

Syndrom osteopetrózy – rodina s mramorovými kostmi

Š. KUTÍLEK^{1,2}, T. HÁLA³

¹Dětské oddělení, Pardubická krajská nemocnice, a. s.; ²Dětské oddělení, Klatovská nemocnice, a. s.;

³Osteocentrum, Pardubická krajská nemocnice, a. s.

SOUHRN

Kutílek Š., Hála T.: **Syndrom osteopetrózy – rodina s mramorovými kostmi**

Osteopetróza (nemoc mramorové kosti) patří mezi onemocnění skeletu a je provázená hyperostózou nebo osteosklerózou. Základním patofyziologickým mechanismem je neschopnost osteoklastu resorbovat kost. Rozlišujeme autozomálně dominantní adultní typ (ADO), jen s mírnými příznaky, který je způsoben mutací chloridového kanálu CLCN7; „maligní“ autozomálně recesivní infantilní typ (ARO), který je způsoben mutací RANK nebo RANKL či CLCN7 nebo transmembránového proteinu; „přechodný“ autozomálně recesivní typ (intermediate IRO), způsobený mutací CLCN7; osteopetrózu s renální tubulární acidózou způsobenou deficitem karboanhydrázy II; a některé velmi vzácné typy.

ARO se vyskytuje s incidencí 1 : 250 000, manifestuje se během dětství hypokalcémií, kompresivní neuropatií s poruchou optiku a obrnou okulomotorických i lícního nervu, těžkou poruchou hemopoézy, pancytopenií. Skelet na rentgenovém snímku je hutný, ale kosti jsou velmi křehké. Neléčení nemocní obvykle umírají během první dekády života při sepsích, těžké anémii a krvácivých projevech. Přechodný typ osteopetrózy je provázen malou postavou, makrocefalií, poruchami hlavových nervů, anémií různého stupně a častými frakturami. Je zvýšená predispozice k osteomyelitidě čelistí.

ADO má incidenci 1 : 20 000, je charakterizována zvýšenou kostní denzitou se zvýšenou kostní fragilitou. Oproti ARO je prognóza quad vitam příznivá, ale ve srovnání s nepostiženou populací je vyšší riziko zlomenin, osteomyelitidy mandibuly, poruchy zraku, neuropatie, poruchy hemopoézy.

Demonstrujeme výskyt ADO v rodině u dvou dospělých sester (33 a 35 let) a jejich synů (8 a 11 let). Sledování probandi jsou zatím asymptomatictí, základní biochemická a hematologická vyšetření jsou v normě.

Klíčová slova: osteopetróza, kost, osteoklast, kostní resorpce, fraktura

SUMMARY

Kutílek Š., Hála T.: **Osteopetrosis – a family with marble bone disease**

Osteopetrosis (marble bone disease) is a skeletal disease characterized by hyperostosis or osteosclerosis, high bone density and increased bone fragility. From the pathophysiological point of view, osteoclasts fail to resorb bone. We can distinguish an autosomal dominant “adult” type of osteopetrosis (ADO) with mild to moderate symptoms, “malignant infantile” autosomal recessive osteopetrosis (ARO), intermediate recessive osteopetrosis (IRO) and some other rare types. The incidence of ARO is 1 : 250 000; it is manifested in infancy and early childhood. The typical clinical signs include hypocalcaemia, pancytopenia and compression neuropathy. The affected patients die within the first decade of life. ADO has an incidence of 1 : 20 000. The bones are dense but fragile and the outcome is more favorable compared to ARO. However, the affected patients are at higher risk of fractures, osteomyelitis, visual impairment, neuropathy and hematopoietic disorders. Presented is ADO in a family where two adult sisters (aged 33 and 35 years) and their sons (aged 8 and 11 years) were affected. The patients are currently asymptomatic and being followed-up.

