

Case Report

گزارش يك مورد پيكنوديس اوستنوز با سير غير معمول در شهرستان كاشان

نویسندگان: دکتر علی هنرپیشه^۱، دکتر آریتا امانتکار^۲

خلاصه:

پيكنوديس اوستنوز از جمله بيماريه‌های ارثی نادر سيستم اسکلتی است. در این بيماريه‌ها بعلت اختلال در باز جذب بافت استخوانی توسط استئوکلاست‌ها افزایش منتشر دانسیته استخوانی وجود دارد. چهار بيماری شناخته شده که همراه با افزایش دانسیته استخوانی است عبارتند از: ۱- استئوپتروز، ۲- پيكنوديس اوستنوز، ۳- ديس استئواسکروز، ۴- بيماری کافی (Caffey)، که وجه افتراق آنها صرفاً علائم بالینی و رادیولوژیک اختصاصی آنها می باشد. در این گزارش يك مورد بيمار هفت ساله مبتلا به پيكنوديس اوستنوز معرفی می شود که با وجود تغییرات شدید هماتولوژیک که در سن شیرخواری وجود داشته لیکن در حال حاضر علائم و تغییرات واضح هماتولوژیک در بيمار وجود ندارد. و به دلیل گذرا بودن تغییرات هماتولوژیک، این بيماری قابل توجه و گزارش می باشد. کلید واژه: پيكنوديس اوستنوز، استئوپتروز، قد کوتاهی، جمجمه بزرگ شبدری، فونتانل پهن و بارز، آنمی گذرا

در جمجمه: سوچورها باز هستند و استخوانهای کرمینه ای (Wormian bone) دیده می شود. در صورت: استخوان ماندیبول کوچک است و زاویه ماندیبولی باز است. تشخیص های افتراقی این بيماری شامل موارد ذیل است (۱). ۱- استئوپتروز؛ که بيماری اسکلتی ارثی است. اختلال در باز جذب (resorption)

اسکلرای این افراد غالباً آبی رنگ است و با وجود این مشخصه و نیز شکستگی در استخوانهای این بيماران ممکن است با استئوزنریس ایمپرفکتا اشتباه گردد. درگرافی؛ دانسیته استخوانها به طور منتشر افزایش یافته است لیکن خطوط متافیزیال موجود در استئوپتروز در این بيماران دیده نمی شود و انتهای بند دیستانال انگشتان دست (distal phalanges) مشخصاً هیپوپلاستیک هستند.

پيكنوديس اوستنوز، يك بيماری نادر با وراثت اتوزومال مغلوب است که علائم آن پس از تولد شروع می شود و به صورت قد کوتاه همراه با کوتاهی اندامها، افزایش منتشر دانسیته استخوانها، جمجمه نامتناسب بزرگ، برآمدگی (bossing) در استخوان پیشانی و پس سری و نیز فونتانل قدامی باز (wide) می باشد. دست و پای این بيماران کوتاه و پهن است و ناخن ها نیز ممکن است شکننده و دفرمه باشند.



شکل ۱: بیمار ۷ ساله مبتلا به پیکنودیس اوستئوز

معرفی بیمار: بیمار ۷ ساله از اهالی یکی از روستای شهرستان کاشان می باشد که در تاریخ ۶۸/۱۲/۱۹ متولد شده است (شکل ۱) و حاصل ازدواج فامیلی (دختر دانی- پسر عمه) است و نتیجه نهمین حاملگی مادر می باشد. قبل از تولد او، ۴ مورد از فرزندان خانواده در ماههای اول پس از تولد با تظاهرات کم خونی و بزرگی دور سر بدون تشخیص علت فوت کرده بودند و با توجه به این سابقه، بیمار از همان ابتدا تحت مراقبت بیشتر بوده و هیچ مشکلی در پره ناتال و زایمان بیمار موجود نبوده است. ضمناً در خانواده پدری و مادری نیز سابقه بیماری خاصی ذکر نمی شد.

