

Anna Fałkowska, Janina Marta Choma, Dominik Grabowski, Katarzyna Drabko

## Osteopetroza jako rzadka przyczyna niedokrwistości wieku rozwojowego – opis przypadku

### Osteopetrosis as a rare cause of anaemia in paediatric patients: a case report

Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Anna Fałkowska, Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie, ul. prof. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin, tel.: +48 81 718 55 00

#### Streszczenie

Niedokrwistość jest powszechnie spotykanym objawem u pacjentów pediatrycznych. Najczęstszą jej przyczynę stanowi niedobór żelaza. W diagnostyce różnicowej oprócz najpopularniejszych schorzeń powodujących obniżenie poziomu hemoglobiny warto wziąć pod uwagę również te mniej częste. W praktyce lekarza ambulatoryjnej opieki zdrowotnej niezwykle istotną rolę odgrywają wywiad, badanie przedmiotowe oraz okresowe badania bilansowe. Umożliwiają one wykrycie chorób przewlekłych, między innymi wrodzonych chorób metabolicznych. Jedną z nich jest osteopetroza, objawiająca się upośledzeniem hematopoezy. Powoduje również spowolnienie wzrastania, zniekształcenia kości, zaburzenia neurologiczne. W pracy przedstawiono opis przypadku chłopca z rozpoznaną osteopetrozą, u którego pierwszą manifestacją choroby była niedokrwistość.

**Słowa kluczowe:** niedokrwistość, hematopoeza, osteopetroza, choroba Albersa-Schönberga, marmurkowość kości

#### Abstract

Anaemia is a common manifestation in paediatric patients. The most common cause of anaemia is iron deficiency. In differential diagnosis not only the most common diseases resulting in haemoglobin decrease should be considered, but also those less common. In an outpatient care physician's practice, interview, physical examination and routine periodic preventative examinations play a very important role. They make it possible to detect chronic diseases, including congenital metabolic diseases. These include osteopetrosis, which manifests with impaired haematopoiesis. Osteopetrosis also causes stunted growth, bone deformation and neurological disorders. We present the case of a boy with diagnosed osteopetrosis, in whom anaemia was the first manifestation of the disease.

**Keywords:** anaemia, haematopoiesis, osteopetrosis, Albers-Schönberg disease, marble bone disease

## WSTĘP

**N**iedokrwistość u dzieci, definiowana jako poziom hemoglobiny (Hb) poniżej dwóch odchyłek standardowych od normy dla danego wieku, jest objawem wielu jednostek chorobowych.

W populacji dziecięcej stwierdza się ją w 42,6% przypadków, przy czym występowanie ciężkiej anemii, związanej z pogorszeniem funkcji poznawczych i zwiększoną śmiertelnością, wynosi 0,9–1,5%<sup>(1)</sup>. W diagnostyce istotny jest podział anemii ze względu na objętość krwinki czerwonej (*mean corpuscular volume*, MCV). Niedokrwistość możemy określić jako mikrocytarną, normocytarną lub makrocytarną.

U pacjentów pediatrycznych najczęstszym typem jest anemia mikrocytarna z niedoboru żelaza<sup>(2)</sup>. Około 42% przypadków obniżonej Hb u dzieci wynika z niedoboru żelaza<sup>(1)</sup>. Szczyt występowania niedokrwistości z powodu niedoboru żelaza przypada na okres między 6. a 20. miesiącem życia oraz na czas dojrzewania<sup>(3)</sup>.

W wynikach morfologii krwi obwodowej współistnienie obniżonej Hb z prawidłowym poziomem leukocytów (*white blood cells*, WBC) i płytek krwi (*platelets*, PLT) może stanowić o wybiórczej aplazji układu czerwokrwińkowego, nadmiernym rozpadzie krwinek czerwonych lub o niedokrwistości towarzyszącej chorobom przewlekłym. Z kolei pancytopenia może wskazywać na zaburzenie funkcji szpiku kostnego<sup>(4)</sup>.