Keywords: osteopetrosis, bone, osteoclast, bone resorption, fracture

Osteologický bulletin 2015;20(3):130–134

Adresa: doc. MUDr. Štěpán Kutílek, Nemocnice Klatovy, Plzeňská 929, 339 01 Klatovy, e-mail: kutilek@nemkt.cz

Došlo do redakce: 18. 6. 2015

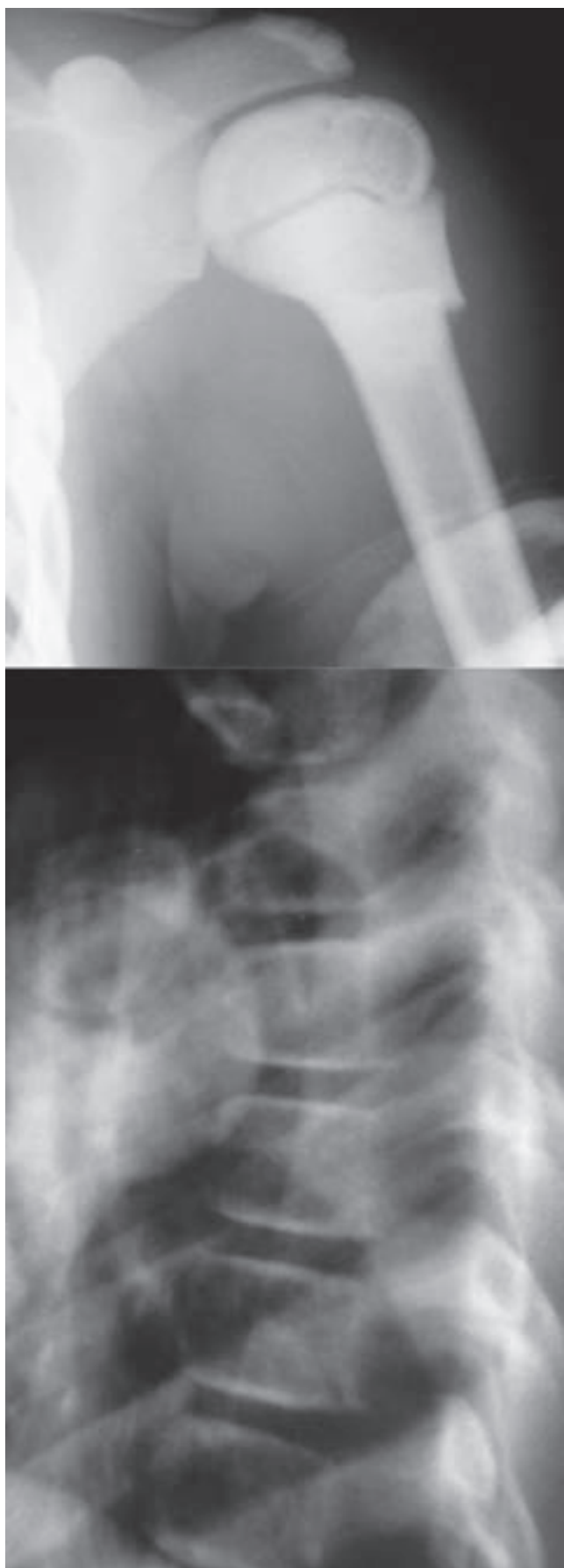
Přijato k tisku: 12. 7. 2015

Úvod

Osteopetróza (nemoc mramorové kosti) patří mezi metabolická onemocnění skeletu provázená hyperostózou nebo nápadnou osteosklerózou, mimořádně vysokou denzitou kostní-

ho minerálu (BMD) a zvýšenou kostní lomivostí. Je porušen vztah mezi kostní formací a kostní resorpcí výrazně v neprospěch kostní resorpce. Charakteristická bývá široká variabilita klinických projevů [1,2].

