

مورد نگاری

استفاده از بی فسفونات‌ها در فیبرو دیسپلازی استخوان

تاریخ دریافت: ۹۲/۷/۱۰ - تاریخ پذیرش: ۹۳/۷/۱۹

خلاصه

مقدمه

دیسپلازی فیروز یک ضایعه اسکلتال خوش خیم است که یک یا چند استخوان را درگیر می‌کند. این اختلال یک بیماری خوش خیم مادرزادی است که هر دو جنس را یکسان درگیر می‌کند. این ضایعات ممکن است باعث دفورمیتی استخوان، شکستگی یا دردهای مزمن اسکلتی شود و یک عامل مساعد کننده برای شکستگی‌های پاتولوژیک است.

معرفی بیمار

در این مقاله دختری ۱۲ ساله معرفی می‌شود، که از ۲ سال قبل دچار درد در استخوان فمور و لگنش شده و علی‌رغم دریافت درمان‌های معمول پاسخ مطلوبی نداشته است، با انجام بررسی‌های تشخیصی بیشتر برای بیمار تشخیص دیسپلازی فیروز داده شد و پس از درمان با بیس فسفونات‌ها بهبود قابل توجهی در علایم پیدا کرد. در طی پیگیری شش ماهه علایم بیمار بهبود یافت و عارضه جانبی مهمی رخ نداد.

نتیجه گیری

استفاده از بی فسفونات‌ها می‌تواند در کاهش درد و شکستگی و نیز دفورمیتی استخوان در بیماری دیسپلازی فیروز مفید باشد. در این بیمار نیز استفاده از انفوزیون دوره ای پامیدرونات برای درمان، منجر به بهبود چشمگیر درد، لگنش و علایم رادیولوژیک گردید.

کلمات کلیدی: بیس فسفونات‌ها، دیسپلازی فیروز، دردهای استخوانی

پی نوشت: در این مقاله تضاد منافی وجود ندارد. نویسندگان از پرسنل بخش آزمایشگاه و رادیولوژی بیمارستان امام رضا کمال تشکر و قدردانی را دارند.

^۱ رحیم و کیلی

^۲ محمد قره داغی

^۳ سمانه کوزه گران*

۱-استاد غدد و اندوکرینولوژی کودکان،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲-استاد ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد،

مشهد، ایران

۳-استاد یار اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مشهد،

مشهد، ایران

*مشهد- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد،

ایران

تلفن: +۹۸-۹۱۵۵۶۱۸۲۰۷

email:kouzegarans@mums.ac.ir

مقدمه

دیسپلازی فیروز اختلال متابولیک استخوانی است که همراه سندرم مک کون آلبرایت است. این سندرم یک اختلال عملکرد غدد درون‌ریز همراه با هیپرپیگمانتاسیون پوستی (لکه‌های کافه نولیت) و دیسپلازی فیروز سیستم اسکلتی است. این بیماری در اثر پرکاری غدد متعدد ایجاد می‌شود. بعضی افراد ضایعات گسترده‌ای از پیگمانتاسیون پوستی به همراه بلوغ زودرس دارند (۱). دیسپلازی فیروز یک ضایعه اسکلتال خوش‌خیم است که یک یا چند استخوان را درگیر می‌کند. این اختلال یک بیماری مادرزادی است که هر دو جنس را یکسان درگیر می‌کند و اتیولوژی بیماری ناشی از موتاسیون در ژنی است که کد کننده زیرگروه آلفا از پروتئین محرک G می‌باشد (G(S)alpha). این ضایعات ممکن است باعث دفورمیتی استخوان، شکستگی یا دردهای مزمن اسکلتی شود و یک عامل مساعد کننده برای شکستگی‌های پاتولوژیک می‌باشد (۲-۴).

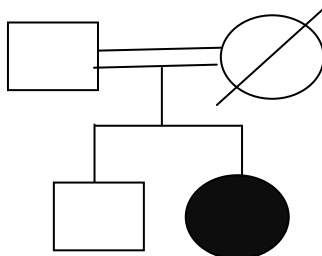
ضایعات فوکال یا چند کانونی است و ظاهری رادیولوسنت دارند و اسکن رادیوایزوتوپ استخوان افزایش باز جذب را در مناطق تحت تاثیر نشان می‌دهد. در طی چند سال گذشته، بیس فسفونات‌ها به صورت انفوزیون وریدی برای درمان دیسپلازی فیروز استفاده شده‌است و در بهبود عملکرد، کاهش درد و کاهش ریسک شکستگی کمک کننده بوده‌اند (۲-۵).

