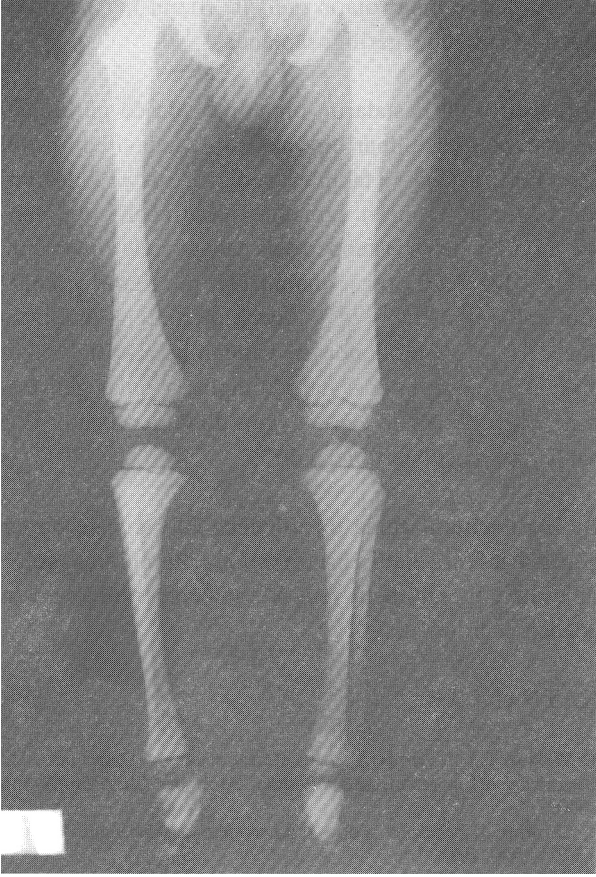
karın şişliği yakınmaları ile getirildi. Anamnezinden kliniğimizde 1999 yılında 7 aylıkken osteopetrozis tanısı konmuş olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde; boy 91 cm (<üç persentil), ve vücut ağırlığı 13 kg (<üç persenti) idi. Hipertelorizm ve ekzoftalmus vardı. Karaciğer midklavikuler hatta 5 cm, dalak inguinale kadar palpabildi. Ön fontanel açıklığı 2x2 cm olarak devam ediyordu. Dilate fundus incelemesi normal bulundu. Vizuel uyarılmış potansiyel (VEP) değerlendirmede sağ gözde 4 msn'lik latans asimetrisi ve sol gözde amplitüd küçülmesi saptandı. Bulgular bilateral optik sinir tutulumu lehine değerlendirildi. Otoskopik muayenede bilateral efüzyonlu otitis media görünümü mevcuttu. Pure tone odyometriğinde bilateral iletim tipi işitme kaybı (sağda 38, solda 50 desibel) saptandı. Orta kulak basıncı her iki kulakta -400 mmH<sub>2</sub>O ölçüldü. Hastaya 3 kür medikal tedavi verildi. Ancak düzelme olmaması üzerine ventilasyon tüpü takılması planlandı.

Laboratuvar incelemelerinde; anemi (hemoglobin 6 g/dl) ve lökositoz saptandı. HbF düzeyi % 6.4 bulundu. Radyolojik incelenmesinde tüm kemiklerde diffüz dansite artışı, uzun kemiklerde medüller mesafede daralma, vertebra korpus anteriorunda çentiklenme görüldü. Kafa grafilerinde koronal çapta ve kafa tabanı kemik dansitesinde artış izlendi. Bu bulgular osteopetrozis ile uyumlu idi (Resim 1, 2). Dört yıllık takibi sırasında aralıklı olarak eritrosit transfüzyonları yapıldı, tekrarlayan akciğer infeksiyonları tedavi edildi. Aileye kemik iliği nakli önerildi, ancak aile kabul etmedi. Hasta halen takibimizdedir.

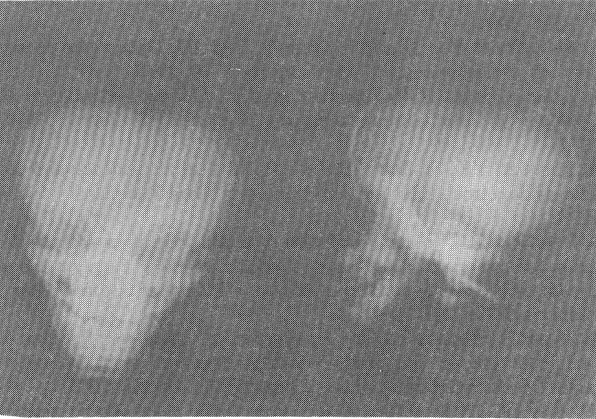
**Olgu 2:** Ağabeyi osteopetrozis nedeni ile izlenmekte olan 2 yaşında kız çocuğu kontrol edilmek üzere çağrıldı. Fizik muayenesinde boyu 78 cm (< üç persentil) ve vücut ağırlığı 12,3 kg (25. persentil) idi. Ön fontanel 3x3 cm, arka fontanel 1x1 cm açıktı. Karaciğer 4 cm, dalak 2 cm palpabildi.