## OPIS PRZYPADKU

Chłopiec z rozpoznaniem niedokrwistości obserwowanej od wieku 4,5 miesiąca życia (początkowo mikro-, następnie normocytarnej) o nieokreślonej etiologii, hospitalizowany wcześniej na Oddziale Patologii Niemowląt, w wieku 7 miesięcy został skierowany do Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej celem rozszerzenia diagnostyki. Wywiad rodzinny i okooporodowy był nieobciążony. Dziecko karmiono mlekiem modyfikowanym z rozszerzaniem diety niemowlęcej; chłopiec miał dobry apetyt, przybierał



Ryc. 1. Kształt głowy dziecka chorego na osteopetrozę: makrocefalia, uwydatnione guzy czołowe



Ryc. 2. Zdjęcie radiologiczne kończyny dolnej prawej: pogrubiałe przynasady kości długich, zwiększona gęstość mineralna kości

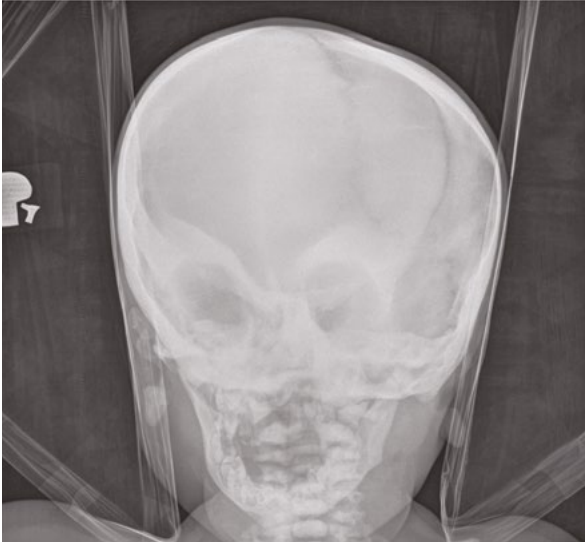
prawidłowo na wadze. Rozwój psychoruchowy przebiegał bez odstępstw od normy. W chwili przyjęcia na Oddział dziecko było w stanie ogólnym dobrym, prawidłowo aktywne, wydolne krążeniowo i oddechowo. W badaniu fizykalnym poza bladą skórą i pojedynczymi furczeniami udzielonymi nad polami płucnymi nie odnotowano odchyłek od normy. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość normocytarną (Hb 8,8 g/dl, MCV 85,4 fl), retikulocytozę (41 promili); poziomy WBC i PLT były w granicach normy. Wykluczono niedobór żelaza, witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego, a także niedoczynność tarczycy. Wyniki badań w kierunku sferocytozy były negatywne. W trakcie kolejnej hospitalizacji wykonano biopsję aspiracyjną szpiku. Uwagę zwróciły trudności techniczne w jego pobraniu – występował problem z wprowadzeniem igły biopsyjnej do jamy szpikowej.

Na podstawie mielogramu rozpoznano hipoplazję układu czerwokrwińkowego. Wysunięto podejrzenie niedokrwistości Blackfana–Diamonda (*l'anémie de Blackfan–Diamond*, ABD) i włączono do leczenia sterydy podawane

	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	WBC ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	PLT ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	Reti (‰)
Przed włączeniem ENC	8,8	28,6	85,4	12,54	254 000	41
ENC w dawce 2 mg/kg m.c./dobę	10,4	34,2	84,7	26,57	374 000	51
ENC w dawce 0,9 mg/kg m.c./dobę	14,3	44,1	83,1	21,83	481 000	9
Po odstawieniu ENC	9,6	30,2	77,6	8,26	293 000	23

ENC – Encorton; Hb – hemoglobina; Ht – hematokryt; MCV – *mean corpuscular volume*, objętość krwinki czerwonej; WBC – *white blood cells*, krwinki białe; PLT – *platelets*, płytki krwi; Reti – retikulocyty.