Obrázek 1a, b
RTG snímky humeru a páteře u pacienta č. 1



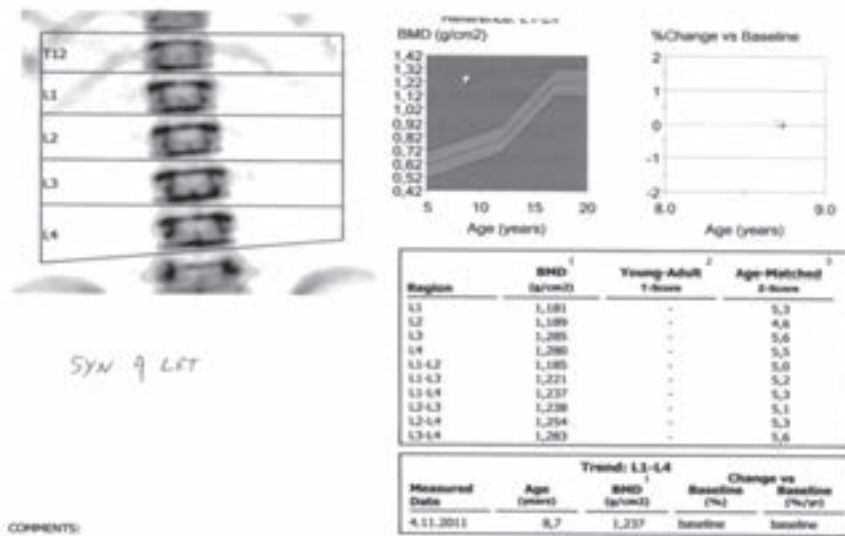
Kazuistika

8letý chlapec s bezvýznamnou osobní anamnézou (pro-
dělal 1× bronchopneumonii) byl v roce 2011 odeslán do
osteologické ambulance Dětského oddělení Pardubické
krajské nemocnice z Oddělení dětské chirurgie. V rodinné
anamnéze byl vážný údaj o onemocnění skeletu u sestry
matky našeho pacienta. Chlapec měl zcela fyziologický so-
matický interní nálezn, tělesná výška i hmotnost byly přesně
na 50. percentilu (0 SD). Potřeba chirurgického ošetření vy-
plynula z dislokované fraktury proximální části levého hu-

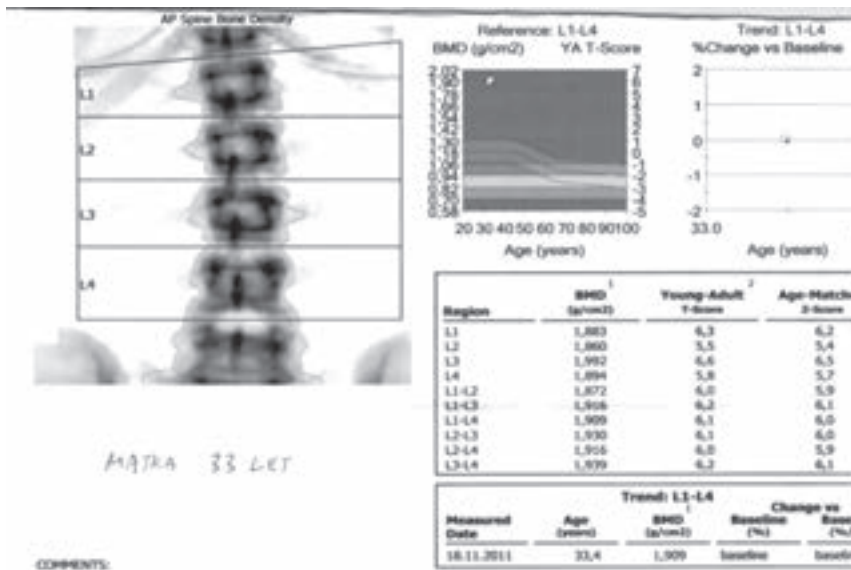
Obrázek 1c, d
RTG snímky lbi a hrudníku u opacienta č. 1