Laboratuvar incelemelerinde anemi (hemoglobin 7 g/dl) ve lökositoz saptandı. HbF düzeyi % 5.7 bulundu. Radyolojik incelenmesinde tüm kemiklerde diffüz dansite artışı, uzun kemiklerde medüller mesafede daralma görüldü. Kafa grafilerinde kafa tabanı kemik dansitesinde artma izlendi. Bu bulgular osteopetrozis ile uyumlu bulundu (Resim 3). Otoskopik muayenesi ve odyolojik testleri normal bulundu. Hasta ko-opere olmadığı için VEP değerlendirilemedi. Ancak, dilate fundus incelemesi normal saptandı.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı\*; Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı\*\*; Göz Hastalıkları Anabilim Dalı\*\*\*; Radioloji Anabilim Dalı\*\*\*\*



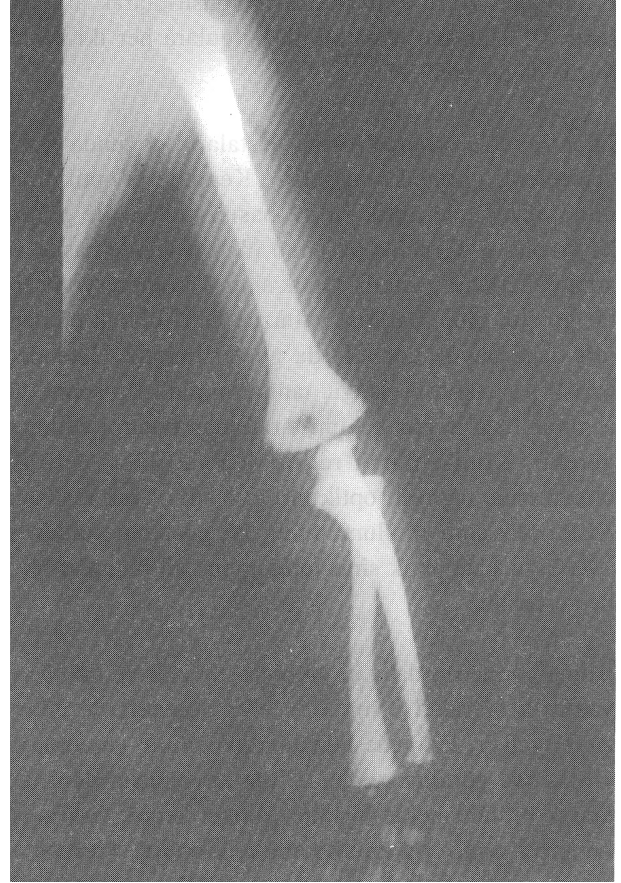
Resim 1. Olgu 1'de tüm kemiklerde diffüz dansite artışı ve uzun kemiklerde medüller mesafede daralma izlenmekte.



Resim 2. Olgu 1'de tüm kemiklerde diffüz dansite artışı, kafa koronal çapı ve kafa tabanı kemik dansitesinde artış mevcuttur.

## TARTIŞMA

Osteopetrozis insanlarda ve diğer memelilerde görülen ve tüm kemikleri etkileyen nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemekte-



Resim 3. Olgu 2'de tüm kemiklerde diffüz dansite artışı ve medüller mesafede daralma izlenmekte.

dir. 1:200.000 sıklıkta görüldüğü tahmin edilmektedir. Klinik görünümü kardeşler arasında bile farklılık gösterebilir. Osteoklastların kemik ve kırık dokularının rezorbsiyon fonksiyonu bozukluğuna bağlı olarak gelişmektedir (1-4).

İnfantil habis osteopetrozisli hastalarda sklerotik kemikler, makrosefali, ekstramedüller hematopoeze bağlı olarak hepatosplenomegali görülmektedir. Hipersplenizm gelişirse trombositopeni, lökopeni ve ekstrakorpüsküler yıkım nedeni ile anemi olabilir (1-4). Kemiklerin diploe mesafesi küçülmüş ve kemik iliği kavitesi daralmıştır. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi yapılması iğnelerin sklerotik kemiğe girişi sırasında kırılması nedeni ile zor yapılmaktadır. Biyopsilerde hiposellülarite, medüller mesafede daralma, fibrozis ve spindle cell stroma bulunmaktadır. Medüller mesafede daralma olgu 1'de görüldü. Anemi, retikülositoz, göz yaşı hücreleri, periferik kanda eritroblastlar, immatür miyeloid elementlerle birlikte lökositoz görülmektedir. Hemoglobin

F düzeyleri zorlu eritropoezin bulgusu olarak artmaktadır (4). Tüm bu hematolojik bulgulara her iki hastamızda da rastlandı.