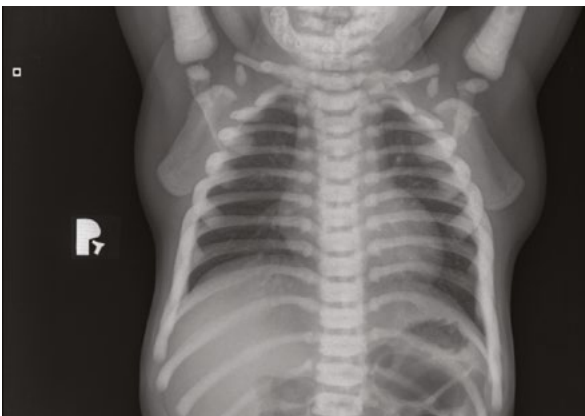
Tab. 1. Parametry krwi obwodowej w trakcie leczenia ENC



Ryc. 3. Zdjęcie radiologiczne kości czaszki – płaszczyna czołowa: znaczne powiększenie mózgowca w stosunku do twarzoczaszki, zwiększony wymiar dwuskroniowy



Ryc. 4. Zdjęcie radiologiczne kości czaszki – płaszczyna strzałkowa: znaczne powiększenie mózgowca w stosunku do twarzoczaszki, zwiększony wymiar czołowo-potyliczny, obraz „świecących” kości



Ryc. 5. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej – projekcja przód–tył: sklerotyzacja trzonów kręgow, centralne przejaśnienie w trzonach kręgow

doustnie – Encorton (ENC) w dawce 2 mg/kg m.c. Tolerancja leczenia była dość dobra – uzyskano wyraźną, bardzo dobrą reakcję na ENC, stopniowo redukowano więc dawkę. Wyniki morfologii krwi obwodowej w toku diagnostyki i leczenia ENC przedstawia tab. 1.

W 2. roku życia chłopca zmieniły się proporcje jego ciała – zauważono uwydatnione guzy czołowe, zwiększony wymiar dwuskroniowy i czołowo-potyliczny czaszki oraz dysproporcję twarzoczaszki w stosunku do mózgowca z przewagą mózgowca (ryc. 1). Stwierdzono obustronny niedosłuch oraz oczopląs obrotowy oka prawego. Poszerzono diagnostykę o zdjęcia radiologiczne układu kostnego, które wykazały sklerotyzację i pogrubienie kości, szczególnie w okolicy przynasad kości długich (ryc. 2–4). Przeprowadzono badanie genetyczne w kierunku osteopetrozy (OP, choroba Albersa-Schönberga, choroba marmurowych kości, marmurkowość kości), które udowodniło wystąpienie u chłopca mutacji *TCIRG1*, odpowiadającej osteopetrozie dziedzicznej autosomalnie recesywnie (*autosomal recessive osteopetrosis*, ARO). Ponadto u dziecka wykryto hipogammaglobulinemię, wymagającą substytucji preparatami dożylnymi immunoglobulin. Pacjent został poddany przeszczepieniu komórek macierzystych od dawcy niespokrewnionego (*allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT), co jest jedynym obecnie dostępnym leczeniem przyczynowym tego schorzenia.

## OMÓWIENIE

Osteopetroza jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, objawiającą się zwiększoną gęstością kości, która wynika z nieprawidłowej formy i funkcji osteoklastów<sup>(5)</sup>. Występują dwie odmiany choroby: dziedziczna autosomalnie dominująco (postać dorosłych) oraz ARO – znana jako złośliwa osteopetroza niemowlęca – która zostanie omówiona w niniejszej publikacji.

Znanych jest kilka mutacji powodujących ARO. Mutacje w genach *TCIRG1*, *CLCN7*, *OSTM1*, *SNX10* i *PLEKHM1* prowadzą do ARO bogatej w osteoklasty (są one obecne w znacznej liczbie, ale ich funkcja resorpcyjna jest zaburzona), natomiast mutacje w *TNFSF11* i *TNFRSF11A* prowadzą do ARO ubogiej w osteoklasty<sup>(5)</sup>.