Obr. 2
BMD DXA L1-L4 u pacienta č. 1



Obr. 3
BMD DXA L1-L4 u matky pacienta č. 1



meru, kterou si přivodil po pádu z trampolíny. Na rentgenových snímcích humeru se zachycením i části páteře byla patrná nápadná sytost kostní tkáně. Z tohoto důvodu jsme zpětně vyhodnotili předchozí snímek hrudníku (předozadní snímek plic a srdce) a doplnili rentgenový snímek lbi. Zobrazený skelet byl nápadně sytý (obr. 1a, b, c, d). Vyšetření denzity kostního minerálu (BMD) v oblasti bederní páteře (L1-L4) ukázalo nápadně vysokou kostní denzitu (1,237 g/cm² tj. Z-skóre = +5,3 SD) (obr. 2). Laboratorní vyšetření zahrnující krevní obraz s diferencíál-

ním rozpočtem, základní biochemismus včetně kalcémie, fosfatémie, aktivity alkalické fosfatázy v séru, sérové hladiny parathormonu i markery kostního obratu (sérová koncentrace osteokalcinu a C-terminálního telopeptidu – Cross Laps) byly v rozmezí relevantních referenčních hodnot. Vyšetření sluchu a zraku bylo rovněž v normě, stejně jako psychomotorický vývoj dítěte. Nález svědčil pro takzvanou benigní formu osteopetrózy (tedy autozomálně dominantní osteopetrózu – ADO).

Pacientova matka (nar. 1978) byla v té době 33letá, středoškolsky vzdělaná, anamnesticky bez fraktur či osteomyelitidy, pro hypofunkci štítné žlázy užívala levothyroxin. Neměla žádné obtíže týkající se sluchu či zraku. Vyšetření BMD L1-L4 ukázalo extrémně vysoké hodnoty kostní denzity (T-skóre = +6,1 SD) (obr. 3). Laboratorní vyšetření krevního obrazu a biochemických parametrů včetně ukazatelů kostního obratu bylo v normě.

Bratr pacienta (nar. 2010) v té době ve věku jednoho roku měl normální psychomotorický i somatický vývoj. BMD L-páteře byla u něho vyšetřena v r. 2015 se zcela normálním nálezem (0,604 g/cm² tj. Z-skóre = -0,2 SD). Sestře pacientovy matky (nar. 1976) bylo v té době 35 let. Ve věku 7 let u ní lékaři stanovili diagnózu „skeletálního onemocnění“. Pro patologickou frakturu tehdy podstoupila ortopedickou operaci, dle rentgenologického nálezu a histologického vyšetření se usuzovalo na osteopetrózu. Další fraktury se již nevyskytly, osteomyelitidu nikdy neprodělala. Stejně jako její sestra měla sluch, zrak a laboratorní nálezy v normě. Denzitometrické vyšetření (BMD L1-L4) prokázalo abnormálně vysokou kostní denzitu (T-skóre = +6,0 SD)

Její syn (bratranec pacienta č. 1) byl v té době 11letý, zcela zdravý, aktivní fotbalista, bez anamnézy fraktur, s mi-

nimální nemocností, bez postižení sluchu či zraku. Denzitometrické vyšetření bederní páteře u něj ukázalo extrémně vysoké hodnoty Z-skóre = +6,4 SD) (obr. 4). Laboratorní vyšetření krevního obrazu a biochemických parametrů včetně ukazatelů kostního obratu měl v normě.

Prarodiče chlapců (rodiče matek) se k vyšetření BMD nedostavili.

Všichni sledovaní jsou zatím (do r. 2015) zcela asymptomaticí, základní biochemická a hematologická vyšetření nevybočují z normálních mezí.

Diskuze

Osteopetróza byla poprvé popsána v roce 1904 prof. Heinrichem Albers-Schoenbergem (1865–1921). Jedná se o velmi heterogenní skupinu chorobných stavů. Podkladem je mutace 10 genů. Základním patofyziologickým mechanismem je neschopnost osteoklastů resorbovat kost, která se tudíž neobnovuje a stává se velmi hutnou, ale křehkou. Charakteristickým nálezem je výrazná sytost kostí na rentgenovém snímku (mramorová kost), tzv. sandwichové obratle a dlouhé kosti tvaru Erlenmayerových baněk [1,2].