معرفی بیمار

بیمار مورد بحث، دختری ۱۲ ساله است که تظاهر بیماری‌اش به صورت لنگش و درد استخوانی در فمور سمت راست از ۲ سال قبل از مراجعه و به دنبال تروما، بوده‌است. بیمار مراجعات متعدد به درمانگاه ارتوپدی داشته و تحت درمان‌های معمول و NSAID قرار گرفته که بهبودی حاصل نشده‌است و به علت ادامه درد و لنگش برای وی اقدامات تشخیصی گسترده از قبیل رادیوگرافی و سی تی اسکن از فمورانجام شده و در نهایت با تشخیص دیسپلازی فیروز به درمانگاه غدد اطفال ارجاع گردیده‌است. در معاینات بالینی از نظر معیارهای بلوغ، وی در مرحله تانر: II، پوبارک I قرار دارد و منارک نداشته‌است.



شکل ۱- لکه‌های کافه نولیت در ران و باتوک بیمار



شکل ۲- شجره‌نامه

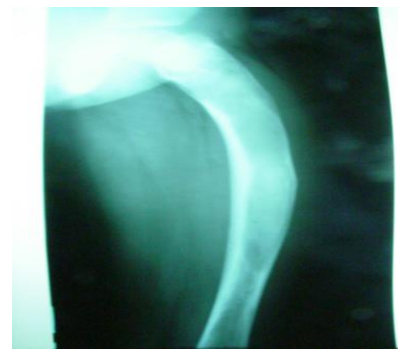
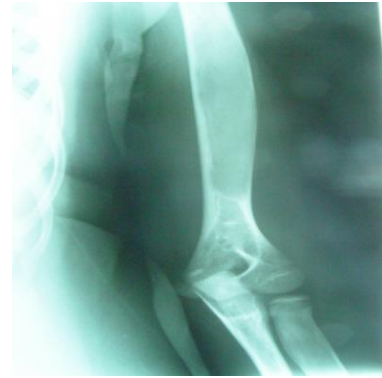
یافته های آزمایشگاهی: $Ca:9.6 \text{ mg/dl}$ ، $AIP:456 \text{ U/L}$ ، $Hb:12.6$ ، $WBC:6200$ ، $BUN:8$ ، $Cr:0.5 \text{ mg/dl}$ ، $TsH: 3.2 \text{ micro}$ ، آزمایشات هورمونی: $plat:180000$ ، $LH:3.2 \text{ mIU/ml}$ ، $T_4:10.4 \text{ microg/dl}$ ، mol/L ، $PRL:10.2 \text{ ng/ml}$ ، $FSH:3.9 \text{ mIU/ml}$ ، کورتیزول پایه صبحگاهی: 390.4 nmol/l ، و در محدوده طبیعی بودند. در رادیوگرافی در استخوان های بازو و فمور سمت راست، ضایعات کیستیک و لیتیک مشاهده شده است و اسکن استخوان افزایش جذب را در استخوان فمور سمت راست، مچ دست و گونه نشان داده است (شکل ۳). برای وی درمان با پامیدرونات وریدی به صورت دوره ای هر ۳ ماه یک بار به مدت ۳ روز تجویز شد که بعد از یک دوره ۶ ماهه بهبود قابل ملاحظه در لنگش و درد استخوان وی و نیز علائم رادیوگرافی حاصل شد.

بحث

دیسپلازی فیروز استخوان، یک بیماری مادرزادی غیر ارثی است که هر دو جنس را به طور مساوی درگیر می کند. ضایعات استخوانی در دیسپلازی فیروز با افزایش تکثیر سلول های شبیه فیروبلاست که در مناطقی مشابه استئوکلاست ها و در بعضی مناطق دیگر شبیه کندروسیت ها تظاهر دارند، مشخص می شود و نیز همراهی با افزایش باز جذب استئوکلاستیک استخوان ها دارد. ضایعات فوکال یا پلی اوستئوتیک هستند دیسپلازی فیروز با لکه های کافه تئولیت معمولا با سندروم مک کون آلبرایت همراه است (۴، ۵).