بیمار در ۴ ماهگی با تابلوی پنومونی مراجعه می کند. در معاینه تب، علائم ریوی، باز و پهنا بودن فونتانل و طحال بزرگ، قابل توجه بوده است. نتیجه CBC بیمار در چهار ماهگی به قرار زیر است:

۶۹/۴/۱۶

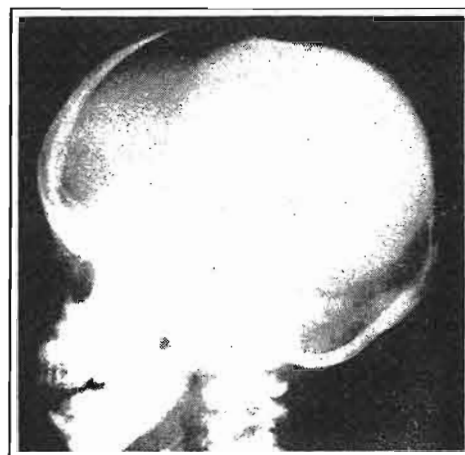
WBC=11.760, Poly=%36.6,
Lymph= %41.1, Mono= %6/4,
Baso= %1/5, Eos= 0.7% ,
Luc=%13/7, RBC= 2/88×10⁶/mm³
Hb= 7/5 gr%, MCV= 84.4fl,
MCH=26 pg, MCHC=30.8 g/dl
RDW= 18/4%, PLT= 130000/mm³
مشکل بیمار با درمان آنتی بیوتیکی رفع شده و مجدداً پس از حدود یک سال با علائم پنومونی مراجعه می کند و به این علت در بخش اطفال بستری می شود. در طی این مدت مشکلی نداشته و از نظر تکاملی (development) طبیعی بوده است. در آزمایش این نوبت:

۷۰/۵/۳۰ → WBC= 5.500/mm³,
POLY= %18, LYMPH= %80

استخوان توسط استئوکلستاها منجر به افزایش وسیع و پیشرونده در دانسیته استخوانی می شود. ولی در این بیماران سوچوره های جمجمه باز نیستند و تغییرات استخوانی جمجمه به صورت وجود (Wormian bone) و نیز هیپوپلازی دیستانل انگشتان مشاهده نمی شود.

۲- دیس استئواسکلروزیس؛ که این بیماری اتوزوم مغلوب با پهنا و تخت بودن مهره ها، استخوانی شدن نامنظم سطح فوقانی و تحتانی مهره ها، اختلالات تکامل دندانهای مشخص می شود. در این بیماران دندانهای شیری با تأخیر ظاهر می شوند و زودتر از معمول میافتند، تعداد دندانها شدیداً کاهش یافته است و ممکن است اختلال در ظاهر شدن دندانهای دائمی نیز دیده شود.

۳- بیماری Caffey یا هیپراستئوز کورتیکال شیرخوارگی که در سه ماهه اول زندگی با تورم مشخص بافت نرم روی صورت و فک تظاهر می کند. در این بیماران فعالیت آلکان فسفاتاز



شکل ۲: کرافی نیمرخ جمجمه بیمار. نمای بزرگ شبدری جمجمه، ستورهای کاملاً باز، استخوانهای کر مینه ای شکل مشهود است.

افزایش خفیفی دارد و دارای دوره های عود و پسرفت خودبخودی است.

MONO= %2, RBC= 3/43×10⁶/mm³
Hb= 7/8 gr%, MCV= 76fl,
MCH= 26 pg, MCHC= 34 g/dl,
PLT=144000/mm³

با توجه به CBC فوق ملاحظه می شود کاهش در تمام رده های خونی وجود داشته و نوتروپنی متوسط (ANC=990/mm³) و کاهش خفیف پلاکت (PLT< 15000) و نیز بخصوص افت در رده گلبولهای قرمز به صورت یک آنمی نرموکروم قابل توجه است و به علت علامت دار بودن آنمی بیمار برای وی ۱۰cc/kg از گلبول قرمز متراکم ترانسفوزیون می شود. با این وضعیت، شیرخوار تحت مراقبت قرار می گیرد و بررسی های بیشتری انجام می شود نتایج آزمایش CBC مجدد در سه ماه بعد عبارتست از:

۷۰/۸/۲۸ → WBC=4900/mm³,
Poly= %12, LYMPH= %88
RBC= 3.38 × 10⁶/mm³, Hb= 6.9 gr%
HCT= 25%, MCV=75fl,
MCH= 20pg, MCHC=27 g/dl
PLT= 209000/mm³, Retic Count=%1.5

طبیعی بود و در CBC های مکرر بعدی دیگر هیچ گاه آنمی دیده نشد و در نتیجه پس از ۲ سال اول دیگر هیچ ترانسفوزیونی انجام نشد که این سیر کاملاً متفاوت با سیر معمول استئوپتروز فرم شیرخواری است. لیکن می توانست تشخیص Transient infantile osteopetrosis مطرح باشد که یک مورد از آن در مجله Pediatrics Pediatrics مربوط به فوریه سال ۱۹۹۱ میلادی به صورت Case report مطرح شده بود (۲).