Rozlišujeme [1–8]:

- „benigní“ autozomálně dominantní adultní typ (ADO), jen s „mírnými“ příznaky, který je způsoben mutací chloridového kanálu CLCN7 (lokalizovanou na chromozomu 16p13) nebo LRP 5 (lipoprotein-receptor-related-protein 5 lokalizovanou na chromozomu 11q13);
- „maligní“ autozomálně recesivní infantilní typ (ARO), který je způsoben mutací RANK nebo RANKL, CLCN7, TCIRG1, OSTM1, SNX10, PLEKHM1 (chromozomy 11q13.2; 16p13; 6q21);
- „přechodný“ autozomálně recesivní typ (IRO), způsobený mutací CLCN7;
- osteopetrózu s renální tubulární acidózou způsobenou deficitem karboanhydrázy II (chromozóm 8q22);
- některé velmi vzácné typy vázané na X-chromozóm (OLEDAID – osteopetróza s anhidrotickou ektodermální dysplázií či osteopetróza s kombinovanou variabilní imunodeficiencí – CVID).

ADO má incidenci 1 : 20 000, je charakterizována zvýšenou kostní densitou se zvýšenou kostní fragilitou. Oproti ARO je prognóza quad vitam příznivá, ale ve srovnání s referenční nepostiženou populací bylo u téměř 100 členné skupiny postižených prokázáno vyšší riziko zlomenin, osteomyelitidy mandibuly, poruchy zraku, neuropatie a poruchy hemopoezy [5] (tabulka 1). Rozlišuje se ADO I. typu (bez fraktur; jedná se o mutaci LRP5) a II. typu (s frakturami; jedná se o mutaci CLCN7). Léčba je pouze symptomatická [1,2,4–7].

ARO se vyskytuje s incidencí 1 : 250 000, ale kupř. v Kostarice je incidence vyšší (1 : 30 000). ARO se manifestuje již v kojeneckém či batolecím věku hypokalcémií, kompresivní neuropatií s poruchou optických nervů a obrnou okulomotorických nervů i lícního nervu, těžkou poru-

Tabulka 1

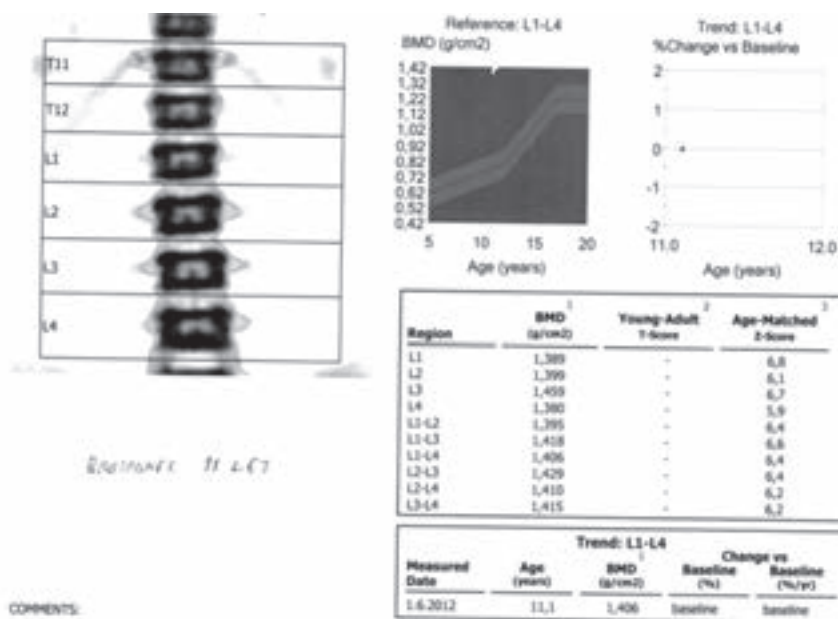
Výskyt komplikací u pacientů s ADO (n = 94)
oproti kontrolní skupině (n = 217)