Zwiększona gęstość kości może paradoksalnie ją osłabiać, prowadząc do złamań patologicznych oraz zapaleń kości i szpiku. Wzrost kości długich jest upośledzony, co skutkuje niskorosłością. Makrocefalia i uwydatnione guzy czołowe rozwijają się w ciągu 1. roku życia, co powoduje charakterystyczny wygląd twarzy. W zdjęciach radiologicznych obserwuje się obraz białych, „świecących” kości, deformacje przynasad kości długich o wyglądzie kolby Erlenmeyera i nierównomierną sklerotyzację trzonów kręgow (*sandwich vertebrae*) (ryc. 2–5)<sup>(6)</sup>.

Pozostałe objawy ARO wynikają z zarastania jam szpikowych i dysfunkcji szpiku kostnego. Skutkuje to groźną dla życia pancytopenią i wtórną hematopoezą pozaszpikową w wątrobie i śledzionie<sup>(6,7)</sup>. Ponadto mutacja *TNFRSF11A* jest związana z defektem dojrzewania limfocytów B,

co u osób z ARO prowadzi do hipogammaglobulinemii<sup>(8)</sup>.

Wskutek osłabionej resorpcji kośćca następuje zwężenie, a następnie zarastanie kanałów nerwów czaszkowych, co wpływa na wystąpienie oczopląsu, zeza, utraty wzroku i utraty słuchu. Uznaje się, że głuchota dotyka około 78% chorych na ARO<sup>(9)</sup>.

Niedokrwistość jest często opisywaną manifestacją OP – zarówno w postaci niemowlęcej, jak i w postaci dziedzicznej autosomalnie dominująco. U dzieci często współistnieje ona ze stanami gorączkowymi, hepatosplenomegalią i przewlekłym zmęczeniem, którym towarzyszą niski wzrost oraz makrocefalia<sup>(10–12)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Warto pamiętać, że przyczynami niedokrwistości u dzieci mogą być – poza tymi oczywistymi, takimi jak niedobór żelaza i witamin krwiotwórczych, utrata krwi spowodowana np. miesiączkowaniem, proces rozrostowy szpiku kostnego – również schorzenia rzadkie. Brak poprawy po stosowanym leczeniu, wykluczenie najczęstszych stanów przebiegających z niską Hb i objawy towarzyszące mogące sugerować etiologię genetyczną wskazują na konieczność poszerzenia diagnostyki w ramach ośrodka specjalistycznego.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

1. WHO: The global prevalence of anaemia in 2011. World Health Organization, Genewa 2015: 4–5.
2. Wang M: Iron deficiency and other types of anemia in infants and children. *Am Fam Physician* 2016; 93: 270–278.
3. Borgna-Pignatti C, Marsella M: Iron deficiency in infancy and childhood. *Pediatr Ann* 2008; 37: 329–337.
4. Dmoszyńska A: Wielka interna. Hematologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011: 223.
5. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP et al.: Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 522–536.
6. Stark Z, Savarirayan R: Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 5.
7. Buda P, Tylki-Szymańska A, Wieteska-Klimczak A et al.: Złośliwa osteopetroza niemowlęca – opis przypadku. *Pediatr Pol* 2012; 87: 192–197.
8. Guerrini MM, Sobacchi C, Cassani B et al.: Human osteoclast-poor osteopetrosis with hypogammaglobulinemia due to *TNFRSF11A (RANK)* mutations. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 64–76.
9. Dozier TS, Duncan IM, Klein AJ et al.: Otologic manifestations of malignant osteopetrosis. *Otol Neurotol* 2005; 26: 762–766.
10. Mishra S, Agarwalla SK, Prahara BR et al.: Malignant infantile osteopetrosis, presenting as hemolytic anemia: a case report. *Int J Med Sci Public Health* 2016; 5: 146–148.
11. Yadav S, Chalise S, Chaudhary S et al.: Osteopetrosis in two siblings: two case reports. *BMC Res Notes* 2016; 9: 55.
12. Sreehari S, Naik DR, Eapen M: Osteopetrosis: a rare cause of anemia. *Hematol Rep* 2011; 3: e1.