İnfantil habis osteopetrozisli hastaların çoğunda farklı derecelerde görme kaybı gelişir. Kemiklerin optik foramina düzeyinde optik sinire basısı nedeni ile görme kaybı oluşur. Genelde yaşamın ilk yılı içinde başlar ve artarak ilerleme gösterir. Optik sinir dekompresyonu zor bir girişim olup, başarısı yalnızca hafif olarak etkilenmiş daha büyük çocuklarda gösterilmiştir. Osteopetrozisli hastaların başlangıç tanılarını aldıktan sonra düzenli aralıklarla göz hekimi tarafından kontrol edilmesi gerekir. Klinik olarak retina değişiklikleri belirgin olmamasına rağmen, optik atrofiye sık olarak rastlanır. VEP optik sinir tutulumunu en iyi gösteren yoldur (1-3,5). Olgu 1’de optik sinir tutulumuna ait bulgular VEP ile gösterildi.

İşitme görmeden daha az sıklıkta etkilenir ve hastaların yaklaşık olarak 1/3’ünde değişik derecelerde işitme kaybı gelişir. İşitmede bozulma genellikle yaşamın ilk yılı içinde görülmektedir. İşitme kaybının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, sinirin kemik tarafından kompresyonu, orta kulak kemikçiklerinin sklerozu ve orta kulakta effüzyon olduğu düşünülmektedir. Seröz otit olduğu durumlarda orta kulağa ventilasyon tüpü yerleştirilmesi önerilmektedir (1-3,6). Olgu 1’de seröz otit ve buna bağlı olarak iletim tipi işitme kaybı saptandı.

İnfantil habis osteopetrozisli hastalarda periferik kan lökositlerinde süperoksit oluşumunun defektif olduğu gösterilmiştir. Anemi, kötü beslenme ve tekrarlayan hastane takipleri de enfeksiyonları kolaylaştırmaktadır. Özellikle solunum sistemi enfeksiyonları görülmektedir. Pnömoni ve sepsis en sık ölüm nedenidir (1-4,7,8). Olgu 1, tekrarlayan pnömoniler nedeni ile 4 kez hastaneye yatırılarak tedavi edildi.

İnfantil habis osteopetrozisli çocuklarda büyüme geriliği kronik anemi, tekrarlayan enfeksiyonlar ve beslenme

problemlerine bağlı olarak gelişir. Bizim her iki olgumuzda da büyüme geriliği saptandı (1-3,9).

Osteopetrozisli hastaların, olgularımızda da görüldüğü şekilde, multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmeleri gereklidir. Tedavi ve takipleri pediatri, göz ve kulak burun boğaz hastalıkları uzmanları tarafından yapılmalıdır. İnfantil habis osteopetrozis tedavisinde prednison, yüksek doz 1 $\alpha$ -hidroksivitamin D3, interferon  $\gamma$ , kalsitriol kullanılmıştır (1,10,11). Ancak, hastalığın küratif tedavisi HLA uygun donörden yapılan kemik iliği naklidir (9). Bu nedenle, hastalara komplikasyonlar gelişmeden, erken dönemde HLA uygun donörden kemik iliği nakli yapılması önerilmektedir.

Bu olgu sunumlarında bir ailedeki iki kardeşte birden görülen infantil habis osteopetrozis, komplikasyonları ile birlikte literatürdeki yeniliklerle beraber bir kez daha gözden geçirilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Wilson CJ, Vellodi A: Autosomal recessive osteopetrosis: Diagnosis, management, and outcome. Arch Dis Child 5:449-456, 2000.
2. Carolino J, Perez JA, Popa A: Osteopetrozis. Am Fam Physician 6:1293-1296, 1998.
3. Williams R, Wang W: Managing osteopetrozis in children: 5A nutrition challenge. J Am Diet Assoc 2:172-177, 1996.
4. Alter BP: Inherited bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look TA (eds). Hematology of infancy and childhood (6th ed) Vol 1. Philadelphia, WB Saunders Company, 280-365, 2003.
5. Al-Mefty O, Fox JL, Al-Rodhan N, Dew JH: Optic nerve decompression in osteopetrosis. J Neurosurg 68:80-84, 1988.
7. Loria Cortes R, Quesada-Calvo E, Cordero-Chaverri C: Osteopetrosis in children: a report of 26 cases. J Pediatr 91:43-47, 1977.
8. Abdel Al YK, Shabani IS, Lubani MM, et al: Autosomal recessive osteopetrosis in Arab children. Ann Trop Paediatr 14:59-64, 1994.
9. Gerritsen EJ, Vossen JM, Fasth A, et al: Bone marrow transplantation for osteopetrosis. A report from the Working Party on Inborn Errors of the European Bone Marrow Transplantation Group. J Pediatr 125:896-902, 1994.
10. Kubo T, Tanaka H, Ono H, Moriwake T, Kanzaki S, Seino Y: Malignant osteopetrosis treated with high doses of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 and interferon gamma. J Pediatr 123:264-268, 1993.
11. Key LL Jr, Ries WL: Osteopetrosis. The pharmacologic basis of therapy. Clin Orthop 294:85-89, 1993.