



Malign İnfantil Osteopetrozis: Olgu Sunumu

Malignant Infantile Osteopetrosis: A Case Report

Seda Geylani Güleç¹, Seda Ocak², Ümran Çetinçelik³, Gülşen Köse², Yıldız Yıldırım²

¹Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Klinikleri, İstanbul, Türkiye

³Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Polikliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Malign İnfantil Osteopetrozis (MIOP); yaşamın erken dönemlerinde bulgu veren, kemik dansitesinin artışıyla karakterize, klinik ve genetik olarak heterojen nadir bir hastalıktır. Kemik dansitesinin artışı medüller kaviteyi daraltarak ekstramedüller hematopoez ve buna bağlı olarak hepatosplenomegali, anemi ve trombositopeniye yol açar. Skleroze kemik yapının obstrüksiyonu sonucu kranial sinirlerde bası, görme ve işitme kaybı görülür. Büyüme gelişme geriliğine ve enfeksiyonlara yatkınlığa yol açar. Bu nedenlerle özellikle otozomal resesif formları ölümcül seyredir. Tedavide steroid, kalsitriol, D vitamini, eritropoetin, gamma interferon kullanılmakla birlikte kesin tedavisi hematopoetik kök hücre transplantasyonudur.

Bu yazıda; iki aylık hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, büyüme geriliği nedeniyle tetkik edip Malign İnfantil Osteopetrozis tanısı koyduğumuz kız hastayı sunduk. İki aylık kız bebek kusma, kilo alamama şikayetleriyle başvurdu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı <3p, boy 3p, baş çevresi 25-50 p, alın çıkık ve belirgin, hipertelorizm ve nistagmus mevcuttu. Midklaviküler hatta karaciğer kot altı 4 cm, dalak 2-3 cm palpabldı. Periferik kan yaymasında çekirdekli eritrositlerle birlikte granüosit prekürsörleri ve gözyaşı şeklinde eritrositler görüldü (lökoeitroblastozis). Kemik grafileri normal iken, 10 gün sonra osteopetrozis için patognomonik kabul edilen "gözlük bulgusu" izlendi. Tüm kemiklerde aşırı osteoskleroza bağlı dansite artışı bulunduğu ve korteks- medulla ayrımının kaybolduğu gözlemlendi. Kemik iliği aspirasyonunda hiposellüler kemik iliği görüldü. Kemik iliği biyopsisi bulguları ile osteopetrozis tanısı kondu. Olguya özel bir merkezde hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapıldı. Takibi sürmektedir.

Malign infantil osteopetrozis nadir bir genetik hastalık olup, ülkemizdeki akraba evliliği oranının yüksekliği nedeniyle bilinen insidansından daha fazla görülmektedir. Erken tanı ve tedavi ile hastanın görme-ışitme duyularının zarar görmesi ve nörolojik hasar önlenmiş olur. (JAREM 2014; 4: 121-4)

Anahtar Sözcükler: Osteopetrozis, infant, hepatomegali, splenomegali, trombositopeni

ABSTRACT

Malignant infantile osteopetrosis (MIOP) is a rare inherited genetic disease that is clinically and genetically heterogenic, characterized by increased bone density, and the symptoms may be seen in very early childhood. The increased bone density narrows the medullary cavity, resulting in extramedullary hematopoiesis, causing hepatosplenomegaly, anemia, and thrombocytopenia. Sclerosing skeletal obstruction can cause cranial nerve compression and hearing and vision loss. It results in a tendency toward infections and a delay in growth and development. Therefore, especially the autosomal recessive forms show a fatal course. Along with the use of steroid, calcitriol, vitamin D, erythropoietin, and interferon gamma for the treatment, the definitive therapy is hematopoietic stem cell transplantation.

In this case report, a female patient who we diagnosed with malignant infantile osteopetrosis after examination for 2 months due to hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, and growth failure is presented. A 2-month-old female infant was admitted with complaints of vomiting and failure to gain weight. The physical examination revealed hepatomegaly, with the liver noted to be 4 cm, and splenomegaly, with the spleen noted to be 2-3 cm. The patient had a typical facial appearance with forehead protrusion, hypertelorism, and nystagmus. Her weight was below the 3rd percentile, her height was below the 3rd percentile, and the head circumference of the patient was in the 25th-50th percentile. A peripheral blood smear was observed with nucleated red cells, granulocytes precursors, and teardrop-shaped red blood (leukoerythroblastosis). Bone x-rays were normal, but pathognomonic osteopetrosis "glasses findings" were revealed after 10 days. All bone density increases due to excessive osteosclerosis at the distinction between the medulla and cortex were observed to disappear. Bone marrow aspiration showed hypocellular bone marrow. Bone marrow biopsy findings were diagnosed with osteopetrosis. After the case was diagnosed, a hematopoietic stem cell transplantation was made in a specialized center. Follow-up still continues.