لیکن بیمار ما در سیر بعدی علیرغم این که هیچ مشکل هماتولوژیک پیدا نکرد. قلدی کوتاه، جمجمه ای با فرم غیرطبیعی به صورت برگ شبدری داشت. مجدداً بررسی های استخوانی نیز جهت وی انجام شد که همچنان افزایش منتشر دانسیته در تمامی استخوانها مشهود بود. جهت بررسی سایر تشخیص های افتراقی یک سری اقدامات انجام شد که نتایج



شکل ۲: گرافی استخوان فمور بیمار با نمای ارلن مایر و افزایش واضح دانسیته استخوانی بدون وجود نمای واضح کانال مغز استخوان

آخرین آزمایشات و گرافی های بیمار به قرار زیر

(شکل ۳).

پس از آن نیز با توجه به عدم مشخص شدن علت تغییرات هماتولوژیک موجود و با توجه به دانسیته زیاد استخوانی در گرافیهای انجام شده و نیز به علت وجود سوابق قبلی جهت شیرخوار تشخیص استئوپتروزیس مطرح می گردد. در تاریخ ۷۰/۱۰/۱۲ بیسمار تحت آسپیراسیون مغز استخوان قرار می گیرد که dry tap بوده است و به دنبال آن بیوسی مغز استخوان انجام می شود و نمونه حاصله توسط چندین پاتولوژیست مطالعه می گردد که نتیجه آن به قرار زیر است:

تراپیکول های استخوانی ضخیم تر از حد طبیعی و بدون نظم و ترتیب است و فعالیت استئوکلاستیک دیده نمی شود. مناطق موضعی کلیسفیکاسیون بافت غضروفی دیده شده و مغز استخوان کاهش یافته که تصاویر فوق منطبق بر تشخیص استئوپتروز می باشد.

درگرافی استخوانهای بلند: در استخوان فمور افزایش دانسیته و نمای ارلن مایر (erlen myer) (شکل ۴) در انتهای دیستال فمور دیده می شود.

با این تظاهرات بالینی و بررسی های انجام شده و با توجه به سابقه خانوادگی موجود ما انتظار فرم Infantile osteopetrosis را داشتیم و وقایع بعدی مورد انتظار، تشدید تغییرات هماتولوژیک و افت هر سه رده المانهای خونی و مرگ زودرس به علت آنمی، عفونت مکرر و خونریزی بود.

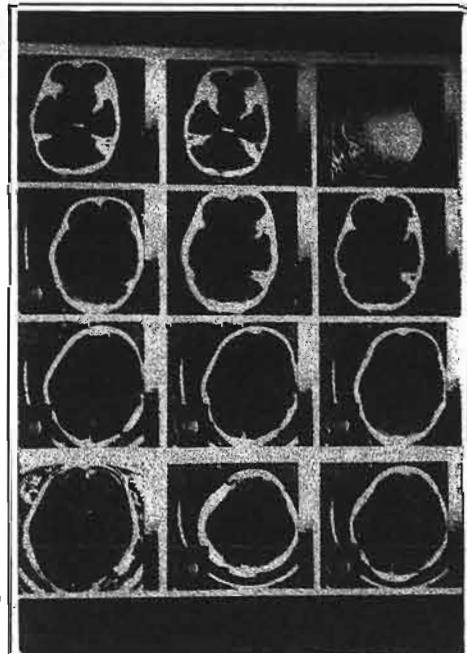
در ۲ سال اول زندگی با توجه به افت هموگلوبین و علائم آنمی جمعاً شیرخوار ۳ بار مورد ترانسفوزیون گلبول قرمز متراکم قرار گرفت لیکن بعد از آن سیر بیماری رو به بهبود بود. افت رده های خونی دیده نشد، از نظر نمو هوشی، ادراک بینائی و شنوائی کاملاً

ملاحظه می شود که هنوز نوتروپنی متوسط (ANC= 598/mm³) و آنمی نورموستیک وجود داشته است.