بیمار مورد مطالعه، دیسپلازی فیروز پلی اوستئوتیک به همراه هیپریگمانتاسیون داشت، که البته همراهی با بلوغ زودرس و همچنین اختلالات اندوکراین دیگر که در برخی بیماران مبتلا به سندروم مک کون آلبرایت مشاهده می شود، در این بیمار وجود نداشت. این بیمار ضایعات کیستیک و لیتیک در فمور سمت راست و استخوان گونه داشت که با افزایش جذب در اسکن استخوان همراه بود.

بیس فسفونات ها، از سال ها قبل به عنوان تداوم دهنده مینرالیزاسیون استخوان شناخته شده است. عملکرد بیولوژیک اصلی بیس فسفونات ها شامل مهار جذب استئوکلاستیک



شکل ۳- ضایعات کیستیک و لیتیک در استخوان های ران و بازو و ساق پا

در معاینه، ماکول های کافه تئولیت در باتوک، ران راست، قدام قفسه سینه و نیز در گردن دارد. که ابعاد آن در حدود $2 \text{ cm} \times 3 \text{ cm}$ در ران و باتوک و در ناحیه گردن $7 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$ می باشد (شکل ۱). او همچنین از تورم مچ دست راست و نیز درد مچ دست در هنگام نوشتن شکایت دارد. در معاینه سیستمیک هیچ نکته غیر طبیعی یافت نشد. والدین منسوب هستند و سابقه مشکلات استخوانی در مادر بیمار وجود داشته است (البته مادر بیمار حدود ۸ سال قبل فوت کرده است).

مدت دو سال تجویز شد. همه بیماران کاهش مشخص و قابل توجه در درد استخوانی و افزایش توان حرکتی را ذکر کردند. میزان شکستگی در استخوانها کاهش یافت و پامیدرونات به عنوان درمانی موثر با عوارض کم برای کودکان با این بیماری پیشنهاد شد (۹).

یکی از تظاهرات اصلی سندرم مک کون آلبرایت فیبرودیسپلازی می باشد و اغلب با پیامدهای بالینی شدید مثل درد استخوانی، دفورمیتی استخوان و شکستگی های پاتولوژیک همراهی دارد. درمان با بیس فسفوناتها در کودکان مبتلا به این بیماری در سالهای اخیر نتایج دلگرم کننده ای را نشان داده است. در مطالعه انجام شده در ایتالیا بر ۱۰ دختر و ۴ پسر مبتلا به فیبرودیسپلازی متوسط تا شدید، درد، شکستگی، و دفورمیتی و معیارهای بیوشیمیایی استخوانی قبل و بعد از درمان مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج مطالعه اثرات سودمندی از درمان دراز مدت با بیس فسفوناتها بر ضایعات استخوانی و کاهش درد و شکستگی و شواهد بهبود رادیولوژیک استخوانهای دراز را نشان داد (۱۰). بیمار مورد نظر ما نیز تحت درمان با انفوزیون دوره‌ای پامیدرونات (هر ۳ ماه) قرار گرفته و با بهبود نشانه‌ها و کاهش درد و لنگش بدون بروز هر گونه شکستگی همراه بوده است.

نتیجه گیری

در مطالعات متعدد نتیجه درمان متفاوت بوده است و در چندین مطالعه مفید بودن بی فسفوناتها نشان داده شده است. بیمار حاضر نیز بهبود قابل ملاحظه ای در کاهش درد، بهبود لنگش و علایم رادیوگرافی نشان داد. لذا استفاده از بی فسفوناتها می تواند در کاهش درد و شکستگی و نیز دفورمیتی استخوان در بیماری فیبرودیسپلازی مفید باشد.

تشکر و قدردانی

از کلیه همکاران بخش رادیولوژی و آزمایشگاه بیمارستان امام رضا (ع) تشکر و قدردانی می شود.

استخوان می باشد که در شرایطی که افزایش باز جذب استخوان وجود دارد مثل بیماری پاژه استخوان و استئوزنر ایمپرکتا، نقش مهمی بر عهده دارد (۴، ۶).