Malignant infantile osteopetrosis is a rare inherited genetic disease that is seen more than the known incidence in our country because of the high rates in-kin marriage. Even if the radiological findings do not start like how it was with our patient, if we are thinking about this sickness, we should repeat the radiological findings. Early diagnosis and treatment can prevent the harm of hearing and vision senses and the development of neurological damage of the patient. (JAREM 2014; 4: 121-4)

Key Words: Osteopetrosis, infant, hepatomegaly, splenomegaly

GİRİŞ

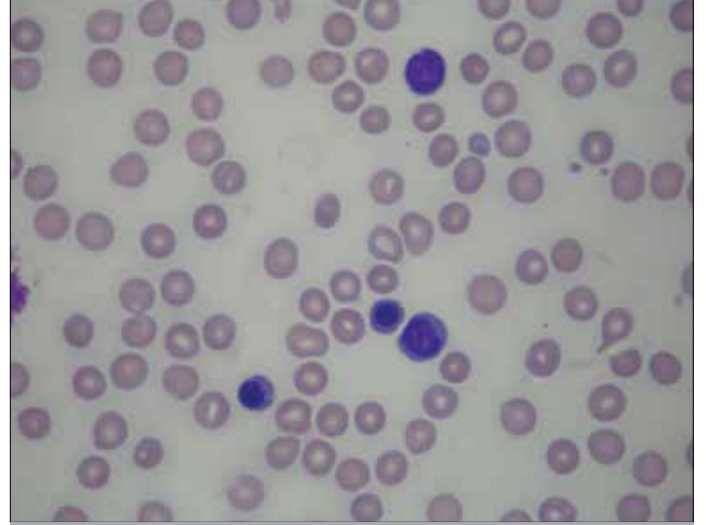
Osteopetrozis, kemik dansitesinin artışıyla karakterize klinik ve genetik olarak heterojen nadir bir hastalıktır. Klinik formuna bağlı olarak insidansı 1/20000 ile 1/250000 arasındadır. Otozomal resesif tipi, erken çocuklukta klinik veren en sık görülen ağır formdur (1-3). Anormal osteoklast aktivitesi normal kemik formasyonunu bozar ve sklerotik, frajil kemik oluşumuna neden olur. Bulgular hayatın ilk aylarında ortaya çıkabilir. Makrosefali ve frontal çıkıntı

olması tipik yüz görünümüne neden olur. Koanal stenoz, beslenme ve solunum güçlüğü görülebilir (4). Kranial sinirlerdeki bası sonucu körlük, nistagmus, sağırılık ve fasyal paralizi gelişir. Hipokalsemi, tetanik konvülsiyonlar ve ikincil hiperparatiroidi görülebilir. En ağır komplikasyonu kemik iliği yetersizliğidir (5, 6). Kemik dansitesinin artışı medüller kaviteyi daraltarak ekstramedüller hematopoez, hepatosplenomegali, anemi ve trombositopeniye yol açar. Büyüme geriliği ve tekrarlayan enfeksiyonlar siktir (1, 2, 7). Hastalık fatal seyir-

lidir. Destek tedavi dışında esas tedavisi hematopoetik kök hücre naklidir (8). Bu yazıda; anemi, trombositopeni ve hepatomegali ile başvuran, başlangıçta kemik bulguları olmayan, malign infantil osteopetrozis tanısı konulan, 2 aylık kız hastayı sunduk. Akraba evliliğinin sık olduğu dolayısıyla nadir genetik hastalıklara sık rastladığımız ülkemizde bu hastalığı ve farklı kliniklerle başvurabileceğini vurgulamayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