Parametr	Autozomálně dominantní osteopetróza (n = 94)	Kontrolní skupina (n = 217)	P hodnota
Fraktury	84 %	36 %	p < 0,0001
Osteomyelitis	16 %	1 %	
Porucha/ztráta zraku	19 %	0	
Porucha hemopoezy	3 %	0	

Podle: Waguespack SG et al JCEM 2007

Obr. 4

BMD DXA L1-L4 u bratrance prvního pacienta



chou hemopoezy, extramedulární hemopoezou, hepatosplenomegalií, pancytopenií, hydrocefalem, tetaniemi. Skelet na rentgenovém snímku je hutný, ale kosti jsou velmi křehké [1–3,9–12]. Neléčení nemocní obvykle umírají během první dekády života při sepsích, těžké anémii a krvácivých projevech. Jedinou možností léčby je včasná transplantace kostní dřeně. V léčbě bylo v minulosti též zkoušeno podávání interferonu, kalcitriolu a kortikoidů [1–3,9–12].

Přechodný typ osteopetrózy (IRO) je provázen malou postavou, makrocefalií, poruchami hlavových nervů, anémií různého stupně a častými frakturami. Je zvýšená predispozice k osteomyelitidě čelisti [1,2].

V námi demonstrované rodině se jedná o náhodně zjištěnou ADO u dvou dospělých sester a jejich synů. Sledování probandi jsou zatím asymptomatictí.

Závěr

Na osteopetrózu je třeba pomýšlet při nálezů syté kosti na RTG, při opakovaných zlomeninách s „paradoxním“ nálezem vyšší BMD nebo při robustním skeletu dítěte. Je důležité vědět, že nález výrazně syté, hutné kosti na RTG snímku kojence či novorozence může vést k diagnostice ARO a následné, včasné, život zachraňující transplantaci kostní dřeně.

Literatura

1. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;20(4):5.
2. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP et al. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:522-536.
3. Bonapace G, Moricca M, Talarico V et al. Identification of two novel mutations on CLCN7 gene in a patient with malignant osteopetrosis. *Ital J Pediatr* 2014; 40:90.
4. García CM, García MA, García RG, Gil FM. Osteomyelitis of the mandible in a patient with osteopetrosis. Case report and review of the literature. *J Maxillofac Oral Surg* 2013;12:94-99.
5. Waguespack SG, Hui SL, Dimeglio LA, Econs MJ. Autosomal dominant osteopetrosis: clinical severity and natural history of 94 subjects with a chloride channel 7 gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:771-778.
6. Tohidi E, Bagherpour A. Clinicoradiological findings of benign osteopetrosis: report of two new cases. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2012;6:152-157.
7. Wada K, Harada D, Michigami T et al. A case of autosomal dominant osteopetrosis type II with a novel TCIRG1 gene mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:575-577.
8. Sobacchi C, Pangrazio A, Lopez AG et al. As little as needed: the extraordinary case of a mild recessive osteopetrosis owing to a novel splicing hypomorphic mutation in the TCIRG1 gene. *J Bone Miner Res* 2014;29:1646-1650.
9. Stark Z, Pangrazio A, McGillivray G, Fink AM. Association of severe autosomal recessive osteopetrosis and structural brain abnormalities: a case report and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2013;56:36-83.
10. Kumar KJ, Bandaru K, Prashanth SN et al. Malignant infantile osteopetrosis. *Indian J Hum Genet* 2013;19:90-92.
11. Essabar L, Meskini T, Ettair S et al. Malignant infantile osteopetrosis: case report with review of literature. *Pan Afr Med J* 2014;17:63.
12. Engiz O, Kara S, Bagrul D et al. Infantile malignant osteopetrosis: a rare cause of neonatal hypocalcemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:1205-1207.