طی چند سال اخیر، بیس فسفوناتها به صورت انفوزیون وریدی برای درمان دیسپلازی فیروز مورد استفاده قرار گرفته اند. این درمان باعث بهبود در عملکرد، کاهش درد و کاهش ریسک شکستگی شده است. و معیارهای بیوشیمیایی استخوان را کاهش داده است و بهبودی رادیولوژیک در ضایعات استئولیتیک در حدود ۵۰٪ از بیماران دیده شده است (۴، ۷-۹).

کودکان مبتلا به بیماری فیبرودیسپلازی دچار اختلال در تمایز استئوبلاستها هستند که در مراحل اولیه امبریونز کسب شده و منجر به ضایعات فیروز در استخوان می شود. این ضایعات با دفورمیتی، شکستگی و دردهای استخوانی در نواحی گرفتار همراه است. در مطالعه انجام شده در آلمان ۸ بیمار با فیبرودیسپلازی که از دردهای استخوانی شاکی بودند، تحت درمان با پامیدرونات وریدی قرار گرفتند و بهبودی قابل ملاحظه ای در درد استخوانی داشتند. دارو به خوبی تحمل شد. عوارض جانبی اندک و محدود به تب بدون علامت سیستمیک و مختصر کاهش در کلسیم سرم بود (۳). آشو^۱ و همکارانش در هند دختری ۱۵ ساله با لنگش و دردهای استخوانی به مدت ۵ ماه، که سابقه شکستگی های متعدد در استخوان ران راست داشت، معرفی کردند. وی ماکولهای کافه ثولیت در باتوک چپ و راست داشت و با تشخیص فیبرودیسپلازی تحت درمان دوره ای با پامیدرونات وریدی هر ۳ ماه قرار گرفت. علاوه بر این ویتامین D و کلسیم نیز دریافت کرد. با درمان بهبودی چشمگیری در دردهای استخوانی داشت و طی سه سال پیگیری هیچگونه شکستگی استخوانی جدیدی رخ نداد. بنابراین بیمار پیامد خوبی از نظر کاهش شکستگی و درد استخوانی با این درمان به دست آورد (۴).

در مطالعه ای که در استرالیا انجام شد، ۹ بیمار مبتلا به فیبرودیسپلازی تحت درمان با پامیدرونات قرار گرفتند. پامیدرونات به صورت انفوزیون وریدی سه روز هر شش ماه به

References:

1. Garibaldi L, Chemaitilly W. Disorders of pubertal Development. In: Kliegman R, Stanton B, Schor N, Behrman R. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed: Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. 1891-1892.
2. DiCaprio MR, Enneking WF. Fibrous dysplasia Pathophysiology, evaluation, and treatment. J Bone Joint Surg Am 2005;87(8):1848-1864.
3. Pfeilschifter J, Ziegler R. Effect of pamidronate on clinical symptoms and bone metabolism in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. Med Klin (Munich) 1998 Jun 15; 93(6):352-359.
4. Rastogi A, Bhadada SK, Bhansali A. Recurrent Femur Neck Fracture and Response to Bisphosphonates in Polyostotic Fibrous Dysplasia. The Indian Journal of Pediatrics. 2012;79(5):667-9.
5. Khadilkar V, Khadilkar A, Maskati G. Oral bisphosphonates in polyostotic fibrous dysplasia. Indian pediatrics. 2003;40(9):894.
6. Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of four cases. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(6):2017-20.
7. Classen CF, Mix M, Kyank U, Hauenstein C, Haffner D. Pamidronic acid and cabergoline as effective long-term therapy in a 12-year-old girl with extended facial polyostotic fibrous dysplasia, prolactinoma and acromegaly in McCune-Albright syndrome: a case report. Journal of medical case reports. 2012;6(1):1-5.
8. Jayaraman M, Karikumar K, Verma A, Modi K. Alendronate therapy in polyostotic fibrous dysplasia presenting with pathologic fracture. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2011;40:E48-E50.
9. Zacharin M, O'Sullivan M. Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright syndrome. The Journal of pediatrics. 2000;137(3):403-9
10. Lala R, Matarazzo P, Andreo M, Marazi D. Bisphosphonate treatment of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. J Pediatr Endocrinology Metab. 2006; 19 Suppl 2:583-93.