İki aylık kız bebek kusma, kilo alamama şikayetleriyle Şişli Etfal EAH Süt çocuğu Kliniği'ne yatırıldı. Öyküsünden anne sütü ile beslendiği ve kusmalarının beslenmeyle ilişkisiz olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde prenatal takipsiz gebelik sonrası, miadında 3100 gram ağırlığında, normal spontan doğumla doğduğu ve doğumu takiben herhangi bir sorunu olmadığı öğrenildi. Soygeçmişinde anne ve babanın arasında akrabalık olmadığı ancak aynı köylü oldukları, olgumuzun ilk çocukları olduğu ve ailelerinde bilinen bir hastalık olmadığı belirtildi. Ölen kardeş ya da düşük öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, yenidoğan refleksleri canlı, vücut ağırlığı: 3500 gr (<3p), boy: 51 cm (3p), baş çevresi: 28 cm (25- 50 p), alın çıkık ve belirgin, hipertelorizm ve nistagmus mevcuttu. Ön fontaneli 2x3 cm açık ve normal bombelikteydi. Arka fontaneli kapalıydı. Solunum ve kardiyovasküler sistem muayeneleri doğal, batin rahat, mid klaviküler hatta karaciğer kot altı 4 cm, dalak 2-3 cm palpe edilebiliyordu. Laboratuvar incelemelerinde hemogloblin 7,4 g/dL, hematokrit %20,9, lökosit 18000/uL, trombosit 88000/uL saptandı. Periferik kan yaymasında çekirdekli eritrositlerle birlikte granüosit prekürsörleri ve gözyaşı şeklinde eritrositler görüldü (lökoeitroblastozis) (Resim 1). Biyokimyasal parametreleri ve kan gazı normaldi. Anemi açısından yapılan tetkiklerinden direkt coombs negatif, B12, folik asit ve ferritin düzeyleri normal sınırlarda saptandı. Parathormon değerleri normaldi. Hepatosplenomegali ayırıcı tanısı açısından yapılan TORCH, hepatit, EBV ve Parvo virüslere yönelik incelemeler negatif saptandı. İdrar ve kan aminoasit düzeyleri normal sınırlardaydı. Ön fontanel genişliği nedeniyle yapılan transfontanel ultrasonografi normaldi. Başlangıçta osteopetrozis ön tanısıyla çekilen kemik grafileri normal saptanırken, hastanın yatışı süresince (ilk grafilerden 10 gün sonra) osteopetrozis için patognomonik kabul edilen, periorbital dansite artımına bağlı "gözlük bulgusu" izlendi (Resim 2). Ayrıca uzun kemiklerde belirgin olmak üzere tüm kemiklerde aşırı osteoskleroza bağlı dansite artışı bulunduğu ve korteks-medulla ayrımının kaybolduğu gözlemlendi (Resim 3). Yapılan kemik iliği aspirasyonunda hiposellüler kemik iliği görüldü. Bunun üzerine tanıyı da kesinleştirmek amacıyla olguya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsisinde, kemik lamelleri belirgin derecede kalınlaşmış, çevresinde çok sayıda osteoklastik dev hücreler izlendi. İntertrabeküler alanların belirgin derecede daralmış olduğu görüldü ve bu bulgularla malign infantil osteopetrozis tanısı konuldu. Bilateral optik atrofi olan hastanın görsel uyarılmış potansiyellerin (visuel evoked potentials-VEP) ölçümü ile görmesinin azaldığı saptandı. İşitme testinde sol kulakta işitme kaybı olduğu belirtildi. Tetkikler sırasında hastanın takibinde hemogloblin ve trombosit değerlerinin düşmesi üzerine eritrosit ve trombosit transfüzyonları yapıldı. Destek tedavisi sürdürüldü. Enfeksiyon riskini arttırmamak için steroid başlanmadı. Bu arada hastamıza özel bir merkezde ilik bankası yoluyla bulunan hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapıldı ve halen sağlıklı olarak takiptedir. Ailenin olabilecek diğer çocukları için TCIRG-1 gen mutasyonu



Resim 1. Olgunun periferik yaymasında lökoeitroblastozis



Resim 2. Olgunun kafa grafisinde gözlük belirtisi

gönderildi, sonucu henüz öğrenilemedi. Hastanın bilgilerinin kullanılmasına ilgili onayı alındı.

TARTIŞMA

Osteopetrozis, osteoklastların formasyon veya fonksiyonundaki defekt sonucu kemik kitlesinin arttığı nadir genetik bir hastalıktır (9). Bilinen en az 9 farklı formu olup insidansı 1/100,000-1/250,000 arasında değişmektedir (10). Klinik olarak incelendiğinde;

Ağır formu: Otozomal resesif geçiş paterni gösterir, kliniği en ağır olan tiptir ve Malign İnfantil Osteopetrozis olarak adlandırılır.



Resim 3. Uzun kemiklerde korteks- medulla ayrımının kaybolması

Genetik olarak TCIRG1, CLCN7, OSTM1, RANK, RANKL mutasyonları görülür. MİOP, doğumdan hemen sonra veya ilk bir ay içinde bulgu verebilir ve tedavi edilmezse fataldir (10).