ضمناً قابل ذکر است که در این زمان همچنان یافته های بالینی مثل فونتانل پهن و باز و اسپلنومگالی نیز وجود داشته است. حدود ۴ ماه پس از ترانسفوزیون اولیه الکتروفورز هموگلوبین انجام می شود که نتیجه آن به این قرار است:

HbA=%65.6, HbF=%31.7,
HbA2=%2.7

بررسی های تکمیلی دیگری نیز انجام شده



شکل ۳: سی تی اسکن بیمار بدون ضایعه پاتولوژیک واضح

که نتایج آن به قرار زیر است:

Ca=11mg%, P=7mg%,
ALP=205u/l

به علت بزرگ بودن دور سر و دفرمیتی جمجمه به صورت برگ شبدری (Clover leaf deformity) (شکل ۲) یک سی تی اسکن مغز انجام می شود که نرمال گزارش گردیده است

دیگری در معاینه سروگردن ندارد، معاینه گوش و حلق طبیعی و قلب و ریه هم نرمال است. در معاینه شکم ارگانومگالی ندارد، اندامها دفورمیتی ندارد و در معاینه نورولوژیک هیچ نکته غیرطبیعی وجود ندارد.

از نظر معیارهای رشدی، وزن ۲۰ کیلوگرم دارد که منطبق بر منحنی ۲۵٪ است، قد وی ۱۱۰ سانتیمتر است که زیر منحنی ۵٪ است. دور سر ۵۲ سانتیمتر است که در حد منحنی ۹۵٪ است و

$$\frac{\text{upper seg}}{\text{lower seg}} = \frac{56}{54} \text{ در حد طبیعی (n=1)}$$

$$\text{Arm span} - \text{Height} = 103 - 110 \text{ (n=3)}$$

به ترتیب تشخیص ما در مورد این بیمار «پیکنودیس استئوزیس با تظاهرات هماتولوژیک گذرا» بوده که یک سیر کاملاً غیرمعمول و غیرقابل انتظار در این بیماری می باشد.

در حال حاضر بیمار ما کاملاً طبیعی بوده و تاکنون از نظر تکاملی (development) سیر نرمال داشته است. فعلاً در کلاس اول دبستان



شکل ۵: گرافی رُخ استخوانهای دست، با تغییرات آکرواستئولیز در پندهای دیستان انگشتان دست

مشغول به تحصیل است و فهم و یادگیری خوبی نیز دارد. در معاینه فعلی در سر تغییر فرم جمجمه به صورت برگ شبدری دارد. نکته غیرطبیعی

است:

۷۵/۵/۳ → WBC=7400/mm³,
 poly=%38, Mono=%2, lymph=%60
 RBC=4/87×10⁶/mm³, Hb=11.8gr%
 MCV=77fl, MCH=24pg
 MCHC=38 g/dl, PLT=264000/mm³
 Hb electrophoresis:
 HbA1=%96.5, HbA2=%3.5
 Ca=9.2mg%, P=5.5mg%,
 ALP=299 U/l

درگرافی جمجمه؛ فونتanel قدامی و خلفی باز است و استخوانهای کرمینه ای (شکل ۲) دیده می شود.

درگرافی دست؛ آکرواستئولیز (شکل ۵) در انتهای بند آخر انگشتان دیده می شود که این تغییرات گرافیک، بیش از هر چیز به نفع تشخیص پیکنودیس اوستئوز می باشد و نهایتاً با توجه به نرمال بودن نتایج نهائی بررسی های هماتولوژیک تشخیص بیماری عبارتست از:

«بیماری پیکنودیس استئوز با تغییرات هماتولوژیک گذرا»

Refrences:

- 1- Brgan D. Hall, Genetic skeletal dysplasia, Nelson textbook of pediatrics, chapter, 32, 15th ed. 1996, PP. 1980-19891.
- 2- Bruce A.Monaghan, Frederick S.Kaplan, Chrless. August, Michael D.Fallon, and David BoFlannery, MD. Transient Infantile osteopetrosis, The

Journal of pediatric, February, 1991, PP. 252-255.