Intermediate formu: Dominant ya da resesif geçiş paterni gösterebilir. Genetik mutasyonları değişkendir (PLEKHM1, CLCN7). Bunlardan biri beyin kalsifikasyonu ve renal tübüler asidoz ile seyreden karbonik anhidraz enzim (CAII) geni mutasyonudur. Diğerlerinde orta derecede kemik sklerozu, boy kısalığı (short stature), kırıklar görülebilmektedir (10).

Orta/Geç başlangıçlı formu: Otozomal dominant geçiş paterni gösterir. Kemik ağrıları, skleroz, kırıklar, sandwich vertebra, ikincil hematolojik ve nörolojik bozukluklar, osteomyelit, sık enfeksiyonlar görülebilir (10).

Kemik iliği açısından değerlendirildiğinde, osteoklastların zengin olduğu, intrinsik defektler nedeniyle fonksiyonunun bozuk olduğu osteopetrozlarda TCIRG1, CLCN7, OSTM1 mutasyonları görülürken, osteoklastların az sayıda olduğu ya da olmadığı osteopetrozlarda RANK ve RANKL mutasyonları görülmektedir (10, 11). Bunun önemi, RANKL mutasyonlarının hematopoetik kök hücre transplantasyonuna yanıt vermemesinden kaynaklanmaktadır.

Hastalığın seyrinde en erken bulgular başın büyüklüğü (makrosefali), büyüme geriliği, trombositopeni, anemi, karaciğer ve dalak büyüklüğüdür. Bu hastalıkta kemik formasyonu bozulduğu ve kemik iliğinin yerini fibröz doku aldığı için hematopoez azalır. Ekstramedüller hematopoez ve bunun sonucunda lökoeritroblastik anemi ve trombositopeni gelişir. Karaciğer ve dalak progressif olarak büyür, hypersplenizm anemi ve trombositopeniyi ağırlaştırır (1, 12, 13). Olgumuz ikinci ayında büyüme geriliği, anemi, trombositopeni, karaciğer ve dalak büyüklüğü ile başvurdu. Periferik kan yaymasında lökoeritroblastosis saptandı. Periferik yaymasında gözyaşı şeklinde eritrositler, trombositopeni ve immatür lökoeritroblastosis mevcuttu. Bisitopeni nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyonu hiposellülerdi. Bunun üzerine yapılan kemik iliği biyopsisinde osteopetrozis tanısı kondu. MİOP'te radyolojik bulgu olarak, artmış kemik dansitesi ve metafizyel defekt nedeniyle oluşan kemik içinde kemik görünümü (bone within-bone) karakteristik ve diagnostiktir (10). Hastamızda başlangıçta kemik

bulguları yokken, ilk grafilerden 10 gün sonra osteopetrozis için patognomonik kabul edilen, periorbital dansite artımına bağlı "gözlük bulgusu" izlendi (Resim 2). Ayrıca uzun kemiklerde belirgin olmak üzere tüm kemiklerde aşırı osteoskleroza bağlı dansite artışı bulunduğu ve korteks-medulla ayrımının kaybolduğu gözlemlendi (Resim 3). Optik ve akustik sinirin, geçtiği kanalların kemikleşmesindeki artış nedeniyle daralması sonucu görmede ve işitmede bozulma bu hastalıkta sık görülebilen bir bulgudur (14). Hastamızda da optik atrofi ve işitme kaybı tespit edilmiştir. Hastamızın kemik grafileri, parathormon düzeyleri, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi incelemelerine göre ayırıcı tanısı yapılmıştır. Osteopetrozisin ayırıcı tanısında; hipoparatiroidizm, psödohipoparatiroidizm, myeloproliferatif hastalıklar, lösemi ve orak hücreli anemi bulunmaktadır. Olgumuzun ayırıcı tanısında enfeksiyon hastalıkları, doğumsal metabolik hastalıklar dışlandı. Kök hücre transplantasyonu malign infantil osteopetrozun kesin tedavisidir (10, 11). Tanı konulur konulmaz infant dönemde nörolojik bozukluklar ortaya çıkmadan HLA uygun kardeş donörden transplantasyon yapılmalıdır (15). Tedavide D vitamini desteği, kortikosteroidler, interferon ve eritropoietin kullanılabilir. Genetik danışmanlık çok önemlidir. Erken prenatal tanı ile gebelik sonlandırılabilir (16). Hastamıza da genetik konsültasyon yapıldı ve mutasyon analizi gönderildi.

Malign infantil osteopetrozis nadir bir genetik hastalık olup, ülkemizdeki akraba evliliği oranının yüksekliği nedeniyle bilinen insidansından daha fazla görülmektedir. Erken infantil dönemde büyüme geriliği, makrosefali, hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, inefektif eritropoez bulguları ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda MİOP mutlaka düşünülmelidir. Radyolojik bulgular hastamızda olduğu gibi başlamamış olsa bile bu hastalığı düşünürsek radyolojik tetkikleri tekrarlamalıyız. Erken tanı ve tedavi ile hastanın görme-ışitme duyarlarının zarar görmesi ve nörolojik hasarın ilerlemesi önlenmiş olur.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.G., S.O., Ü.Ç.; Tasarım - S.G.; Denetleme - S.G., Y.Y.; Kaynaklar - S.G., S.O., G.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - S.G., S.O.; Analiz ve/veya Yorum - S.G., Y.Y.; Literatür Taraması - S.G., G.K.; Yazıyı Yazan - S.G., S.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patients who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.G., S.O., Ü.Ç.; Design - S.G.; Supervision - S.G., Y.Y.; Funding - S.G., S.O., G.K.; Data Collection and/or Processing - S.G., S.O.; Analysis and/or Interpretation - S.G., Y.Y.; Literature Review - S.G., G.K.; Writing - S.G., S.O.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Gerritsen EJA, Vossen JM, Van Loo IHG, Hermans J, Helfrich MH, Griscelli C, et al. Autosomal recessive osteopetrosis: variability of findings at diagnosis and during the natural course. *Pediatrics* 1994; 93: 247-53.
2. 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: 221-6. [\[CrossRef\]](#)
3. Rashid BM, Rashid NG, Schulz A, Lahr G, Nore BF. A novel missense mutation in the CLCN7 gene linked to benign autosomal dominant osteopetrosis: a case series. *Journal of Medical Case Reports* 2013; 7: 7. [\[CrossRef\]](#)
4. Steward CG. Neurological aspects of osteopetrosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003; 29: 87-97. [\[CrossRef\]](#)
5. Dozier TS, Duncan IM, Klein AJ, Lambert PR, Key LL. Otologic manifestations of malignant osteopetrosis. *Otol Neurotol* 2005; 26: 762-6. [\[CrossRef\]](#)
6. Lam DK, Sandor GK, Holmes HI, Carmichael RP, Clokie CM. Marble bone disease: a review of osteopetrosis and its oral health implications for dentists. *J Can Dent Assoc* 2007; 73: 839-43.
7. Felix R, Hofstetter W, Cecchini MG. Recent developments in the understanding of the pathophysiology of osteopetrosis. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 143-56. [\[CrossRef\]](#)
8. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone* 2008; 42: 19-29. [\[CrossRef\]](#)
9. Whyte MP. Osteopetrosis. In: Royce PM, Steinman B, editors. *Connective Tissue and its Heritable Disorders: Medical, Genetic, and Molecular Aspects*. 2nd ed. New York, Wiley-Liss, Inc. 2002; 753-70. [\[CrossRef\]](#)
10. Schulz AS, Moshous D, Steward CG, Villa A. Osteopetrosis Consensus guidelines for diagnosis, therapy and follow-up. 2011; 1-33.
11. Sobacchi C, Schulz A, Coxon F.P, Villa A, Helfrich M.H. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nature Reviews Endocrinology* 2013; 9: 522-36. [\[CrossRef\]](#)
12. Ozsoylu S. Malignant osteopetrosis and juvenile chronic myeloid leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11: 337-8. [\[CrossRef\]](#)
13. Usta M, Gulec SG, Karaman S, Erdem E, Emral H, Urganci N. A case report of Malignant Infantile Osteopetrosis. *Iran J Pediatr* 2012; 22: 421-4.
14. Venkateshwar V, Voidya A, Roy P, Songeeta S, De JK. Osteopetrosis. *Med J Armed Forces India* 2003; 59: 344-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Tsuji Y, Ito S, Isoda T, Kajiwara M, Nagasawa M, Morio T, et al. Successful nonmyeloablative cord blood transplantation for an infant with malignant infantile osteopetrosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 495-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Besbas N, Draaken M, Ludwig M, Deren O, Orhan D, Bilginer Y, et al. A novel CLCN7 mutation resulting in a most severe form of autosomal recessive osteopetrosis. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1449-54. [\[CrossRef\]](#)